

Tese de Doutorado

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA METFORMINA NA PRESSÃO
ARTERIAL EM PACIENTES HIPERTENSOS NÃO DIABÉTICOS:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PLACEBO CONTROLADO**

Vicente Corrêa Júnior

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DA METFORMINA NA PRESSÃO
ARTERIAL EM PACIENTES HIPERTENSOS NÃO DIABÉTICOS:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PLACEBO CONTROLADO**

AUTOR: VICENTE CORRÊA JÚNIOR

ORIENTADOR: PROF. DR. MIGUEL GUS

*Tese de doutorado submetida como requisito
para obtenção do grau de Doutor ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre

2017

CIP - Catalogação na Publicação

Corrêa Júnior, Vicente

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA METFORMINA NA PRESSÃO
ARTERIAL EM PACIENTES HIPERTENSOS NÃO DIABÉTICOS:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PLACEBO CONTROLADO /
Vicente Corrêa Júnior. -- 2017.
56 f.

Orientador: Miguel Gus.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Metformina. 2. Pressão sanguínea. 3. Ensaio
clínico. 4. Pressão arterial ambulatorial. I. Gus,
Miguel, orient. II. Título.

*Para meu amor Paola e meus tesouros Sofia, Bernardo e Guilherme,
porque tudo é tão bom.*

AGRADECIMENTOS

Roberto de Campos chamou de “A Lanterna na Popa” o seu livro de memórias inspirado no romancista inglês Samuel Taylor Coleridge, que dizia “a luz que a experiência nos dá é a de uma lanterna na popa, que ilumina apenas as ondas que deixamos para trás”. Os professores: Miguel Gus, Flávio Danni Fuchs, Leila Beltrami Moreira e Sandra Costa Fuchs são um farol na proa para mim. As experiências obtidas pela convivência com estes professores mudaram o modo como avalio tudo o que me vem pela frente. Sou diferente depois e por eles. Miguel foi bem além de orientador do mestrado e doutorado. Foi um real tutor da minha vida médica. Numa situação qualquer, quando frequentemente penso: o que o Miguel faria agora?, bem representa o valor que a inteligência, bom senso, olho agudo e a paciência dedicados a mim me influenciaram. Dedico ao Prof. Miguel Gus muito do meu orgulho por chegar até aqui.

Aos colegas do Ambulatório de Hipertensão do HCPA, Profa. Beatriz Schaan, Dr. Gerson Nunes, Dr. Vitor Magnus Martins, Prof. Mauro Silveira de Castro, Sra. Nelci Schnorr e Sra. Monserrat Gonçalves pela ótima convivência.

Os monitores: Flávia Ghizzoni, Guilherme Sessim e Cássio Morozini muito trabalharam na busca por participantes, na realização das MAPAS e na digitação do banco. Vocês são os melhores! Agradeço com toda a força!

À Soraia Santana pelo auxílio com os Windows, “Exéis”, PowerPoint’s, gráficos, tabelas e tudo o mais necessário para a realização deste trabalho. Soraia foi imprescindível. Reconheço com enorme gratidão todo auxílio da minha grande amiga.

Ao Prof. Ricardo de Souza Kuchenbecker, Dr. José Pedro Kessner Prates Junior, Dr. Anibal Pires Borges, Dra. Bianca Bertuzzi, Dra. Fernanda Wainberg, Dra. Silvana Dal Ponte, Dr. Fernando Soliman, Dr. Daniel Degrazia e Dr. Luciano Passamani Diogo, colegas da Emergência que “seguraram as pontas” e renderam conselhos preciosos, meu reconhecimento de uma dívida impagável e da bela amizade.

Aos pacientes que se dispuseram a participar.

Ao colega Dr. José Lubianca, que se me tivesse dito que não era possível, eu não teria iniciado.

Para minha “mana” Jamile Gamba Dalpiaz, conselheira sempre presente.

