

USO DE IECA/BRA PÓS INFARTO DO MIOCÁRDIO EM PACIENTES HIPERTENSOS

*Effectiveness Of Ieca / Bra In The Decrease Of Mortality After Myocardial
Infarction In Hypertensions With Cardiovascular Complications*

Manuela M. Lima⁸; Carlos P. Nunes²

Descritores: Infarto agudo do miocárdio, Anti-hipertensivos e Morbimortalidade
Keywords: Acute myocardial infarction, Antihypertensives and Mortality

RESUMO

Introdução: A hipertensão arterial sistêmica é o maior fator de risco para mortalidade das doenças cardiovasculares no mundo. As principais diretrizes de hipertensão, sejam elas nacionais ou internacionais, enfatizam a importância da orientação ao seu tratamento na tentativa de reduzir suas principais complicações, dentre elas o IAM. Os anti-hipertensivos IECA/BRA são as drogas mais utilizadas para redução desses danos. **Objetivo:** Revisar a eficácia do IECA/BRA na diminuição da mortalidade pós IAM em pacientes hipertensos com complicações cardiovasculares. **Métodos:** revisão bibliográfica com pesquisa de artigos em base de dados PUBMED e BVS, sendo selecionados 15 artigos na sua totalidade. **Resultados:** os artigos apontam a importância do tratamento da HAS para evitar complicações cardiovasculares em pacientes hipertensos com complicações cardiovasculares, sendo IECA/BRA as drogas mais utilizadas. A maioria dos artigos corroboram com a mesma ideia no que se refere a eficácia do IECA/BRA na redução da mortalidade pós IAM, não obstante, existe na literatura autores que defendem que o IECA tenha maior eficácia que o BRA na redução ao risco do IAM e/ou outras complicações cardiovasculares em pacientes hipertensos. **Considerações Finais:** Conclui-se que a maioria dos artigos estudados corroboram com a ideia que tanto IECA quanto o BRA tem a mesma eficácia no que diz respeito a redução do risco de morte pós IAM em pacientes hipertensos com complicações cardiovasculares, e uma minoria apontaram que o IECA é mais eficaz que o BRA na redução desse risco.

ABSTRACT

Background: Systemic arterial hypertension is the major risk factor for mortality of cardiovascular

⁸ Estudante de Graduação do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO.

² Professor do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

diseases in the world. The main guidelines for hypertension, whether national or international, emphasize the importance of orientation to its treatment in an attempt to reduce its main complications, among them AMI. The anti-hypertensive agents ACEI / BRA are the drugs most used to reduce these damages. **Aims:** To review the effectiveness of ACE inhibitors / ARBs in reducing post-AMI mortality in hypertensive patients with cardiovascular complications. **Methods:** Bibliographic review with research of articles in database PUBMED and VHL, being selected 15 articles in their totality. **Results:** The articles point out the importance of the treatment of hypertension to avoid cardiovascular complications in hypertensive patients with cardiovascular complications, being IECA / BRA the most frequently used drugs. Most articles corroborate with the same idea regarding the effectiveness of ACE inhibitors / ARBs in reducing mortality after AMI, however, there are authors in the literature who argue that ACEI is more effective than ARF in reducing the risk of AMI and / or other cardiovascular complications in hypertensive patients. **Conclusions:** It is concluded that most of the articles studied corroborate the idea that both ACE inhibitors and BRA have the same efficacy in reducing the risk of death after AMI in hypertensive patients with cardiovascular complications, and a minority report that ACE inhibitors are more effective than BRA in reducing this risk.