Aos meus pais, Vicente Mattos e Elsa Catarina Corrêa pelo bom começo.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	1
LISTA DE FIGURAS	2
LISTA DE TABELAS	3
RESUMO	4
1 INTRODUÇÃO	5
1.1 Diabetes e Doença Cardiovascular.....	5
1.2 Farmacodinâmica da Metformina.....	5
1.3 Metformina e Pressão Arterial: estudos experimentais.....	7
1.4 Metformina e Pressão Arterial: estudos em humanos.....	9
1.5 Metformina e outros efeitos cardiovasculares.....	12
1.6 Outros antidiabéticos e pressão arterialEfeitos das estatinas na pressão arterial.....	13
2 JUSTIFICATIVA.....	16
3 OBJETIVOS.....	17
4 REFERÊNCIAS.....	18
5 ARTIGO EM INGLÊS: Effect of metformin on blood pressure in patients with hypertension: results of a placebo-controlled randomized clinical trial with 24-h ambulatory blood pressure monitoring.....	25
SUMMARY.....	26
INTRODUCTION.....	27
METHODS.....	29
RESULTS.....	32
DISCUSSION.....	33

REFERENCES.....	43
6 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
ANEXOS	50
ANEXO 1 - Termo de Consentimento Informado	51
ANEXO 2 - Ficha de Coleta de dados.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS

AVC	–	Acidente Vascular Cerebral
CI	–	Cardiopatia Isquêmica
DCV	–	Doença Cardiovascular
DMII	–	Diabetes Mellitus Tipo II
FC	–	Frequência Cardíaca
HAS	–	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	–	Hemoglobina glicada
HDL-C	–	Lipoproteínas de Densidade Alta
IAM	–	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	–	Intervalo de Confiança
ICC	-	Insuficiência Cardíaca
IMC	–	Índice de Massa Corpórea
LDL-C	–	Lipoproteínas de Densidade Baixa
MAPA-24h	–	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
PA	–	Pressão Arterial
PAD	–	Pressão Arterial Diastólica
PAM	–	Pressão Arterial Média
PAS	–	Pressão Arterial Sistólica
PCR	–	Proteína C-Reativa

LISTA DE FIGURAS

Figuras do artigo em inglês

Figura 1 – Flow chart showing the patient allocated to both groups.....36

Figura 2 – Delta of blood pressure between the baseline and follow-up visits in the metformin group minus the delta in the placebo group adjusted for the corresponding baseline blood pressure.....40

LISTA DE TABELAS

Tabelas do artigo em inglês

Table 1 – Baseline characteristics of the study participants according to treatment group (mean ± SD or %)	37
Table 2 – Changes in BP evaluated by ABPM by treatment	38
Table 3 – Changes in office BP by treatment group	39
Table 4 – Changes in laboratory and anthropometric values	41
Table 5 – Stratified analysis by treatment group showing the Deltas adjusted by basal pressure	42

RESUMO

Parte do efeito protetor da metformina na prevenção de eventos cardiovasculares em diabéticos parece ser atribuído a efeitos pleiotrópicos, incluindo a redução na pressão arterial. Estudos experimentais encontraram um efeito de redução na pressão arterial com o uso de metformina. No entanto, estudos clínicos demonstram resultados inconsistentes. Considerando-se que maioria não foi desenhado especificamente para avaliar o efeito da metformina sobre a pressão arterial e que esta não foi avaliada através da MAPA-24h, hoje considerada como padrão ouro para aferição da pressão arterial, desenvolvemos este projeto com o objetivo de avaliar o efeito da metformina na PA medida por MAPA-24H.

Métodos: em ensaio clínico, 97 indivíduos hipertensos não diabéticos foram randomizados para receber metformina (n=48) 850-1700mg/d ou placebo (n=49). Medidas antropométricas, laboratoriais e MAPA-24H foram realizados no início e após oito semanas de seguimento.

Resultados: não houve diferença na PA medida por MAPA-24H ou de consultório entre os grupos. Houve redução significativa na medida da cintura com o uso de metformina ($95,1 \pm 10,4$; $89,3 \pm 27,4$ cm; $p=0,02$).

Conclusão: a metformina não tem efeito de redução na PA de indivíduos hipertensos não diabéticos.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Diabetes e Doença Cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morbidade e mortalidade associada ao diabetes tipo 2 (DM II). A prevalência global de DM II entre adultos acima de 18 anos aumentou de 4,7%, em 1980, para 8,5%, em 2014, resultando no acréscimo da proporção de DCV atribuível ao DM II (1,2,3,4).

As complicações ligadas à DM II estão estritamente relacionadas com a hiperglicemia (5,6). Deste modo, o melhor controle glicêmico pode reduzir o número de eventos. Cada 1% de redução na hemoglobina glicada (HbA1c) corresponde 21% de redução em qualquer desfecho relacionado ao DM II (7,8).

No estudo UKPDS 34, o uso de metformina resultou em redução de complicações macrovasculares e de mortalidade em indivíduos com diagnóstico recente de DM II e sobrepeso. Este efeito sobre os desfechos macrovasculares não ficou igualmente demonstrado com o controle glicêmico realizado a partir do uso de sulfoniluréias ou insulina, dado a equivalência de redução na HbA1c. Resultado que colocou a utilização da metformina na linha de frente da abordagem farmacológica nos pacientes portadores de DM II, mas cujo benefício parece não ser inteiramente explicado com base no controle glicêmico (9).

1.2 Farmacodinâmica da Metformina

A metformina e a fenformina são fármacos da classe das biguanidas, introduzidas em 1957. A fenformina foi retirada do mercado durante a década de 70

devido a sua associação com acidose láctica. A metformina, por ter sido raramente associada a esta complicação, foi aprovada para o tratamento do DM II, nos EUA, em 1995 (10). Ela é absorvida pelo intestino delgado, concentra-se nos enterócitos e hepatócitos e termina sendo eliminada intacta nos rins. Juntamente com a dieta, é capaz de reduzir a glicemia de jejum em 2,78 - 3,9 mmol/L (50-70mg/dL), correspondendo a 1,3-2,0% de redução na hemoglobina glicada. A acidose láctica é a complicação mais grave associada a sua utilização, com mortalidade em torno de 30-50%. No entanto, sua incidência é muito baixa e está estimada em 0,03 casos por 1.000 pacientes/ano. O efeito anti-hiperglicêmico se deve, principalmente, a inibição da gliconeogênese hepática que está aumentada no DM II (11,12). O aumento da captação de glicose estimulada por insulina nos adipócitos e no músculo esquelético e a redução na absorção intestinal de glicose são outros mecanismos propostos. Em indivíduos com resistência insulínica, a metformina reduz os níveis séricos de ácidos graxos livres e a oxidação destes pelos tecidos. Além disso, diminui os triglicerídeos e, portanto, as lipoproteínas de densidade muito baixa. Também reduz o colesterol total e LDL-colesterol enquanto mantém ou eleva o HDL-colesterol; ações que podem contribuir na proteção cardiovascular. Além do efeito no controle glicêmico e metabolismo lipídico, outros, possivelmente cardioprotetores, estariam relacionados com o manejo de cálcio intracelular em cardiomiócitos e músculo liso intracelular, função endotelial, redução da hipercoagulabilidade e hiperatividade plaquetária (13).

1.3 Metformina e Pressão Arterial: estudos experimentais

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) associa-se frequentemente à resistência insulínica. Diabéticos tem maior incidência de HAS do que a população geral e hipertensos estão mais predispostos a desenvolver diabetes (14).

Recentemente demonstrou-se que um sinalizador defeituoso de insulina pode contribuir para maior resistência vascular, a qual é um marcador de hipertensão na DM II. Uma pior ação vascular da insulina pode resultar em menor relaxamento dependente de óxido nítrico, redução na atividade da bomba de sódio e aumento dos níveis de cálcio no músculo liso em diabéticos, resultando em mais resistência vascular e menos relaxamento. O uso de metformina em ratos causa relaxamento arterial através de redução do cálcio intracelular no músculo liso, efeito que pode ser secundário à maior produção de óxido nítrico pelo músculo liso vascular exposto à metformina (13).

Tem sido demonstrado que a insulina atenua o estímulo agonista para o aumento da concentração de cálcio citosólico em células isoladas de músculo liso vascular. Entretanto o efeito de outros antidiabéticos, como a metformina, na regulação do estímulo agonista de cálcio não foi investigado. Estudo experimental com ratos espontaneamente hipertensos e normotensos, do tipo Wistar-Kyoto, que receberam injeções diárias de metformina na dose de 100mg/kg ou solução salina por via subcutânea duas vezes ao dia durante 4 semanas, avaliou os efeitos vasculares e na pressão arterial. Observou-se redução estatisticamente significativa na PA nos ratos espontaneamente hipertensos que receberam metformina, mas não nos normotensos. O tratamento com metformina, durante 24 horas, reduziu o aumento de cálcio induzido por arginina-vasopressina ou trombina em células de

músculo liso aórtico dos ratos espontaneamente hipertensos, sugerindo um efeito vascular do fármaco (15).