INTRODUÇÃO

De acordo com Organização Mundial de Saúde (OMS), a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o maior fator de risco para mortalidade das doenças cardiovasculares em todo o mundo. As sociedades de hipertensão, sejam elas nacionais ou internacionais, enfatizam a orientação ao tratamento da hipertensão na tentativa de reduzir esse risco. Dentre as principais doenças cardiovasculares, destaca-se o infarto agudo do miocárdio (IAM) como umas das consequências da hipertensão não adequadamente tratada, nesse contexto, a escolha das drogas anti-hipertensivas são de fundamental importância no que tange a regulação da pressão arterial, bem como, a redução do risco de IAM em pacientes hipertensos.¹

“Estatística da American Heart Association mostrou que aproximadamente 65 milhões de americanos idade superior a 20 têm hipertensão, o que significa que 1 em cada 3 americanos tem hipertensão [...] que pode ser a razão para a alta incidência de mortes por acidente cardiovascular nesta região [...] quase 81% dos homens e 83% das mulheres com hipertensão tem fatores de risco adicionais para a doença cardiovascular (Katragadda e Arora, 2010, p. 11 e 12).”

Atualmente há diversas drogas anti-hipertensivas utilizadas para o tratamento da hipertensão, sejam elas usadas em monoterapias ou terapia combinada, mas nem todas tem

efeito cardioprotetor. A inibição do o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é um alvo terapêutico de algumas drogas, uma vez que esse sistema em atividade aumenta a pressão arterial. Dentre essas drogas, destacam-se os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) como medicamentos com efeitos anti-hipertensivos e efeitos cardioprotetores. O BRA inibe a ligação da angiotensina II (AII) ao receptor AT1 impedindo a ação sistêmica vasoconstritora da AII, enquanto que o IECA reduz a atividade do SRAA inibindo a conversão de AI em AII. Embora, seja evidente os estudos, a ação cardioprotetora dessas drogas não é idêntica.¹

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), bem como os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAs) são muito utilizados em indivíduos com hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e diabetes, bem como outras complicações clínicas como o IAM.^{1,3} Basicamente, a ação do BRA está voltada na redução da pressão sanguínea, diminuição da remodelação ventricular esquerda após IAM, na inibição do desenvolvimento da nefropatia diabética e redução da incidência do acidente vascular cerebral (AVC).^{1,3} Já a ação do IECA está voltado ao tratamento da insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda, IAM, nefropatia diabética, hipertrofia ventricular esquerda, aterosclerose da artéria carótida, proteinúria ou microalbuminúria, fibrilação atrial e síndrome metabólica. No que se refere, especificamente, ao infarto agudo do miocárdio (IAM), é discutível qual desses medicamentos tem melhor ou maior efeito na diminuição do risco desta doença.^{1,3}

Devido à grande controvérsia da ação e redução do risco de infarto agudo do miocárdio entre IECA e BRA em pacientes hipertensos, a justificativa para realização deste trabalho está na relevância de abordar a eficácia dessas drogas na diminuição das doenças cardiovasculares, em especial a redução do IAM nos pacientes diagnosticados hipertensos com complicações cardiovasculares. Assim, será possível observar a verdadeira eficácia clínica desses medicamentos, bem como discriminar corretamente o seu uso para o infarto agudo do miocárdio (IAM).

OBJETIVOS

Objetivo Primário:

- Revisar a eficácia do IECA/BRA na diminuição da mortalidade pós IAM em pacientes hipertensos com complicações cardiovasculares.

Objetivos Secundários:

- Identificar as principais vantagens ou desvantagens no uso do IECA/BRA em

hipertensos pós IAM.

- Comparar a eficácia entre IECA/BRA em pacientes hipertensos com complicações cardiovasculares como insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão de literatura com busca ativa de artigos nacionais e internacionais, junto às bases de dados bibliográficos como PUBMED e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), na perspectiva de se obter trabalhos que fundamentasse a eficácia do uso de Inibidores da Enzima conversora de Angiotensina (IECA)/ Bloqueadores do Receptor de Angiotensina (BRA) na diminuição da morbimortalidade pós infarto agudo do miocárdio em pacientes hipertensos com complicações cardiovasculares. As palavras chaves utilizadas para a busca dos artigos foram: Infarto agudo do miocárdio, Anti-hipertensivos e Morbimortalidade. Suas correspondentes em inglês são: *Acute myocardial infarction, Antihypertensives and Mortality*.

Na base de dados PUBMED os filtros utilizados para busca dos artigos foram: artigos dos últimos 5 anos, com pesquisa em humanos e linguagem inglês e português. Dessa forma, foram achados 243 artigos no total, destes foram lidos 15 títulos e resumos, sendo selecionados 5 artigos. Os critérios de inclusão desses 5 artigos selecionados foram: artigos que remetiam a palavra hipertensão e IAM no título e/ou no resumo. Os critérios de não inclusão: artigos que não remetiam a palavra hipertensão e IAM no título e/ou no resumo.

Na base de dados BVS os filtros utilizados para busca dos artigos foram: títulos com a palavra anti-hipertensivos e infarto do miocárdio, pesquisa em humanos e linguagem em inglês. Dessa forma, foram achados 528 artigos, destes foram lidos 29 títulos e resumos, sendo selecionados 10 artigos. Os critérios de inclusão desses 10 artigos selecionados foram: artigos que remetiam a palavra hipertensão e IAM no título e/ou no resumo. Os critérios de não inclusão: artigos que não remetiam a palavra hipertensão e IAM no título e/ou no resumo.

RESULTADOS

No tratamento de pacientes com hipertensão arterial sistêmica, além da regulação da PA para valores tensionais normais, deve ser elaborado um plano de tratamento que leva em consideração todas as comorbidades e fatores de risco que o paciente apresenta e assim sendo, escolher o anti-hipertensivo mais adequado para cada um deles.⁴ Nesse contexto os IECAs e os BRAs são os principais medicamentos de escolha e amplamente utilizados em pacientes hipertensos com algum tipo de doença cardiovascular.⁴

O correto tratamento HAS está relacionado a uma redução na hospitalização e gravidade das doenças cardiovasculares.⁵ O uso do inibidor da enzima conversora de angiotensina II (IECAs) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) pode reduzir a morbimortalidade cardiovascular significativamente, associada a uma redução de 10% nos eventos cardiovasculares e redução de 17% na mortalidade cardiovascular, porém esse estudo não estratificou a diferença entre eficácia de IECA/BRA separadamente na redução desse risco.⁵

Um estudo randomizado coorte duplo cego avaliou o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), e risco de morte em pacientes que fizeram uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), especificamente Olmesartan medoxomil (Olm), e outros BRAs.⁶ Os pacientes incluídos no estudo, tinham entre 40 a 95 anos de idade.⁶ Não foram observadas diferenças na diminuição do risco de IAM, comparando Olm com outros ARBs; no entanto, o estudo sugeriu potencial risco elevado de DCV associada a doses mais elevadas de Olm.⁶

Outro estudo avaliou o papel de valsartan (BRA) no tratamento de pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca após episódio de infarto agudo do miocárdio (IAM).⁷ O estudo comparou a eficácia do valsartan (BRA) com o captopril (IECA), os pacientes do estudo tinham clínica confirmada de IC no período inicial pós IAM.⁷ Esse estudo foi o primeiro a mostrar que o valsartan não é inferior aos IECAs na redução da mortalidade em pacientes hipertensos, na presença de insuficiência cardíaca após IAM, pode-se afirmar que foi estabelecido uma nova opção de tratamento para IC após infarto agudo do miocárdio.⁷

De mesmo modo, outro artigo também relatou que os BRAs são tão eficazes quanto os IECAs no tratamento da hipertensão e também na insuficiência cardíaca congestiva.⁸ O estudo em questão avaliou o uso de valsartan na terapia para ICC.⁸ Houve uma diminuição no risco de hospitalizações por agravamento da ICC e morte, nesta população estudada no artigo com uso de valsartan.⁸ Em contrapartida o mesmo estudo comparou a eficácia de outro BRA, o losartan, com o captopril (IECA) na morbidade e mortalidade após IAM, o resultado foi uma maior eficácia do captopril sobre o losartan.⁸ Porém é notório a eficácia do valsartan em pacientes com insuficiência cardíaca pós IAM.⁸