Kosegawa e cols., com o objetivo de determinar se a melhora na resistência insulínica levaria à redução na PA, administraram metformina na dose de 100mg/kg/dia durante 20 semanas em dez ratos machos (n=10) do tipo OLEFT (modelo de animais com diabetes mellitus não insulino dependente, associado à obesidade leve, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia) versus 10 controles que receberam apenas água. O tratamento com metformina resultou na redução do ganho de peso após 27 semanas. Além disso houve na 21ª semana redução estatisticamente significativa na PAS no grupo tratado ($130 \pm 1,9$ versus $143 \pm 2,7$ mmHg, $p < 0,01$) (16).

Muntzel e cols. testaram a hipótese da metformina reduzir a PA através de efeito de inibição simpática. A pressão arterial foi aferida por radiotelemetria. Ratos espontaneamente hipertensos (n=26) foram divididos em quatro grupos: o grupo controle recebeu água e dieta com NaCl 0,3% (n=6) ou água e dieta com NaCl 8% (n=6) e o grupo metformina recebeu metformina 350-500mg/kg/dia mais água e dieta com NaCl 0,3% (n=8) ou água e dieta com NaCl 8% (n=6) durante 4 semanas. O uso de metformina causou atenuação na elevação da PA decorrente de uma dieta rica em sal embora não tenha afetado a PA dos animais que receberam dieta salina normal. Também houve redução na frequência cardíaca dos que receberam o fármaco. Os autores concluem que este efeito poderia estar associado à interação da metformina com o sistema nervoso simpático (17).

Outro estudo experimental avaliou se o possível efeito de redução na PA associado ao uso de metformina estaria relacionado ao bloqueio na atividade simpática ou vasodilatação por produção de óxido nítrico. Foi medido a variação na

pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de modelos de ratos hipertensos ou normotensos que inicialmente receberam somente metformina por via endovenosa (na dose de 100mg/kg) e após a infusão de: fentolamina (bloqueio alfa-adrenérgico), propranolol (beta-adrenérgico), atropina (muscarínico), hexametônio (gangliônico) e acetato de N-metil-L-arginina (óxido nítrico sintetase). O uso de metformina causou redução na PA e taquicardia, entretanto, este efeito foi abolido após o bloqueio alfa-adrenérgico nos ratos hipertensos, sugerindo um efeito hipotensor da metformina mediado pelo simpático (18).

1.4 Metformina e Pressão Arterial: estudos em humanos

Considerando o efeito hipotensor da metformina encontrado nos estudos experimentais, alguns estudos clínicos posteriormente se ocuparam da mesma hipótese. Nagi e cols. avaliaram o efeito da metformina no controle glicêmico, resistência insulínica e nos fatores de risco para doença cardiovascular. Em ensaio clínico cruzado, 27 indivíduos com diabetes não insulínica receberam metformina na dose de 850mg/dia até 850mg 3x/dia versus placebo durante 12 semanas. O uso de metformina resultou na redução significativa da concentração de colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides, porém sem mudança no HDL-colesterol. Não houve diferença na pressão arterial (19).

Chan, et al, compararam o efeito metabólico e hemodinâmico da metformina e da glibenclamida em indivíduos normotensos com diabetes não insulínica. Em ensaio clínico cruzado, 12 pacientes chineses foram randomizados para receber metformina na dose de 500mg até 3g/dia ou glibenclamida 5-20mg/dia durante 10 semanas. Houve redução mais consistente na pressão diastólica com o uso de

metformina (-12.9% $p<0,001$), embora os autores considerem a possibilidade de a redução do peso ter confundido os resultados (20).

Em outro ensaio clínico, com o objetivo de avaliar o efeito do uso da metformina na pressão arterial e outros fatores de risco para doença cardiovascular, 12 mulheres obesas, hipertensas e não diabéticas receberam metformina 850mg 2x/dia ou placebo durante 12 semanas. O uso de metformina resultou na redução estatisticamente significativa da pressão sistólica (PAS) e diastólica (PAD) ($p<0,01$). A redução na atividade do sistema nervoso simpático sugerido por uma diminuição de 25% na dosagem de norepinefrina plasmática com o uso de metformina poderia contribuir para este resultado (21).