Foram estudados a eficácia de outros medicamentos como a ivabradina/metoprolol em fases precoces de IAM de parede inferior.⁹ O resultado do estudo sugeriu que a ivabradina é igualmente eficaz ao metoprolol em pacientes com IAM de parede inferior, não havendo diferença significativa.⁹ Do mesmo modo, foi comparado o efeito de ramipril e losartan em sobreviventes pós IAM, uma vez que os IECAs são recomendados como tratamento de primeira linha caso haja

intolerância ao uso do BRA, logo sendo outra alternativa aceitável.¹⁰ De acordo com o estudo, não houve diferença estatística significativa entre o ramipril/losartan em pacientes com infarto agudo do miocárdio sem complicações com elevação do segmento ST, logo o estudo sugere que ambas as drogas são semelhantes em termos de redução do risco trombótico ou aterosclerótica subsequente.¹⁰

É sabido que o IECA é uma classe importante de medicamentos prescritos para pacientes após IAM para evitar a remodelação cardíaca e para reduzir a mortalidade e morbidade.¹¹ Os IECAs seletivos tem um efeito protetor contra diversas doenças cardiovasculares, sejam elas insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM) quando comparado aos IECA não seletivos.¹¹ Os IECAs seletivos tem maior efeito protetor a necessidade de hospitalização quando prescrito para pacientes após IAM, quando comparado com os IECAs não seletivos.¹¹

Evidências na literatura sugerem que o BRA não tem a mesma proporção de proteção cardiovascular (CV) de semelhante ao IECA, principalmente na redução do risco do infarto agudo do miocárdio ou morte, apesar de boa tolerabilidade.¹² Ensaios feitos com BRA sugeriram ocorrência de pequenos aumentos no risco de IAM em pacientes hipertensos, esse ensaio foi chamado de “*ARB MI Paradox*”.¹² O IECA previne a degradação da bradicinina, mediador importante no pré-condicionamento a isquemia, em contraste, o BRA não regula a bradicinina.¹² Estudo de IECA/BRA com um placebo em pacientes hipertensos de alto risco, mostrou que o IECA reduziu o risco de IAM em 17% e a mortalidade em 8,3% desses pacientes, já o BRA não teve nenhuma redução significativa do risco de IAM e morte.¹² Dessa forma, este estudo propôs que o IECA deve ser o inibidor do SRAA preferível e não permutável com um BRA para redução de complicações em pacientes com risco aumentado para DCV, uma vez que ele demonstrou reduzir o risco de IAM nesses pacientes enquanto o BRA não.¹²

No estudo HOPE, o tratamento com IECA em pacientes com alto risco DCV associou uma redução de 20% no risco de infarto do miocárdio assim como uma redução de 20% no valor da pressão arterial esperada, contrapondo assim, a ideia de que a eficácia dos IECAs para a redução do risco de IAM independe dos seus efeitos sobre a pressão arterial.¹³ Além disso, o estudo é convincente no que diz respeito a prevenção do IAM com IECA em pacientes com insuficiência cardíaca, após enfarte do miocárdio.¹³ Por outro lado, os BRA são agentes anti-hipertensivos bem tolerados na redução do risco de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e também demonstrou benefícios na prevenção de casos de AVC, não especificando assim sua eficácia para o IAM em pacientes hipertensos.¹³

Atualmente, diferentes estudos vem investigando as terapias farmacológicas baseadas em IECAs/BRAs.¹⁴ Os resultados levaram à crer que estas drogas são bem tolerados e eficazes, favorecendo a sua recomendação para o tratamento da hipertensão, prevenção e tratamento de doença cardíacas, vascular cerebral e doenças renais, contudo, a eficácia dos BRAs na prevenção de infarto do miocárdio tem sido questionada, sugerindo que os IECAs são mais eficazes na prevenção do IAM.¹⁴ O presente estudo, nos ensaios clínicos que utilizaram BRAs fornece evidências de que estas drogas são comparáveis a quaisquer outras classes de drogas, incluindo os IECA, contra o risco de IAM, mortalidade cardiovascular e de todas as causas de mortalidade em todo o espectro de doenças cardiovasculares.¹⁴

Considerando o número de hipertensos na população mundial, a terapia anti-hipertensiva reduziu os resultados cardiovasculares a partir da redução da pressão arterial.¹⁵ IECA e BRA são igualmente eficazes na redução da pressão sanguínea, mas poucos estudos compararam suas eficácias na redução DCV.¹⁵ O presente artigo mostrou que o uso de IECA ou BRA proporciona uma redução significativa no risco de IAM, AVC e HF / hospitalização, contudo o uso do IECA mostrou maior eficácia na redução da mortalidade cardiovascular, e em geral, no tratamento da hipertensão essencial, hipótese não identificada com o uso de BRA.¹⁵

DISCUSSÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o principal fator de risco para a mortalidade e em muitos casos é a principal doença de base que acomete vários órgãos-alvo como coração, cérebro e rins quando não tratada e acompanhada corretamente.¹⁵ O objetivo do tratamento com agentes anti-hipertensivos serve, não apenas para redução da pressão arterial por si só, mas também para redução das complicações cardiovasculares, dentre elas o infarto agudo do miocárdio (IAM).¹³

Dessa forma, os medicamentos anti-hipertensivos que atuam no SRAA tem sido uma alternativa eficaz na redução das doenças cardiovasculares causadas pela hipertensão arterial sistêmica.⁸ Dentre os representantes destacam-se os IECAs e os BRAs como principais drogas que atuam nesse sistema diminuindo ou bloqueando os efeitos da AII no organismo, uma vez que ela tem papel central na fisiopatologia da HAS provocando vasoconstrição, retenção de líquido e tem toxicidade direta sobre os tecidos vascular, cérebro, coração e rins.⁸

A supressão dos níveis de AII pelos IECAs reduz o seu efeito tóxico direto sobre os tecidos alvos, considerada assim uma droga com propriedades protetoras dos efeitos nocivos dessa substancia. O BRA não suprime a AII como faz os IECAs, ele bloqueia seletivamente o receptor

AT1 por competição com essa substância, logo também atenuando os efeitos dela nos órgãos alvos.

Ainda que de diferentes maneiras, tanto o IECA quanto o BRA são drogas com potencial protetor e redutor dos efeitos nocivos da AI em tecidos alvos, isso corrobora a ideia de que são drogas que devem estar presentes no tratamento clínico de pacientes hipertensos com complicações cardiovasculares.

De acordo com os artigos revisados, a eficácia do IECA/BRA na diminuição da mortalidade pós IAM em pacientes hipertensos com complicações cardiovasculares mostrou que tanto o IECA quanto o BRA obtiveram sucesso contemplando a redução da mortalidade pós IAM nesses pacientes. Sendo assim, IECA e BRA não diferem em seus efeitos anti-hipertensivos, assim como, nos seus efeitos protetores pós IAM mesmo cada um tendo mecanismo de ação diferente, ambos atuam reduzindo ação tóxica da AI nos tecidos alvos.

Outros estudos propuseram a ideia que o BRA tem melhor efeito protetor em pacientes com insuficiência cardíaca pós IAM, assim como em pacientes com AVC. Do mesmo modo, também houve divergência na ação das diferentes drogas existentes em cada uma dessas classes, mostrando uma com melhor e outras com pior ação quanto a redução dos danos cardiovasculares.

Porém, uma minoria dos artigos revisados, contrapôs a maioria, sugerindo ou até mesmo afirmando que os IECAs possuem melhor ação redutora de danos cardiovasculares do que os BRAs. Os defensores dessa ideia consideram que o IECA não deve ser substituído pelo BRA em pacientes hipertensos como droga de escolha para diminuição de risco cardiovascular, uma vez que o IECA estatisticamente, em seus estudos, mostrou reduzir o risco de IAM e mortalidade nesses pacientes enquanto o BRA não.

Conquanto, a maioria dos artigos relatou não haver diferença evidente entre IECA/BRA no tratamento da HAS bem como diminuição da mortalidade de em pacientes hipertensos, assim como, outros autores sugerem que o BRA tem maior eficácia na redução de AVC e que não há vantagens ou desvantagens na escolha específica em cada droga no que se refere a redução do risco de mortalidade pós IAM em pacientes hipertensos com complicações cardiovasculares.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a revisão de literatura realizada neste trabalho, evidenciou-se que a hipertensão arterial sistêmica é umas das principais consequências para a ocorrência de

complicações cardiovasculares, principalmente quando se refere ao infarto agudo do miocárdio.