Um estudo piloto com 09 participantes: homens, com idade média de 56 anos, não obesos, não diabéticos e com HAS não tratada, receberam metformina 850mg duas vezes ao dia durante 6 semanas. Constatou-se, respectivamente, redução de 40 ± 19 mmHg e 24 ± 05 mmHg ($p<0,001$) na PAS e PAD na sexta semana de tratamento com metformina. Após dois meses da suspensão do fármaco houve elevação da PA (22).

Giugliano e cols., com o objetivo principal de avaliar a eficácia e segurança da metformina em indivíduos obesos com DM II não adequadamente controlados com terapia insulínica após falência secundária das sulfoniluréias, randomizaram 50 participantes para receber metformina 850mg duas vezes ao dia ou placebo durante seis meses. Dentre os resultados, observou-se redução de 8,8 mmHg e 4,8 mmHg na PAS e PAD, respectivamente, no grupo tratado com metformina ($p<0,01$) (23).

Campbell e cols. avaliaram (em estudo prospectivo) o efeito da metformina na PA de 14 indivíduos diabéticos com sobrepeso, não controlados com dieta. Num

seguimento de seis meses, os participantes com idade entre 46-64 anos receberam metformina (dose inicial de 500mg até 3g/dia). Não houve alteração na PA (24).

Com o objetivo de avaliar o efeito da metformina na resistência insulínica, atividade simpática e pressão arterial de indivíduos obesos, hipertensos e não diabéticos, seis homens com idade média de 49 anos foram randomizados num estudo cruzado para receber metformina 850mg/dia ou placebo num seguimento de 12 semanas. Não houve alteração tanto na resistência insulínica quanto na PA destes indivíduos (25).

Mourão Jr e cols. em estudo de coorte, avaliaram o efeito na PA após adição de metformina ($1404,4 \pm 565,5$ mg ao dia) em 57 indivíduos com DM II em uso de insulina durante seis meses. Apesar do melhor controle glicêmico, da redução na concentração de colesterol total, na circunferência abdominal e também na necessidade de insulina, não houve alteração na PA (26).

Ensaio clínico com 390 participantes diabéticos em uso de insulina, avaliou a adição de metformina versus placebo num seguimento de 4,3 anos. Igualmente não se identificou efeito sobre PA, apesar da redução no peso, na necessidade de insulina e do melhor controle glicêmico (27).

Snorgaard e cols. realizaram ensaio clínico para avaliar o efeito da metformina na PA, aferida por monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (MAPA-24h), em três grupos de indivíduos hipertensos não diabéticos: metformina 850mg duas vezes ao dia (n=10), metformina 500mg duas vezes ao dia (n=10) ou placebo (n=05). Após 12 semanas, não houve diferença na PA entre os grupos (28).

Uma revisão sistemática que incluiu 41 ensaios clínicos, totalizando 3074 indivíduos com DM II e uso de metformina por tempo superior a seis meses, foi

realizada com o objetivo de avaliar o efeito da metformina na PA e no perfil lipídico (colesterol e triglicerídeos). Não houve diferença estatística na PA com o uso de metformina quando comparada com outros tratamentos (PAS= -1,09mmHg) (-3,01-0,82; $p=0,30$), mesmo nos indivíduos que receberam doses mais elevadas do fármaco (≥ 2550 mg ao dia) (29).

Zhou e cols., em recente metanálise, avaliaram o efeito da metformina na PA de indivíduos não diabéticos. Foram incluídos 4113 indivíduos de 28 ensaios clínicos. A análise demonstrou que o uso de metformina resultou na redução estatisticamente significativa na PAS (-1,98mmHg; -3,61 -0,35; $p=,02$). Não houve diferença na PAD (30).

1.5 Metformina e outros efeitos cardiovasculares

Estudos experimentais sugeriram um efeito protetor na função ventricular esquerda, independentemente do glicêmico, com a administração de metformina durante o processo de isquemia e reperfusão miocárdica. Tal efeito decorrente do aumento na fosforilação do AMP-proteína kinase ativada mitocondrial, resultaria na melhora da função sistólica e diastólica. Contrariando estes estudos, ensaio clínico demonstrou que o uso de metformina, em comparação ao placebo, no pós-IAM de 380 indivíduos não diabéticos submetidos à intervenção coronariana percutânea primária, não foi capaz de melhorar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, aferida por exame de ressonância nuclear magnética, após quatro meses de seguimento (31).

1.6 Outros antidiabéticos e pressão arterial

Após estudos experimentais igualmente demonstrarem um efeito de redução na PA com o uso de rosiglitazona, um braço do estudo “*Record*” foi desenhado para avaliar o efeito da adição deste fármaco na PA, aferida por MAPA-24h, em indivíduos com DM II. Em ensaio clínico randomizado, aberto, em paralelo, com 759 participantes, um grupo em uso de metformina foi randomizado para receber rosiglitazona ou sulfoniluréia enquanto outro em uso de sulfoniluréia recebeu rosiglitazona ou metformina. Após 12 meses de seguimento houve maior redução na PAS com rosiglitazona na comparação com metformina (Delta=2,5 mmHg, $p=0.031$), sugerindo um maior efeito anti-hipertensivo com a adição de rosiglitazona ao esquema terapêutico com sulfoniluréia do que a adição de metformina ao mesmo esquema (32).

Paradoxalmente, em metanálise que incluiu 42 estudos, o uso de rosiglitazona foi associado ao aumento no risco de infarto do miocárdio (odds ratio 1.43; $P=0.03$) e morte de causa cardiovascular (odds ratio 1.64; $P=0.06$). Os autores sugerem que um possível efeito adverso no metabolismo lipídico e de retenção hídrica estariam entre as causas (33).

Na última década, três novas classes de fármacos foram aprovadas para uso em DM II: agonistas do GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon), que estimula a liberação de insulina; inibidores da DPP-4 (dipeptidil peptidase 4) que atuando na mesma rota, previnem o esgotamento do GLP-1 estimulando também a liberação de insulina e, por fim, os inibidores do co-transportador 2 sódio-glicose (SGLT2) que inibem a reabsorção de glicose pelo túbulo proximal renal.

Estudos pré-clínicos que utilizaram agonistas do GLP-1 (exenatida e liraglutida) encontraram redução na PA de ratos hipertensos (34). Posteriormente, em análise secundária, estudo clínico em indivíduos diabéticos igualmente encontrou redução na PA no grupo que recebeu estes mesmos fármacos (35). Duas metanálises desenhadas para avaliar os efeitos dos agonistas do GLP-1 na FC, PA e peso, encontraram redução na PAS e PAD tanto na comparação com placebo quanto outros fármacos (36,37). O ensaio clínico “*Elixa*” avaliou o uso da Lixisenatide em diabéticos com síndrome coronariana aguda recente. Após 25 meses, não houve diferença na taxa de eventos cardiovasculares na comparação com placebo, mas com achado de redução na PAS (-0.8mmHg, $p=0.001$) (38).

Recentemente, o “*Leader Trial*” foi desenhado para avaliar os efeitos cardiovasculares da liraglutida. Num seguimento médio de 3,8 anos, 9340 indivíduos diabéticos foram randomizados para receber liraglutida versus placebo. A taxa de primeira ocorrência para: morte de causa cardiovascular e IAM ou AVC não fatal foi estatisticamente menor no grupo que recebeu liraglutida. Não houve diferença estatística na medida da PA entre os grupos, entretanto foi necessária menor adição de diuréticos durante o estudo no grupo que recebeu este fármaco (39).

Em contrapartida, os inibidores da DPP-4 foram associados com pequeno ou nenhum efeito de redução na PA nos estudos experimentais (34). Dentre os recentemente estudados (alogliptina, saxagliptina e sitagliptina), não houve redução de eventos cardiovasculares nos indivíduos tratados com estes fármacos. Houve um aumento na taxa de internação por insuficiência cardíaca (ICC) nos indivíduos randomizados para o grupo saxagliptina. (40,41,42).

O estudo “EMPA-REG OUTCOME” avaliou o efeito da empagliflozina (inibidor do co-transportador 2 sódio-glicose SGLT2) comparado contra placebo, na

morbidade e mortalidade cardiovascular de indivíduos com DM II e risco elevado para eventos cardiovasculares. Houve menor incidência de desfechos cardiovasculares no grupo que recebeu o fármaco bem como redução da PAS e PAD (43).