Os anti-hipertensivos IECA e BRA são as principais drogas utilizadas para o tratamento da hipertensão, bem como para redução das complicações cardiovasculares. Ambos medicamentos atuam atenuando ou impedindo os efeitos deletérios da angiotensina II nos tecidos e órgãos alvos, sendo cada um deles com mecanismo de ação diferente.

Conclui-se com esta revisão, que a maioria dos artigos estudados corroboram com a ideia que tanto IECA quanto o BRA tem a mesma eficácia no que diz respeito a redução do risco de morte pós IAM em pacientes hipertensos com complicações cardiovasculares, uma minoria dos artigos apontou que o IECA é mais eficaz que o BRA na redução desse risco.

É importante relatar que este estudo é baseado numa revisão de 15 artigos que em sua maioria os autores corroboraram com a principal ideia que não há divergência entre IECA/BRA, porém seria ideal um número maior na quantidade de revisão de artigos para fundamentar mais concretamente essa ideia, uma vez que há autores que discordam desse fato, ainda que sejam a minoria, de acordo com este estudo.

REFERÊNCIAS

1. Dézsi AC. Differences in the Clinical Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Critical Review of the Evidence. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014; 14:167–173.
2. Katragadda S, Arora RR. Role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Vascular Modulation: Beyond the Hypertensive Effects. *Am J Ther*. 2010; 17:11–23.
3. Reboldia G, Angelib F, Cavallinib C, Gentilea G, Manciac G, Verdecchiab P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens (Los Angel)*. 2008; 26:1282–1289.
4. Siragy MH. Comparing Angiotensin II Receptor Blockers on Benefits Beyond Blood Pressure. *Adv Ther*. 2010; 27(5): 257–284.
5. Hao G, Wang Z, Guo R, Chen Z, Wang X, Zhang L, et al. Effects of ACEI/ARB in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014; 14:148.
6. Zhou HE, Gelperin K, Levenson SM, Rose M, Hsueh YH, Graham DJ. Risk of acute myocardial infarction, stroke, or death in patients initiating olmesartan or other angiotensin receptor blockers a cohort study using the Clinical Practice Research Datalink. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;

23: 340–347.

7. Güleç S. Valsartan after myocardial infarction. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014; 14: 9-13.

8. Bissessor N, White H. Valsartan in the treatment of heart failure or left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(4): 425–430.

9. Priti K, Ranwa LB, Gokhroo KR, Kishore K, Bisht SD, Gupta S. Ivabradine vs metoprolol in patients with acute inferior wall myocardial infarction—“Expanding arena for ivabradine”. *Cardiovasc Ther.* 2017;35:e 12266.

10. Marinsek M, Sinkovic A. A Randomized Trial Comparing the Effect of Ramipril and Losartan in Survivors of ST-elevation Myocardial Infarction. *J Int Med Res.* 2009; 37: 1577 – 1587.

11. Kalsekar I, Koehler J, Mulvaney J. Impact of ACE inhibitors on mortality and morbidity in patients with AMI: Does tissue selectivity matter? *Value Health Reg Issues.* 2011; 184 – 191.

12. Strauss HM, Hall AS. The Divergent Cardiovascular Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on Myocardial Infarction and Death. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015; S0033-0620(15)30023-2.

13. Ball SG, White WB. Debate: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Versus Angiotensin II Receptor Blockers—A Gap in Evidence-Based Medicine. *Am J Cardiol.* 2003; 91 (10A).

14. Volpea M, Toccia G, Sciarretta S, Verdecchiac P, Trimarcob B, Manciae G. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: an updated analysis of randomized clinical trials. *J Hypertens.* 2009; 27:941–946.

15. Salvador GLO, Marmantini VM, Cosmo WR, Junior EL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality compared to angiotensin receptor blockers: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 0(00) 1–11.