2 JUSTIFICATIVA

Considerando-se a característica única de benefício sobre desfechos macrovasculares da metformina no tratamento da DM II, especula-se sobre um possível efeito pleiotrópico hemodinâmico do fármaco.

Estudos experimentais demonstram um efeito de redução na pressão arterial. No entanto, estudos clínicos não mostram resultados consistentes. Considerando-se que maioria não foi desenhado especificamente para avaliar o efeito da metformina sobre a pressão arterial e que esta não foi avaliada através da MAPA-24h, hoje considerada como padrão ouro para aferição da pressão arterial, desenvolvemos este projeto que pretende responder a seguinte hipótese conceitual:

- A utilização de metformina em pacientes com HAS exerce um efeito hipotensor significativo.

3 OBJETIVOS

Principal:

Avaliar o efeito da metformina comparado ao placebo na média da pressão arterial sistólica e diastólica de 24 horas, aferida por monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA-24h).

Secundário:

Avaliar a diferença nas médias da pressão arterial sistólica e diastólica durante a vigília e sono, aferidas por MAPA-24h, bem como a variação na pressão arterial de consultório, nos valores laboratoriais e medidas antropométricas.

4 REFERÊNCIAS

1. Diabetes: fact sheet. Geneva: World Health Organization, June 2016 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>)
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241:2035-2038.
3. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007 Mar 27;115(12):1544-1550.
4. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2197-2206.
5. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*.2004; 141:421-431.
6. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic Control and Coronary Heart Disease Risk in Persons with and without Diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med*.2005; 165:1910-1916.
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*2000; 321:405–412.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of

complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837–853.

9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34). *Lancet* 1998; 352:854–865.
10. Davis SN. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. In: Brunton L3L, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman e Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 11nd ed. Mc Graw-Hill; 2006.p.1613-1645.
11. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang M, Braddock DT, Albright RA, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* 2014; 510:542-546.
12. Ferrannini E. The Target of Metformin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371(16):1547-1548.
13. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med*. 2002; 137:25-33.
14. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease. An update. *Hypertension* 2001; 37:1053-1059.
15. Bhalla RC, Toth KF, Tan E, Bhatta RA, Mathias E, Sharma RV. Vascular Effects of Metformin. Possible Mechanisms for Its Antihypertensive Action in the Spontaneously Hypertensive Rat. *Am J Hypertens*.1996;9:570-576.
16. Kosegawa I, Katayama S, Kikuchi C, Kashiwabara H, Negishi K, Ishii J, Inukai K, Oka Y. Metformin decreases blood pressure and obesity in OLETF rats via improvement of insulin resistance. *Hypertens Res* 1996; 19:37-41.

17. Muntzel MS, Hamidou I, Barrett S. Metformin attenuates salt-induced hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 33:1135-1140.
18. Muntzel MS, Abe A, Petersen JS. Effects of adrenergic, cholinergic, and ganglionic blockade on acute depressor responses to metformin in spontaneously hypertensive rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997; 281:618-623.
19. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1993; 16:621-662.
20. Chan JCN, Tomlinson B, Critchley JAJH, Cockram CS, Walden RJ. Metabolic and hemodynamic effects of metformin and glibenclamide in normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 1993; 16:1035-1038.
21. Giugliano D, De Rosa N, Di Maro G, Marfella R, Acampora R, Buoniconti R, D'Onofrio F. Metformin improves glucose, lipid metabolism, and reduces blood pressure in hypertensive, obese women. *Diabetes Care* 1993; 16:1387-1390.
22. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *Journal of internal medicine* 1991; 229:181-187.
23. Giugliano D, Quatraro A, Consoli G, Minei A, Ceriello A, De Rosa N, D'Onofrio F. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44:107-112.
24. Campbell LW, Duncan C, Patton NW, Broadhead T, Tucker GT, Woods HF. The effect of metformin on Glycaemic control, intermediary metabolism and blood

- pressure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1987; 4:337-341.
25. Gudbjörnsdóttir S, Friberg P, Elam M, Attvall S, Lönnroth P, Wallin G. The effect of metformin and insulin on sympathetic nerve activity, norepinephrine spillover and blood pressure in obese, insulin resistant, normoglycemic, hypertensive men. *Blood Pressure* 1994; 3:394-403.
 26. Mourão-Júnior C.A, Sá J.R, Guedes O.M.S, Dib S.A. Effects of metformin on the glycemic control, lipid profile, and arterial blood pressure of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome already on insulin. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2006) 39: 489-494.
 27. Kooy A, Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffele MG, Donker AJM, Stehouwer CDA. Long-term Effects of Metformin on Metabolism and Microvascular and Macrovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):616-625.
 28. Snorgaard O, Kober L, Carlsen J. The effect of metformin on blood pressure and metabolism in nondiabetic hypertensive patients. *J Intern Med*. 1997; 242:407-12.
 29. Wulffelé MG, Kooy A, De Zeeuw D, Stehouwer CDA, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med*. 2004; 256: 1–14.
 30. Zhou L, Liu H, Wen X, Peng Y, Tian Y, Zhao L. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2017,35:18-26.
 31. Lexis CP, van der Host IC, Lipsic E, Wieringa WG, de Boer RA, van den Heuvel AF, et al. Effect of Metformin on Left Ventricular Function After Acute Myocardial

- Infarction in Patients Without Diabetes. The GIPS-III Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;311(15):1526-1535.
32. Komajda M, Curtis P, Hanefeld M, Beck-Nielsen H, Pocock SJ, Zambanini A, Jones NP, Gomis R, Home PD; RECORD Study Group. Effect of the addition of rosiglitazone to metformin or sulfonylureas versus metformin/sulfonylurea combination therapy on ambulatory blood pressure in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial (the RECORD study). *Cardiovasc Diabetol* 2008 Apr 24; 7-10. doi: 10.1186/1475-2840-7-10.
33. Nissen SE, Wolski K.N. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14;356(24):2457-71.
34. Ussher JR, Drucker DL. Cardiovascular Actions of Incretin-Based Therapies. *Circ Res*.2014; 114:1788-1803.
35. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, Kim T, Walsh B, Hu H, Wilhelm K, Trautmann M, Shen LZ, Porter LE; DURATION-1 Study Group. DURATION-1: Exenatide Once Weekly Produces Sustained Glycemic Control and Weight Loss over 52 Weeks. *Diabetes Care*.2010; 33:1255-1261.
36. Robinson LE,Holt TA, Rees K, Randeve HS, O'Hare JP. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3: e001986.doi:10.1136/bmjopen-2012-001986.
37. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud L. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012 Jan 10;344: d7771. doi: 10.1136/bmj.d7771.

38. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2247-57.
39. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375:311-322.
40. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg G, Davidson J, Hirshberg B, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369:1317-1326.
41. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1327-35.
42. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):232-42.

43. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.
Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128.

5 ARTIGO EM INGLÊS

Effect of metformin on blood pressure in patients with hypertension: results of a placebo-controlled randomized clinical trial with 24-h ambulatory blood pressure monitoring

Vicente Corrêa Júnior¹, Flávio Danni Fuchs², Beatriz D. Schaan^{3,4}, Leila Beltrami
Moreira ¹, Sandra Costa Fuchs¹, Miguel Gus²

1 Postgraduate Program in Medicine: Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

2 Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

3 Postgraduate Program in Medicine: Endocrinology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

4 Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

Address for Correspondence:

Miguel Gus, MD.

Serviço de Cardiologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

CEP: 90.035-903, Porto Alegre – RS, Brazil

Phone/FAX: +55 51-2101 8420

E-mail: mgus@terra.com.br

SUMMARY

Background: Part of the beneficial effects of metformin on the prevention of cardiovascular events in diabetes can be attributed to pleiotropic effects, including a blood pressure (BP) lowering effect.

Objective: To evaluate the effect of metformin on BP measured by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

Methods: In a double-blind parallel clinical trial, 97 patients with hypertension but without diabetes mellitus were randomized to receive 850-1700mg of metformin (n = 48) or placebo (n = 49). Clinical, laboratory and ABPM data were collected at the baseline and after 8 weeks of follow-up.

Results: The sample consisted mainly of white overweight women. BP measured by ABPM did not lower in participants allocated to metformin and placebo. There was no effect in BP measured in the different periods of ABP monitoring and office BP. Additionally, fasting plasma glucose, lipids and C-reactive protein remained unchanged during the trial. There was a significant reduction in waist circumference with metformin (95.1 ± 10.4 to 89.3 ± 27.4 cm; $P=0.02$).

Conclusion: Metformin does not reduce BP measured by ABP monitoring in hypertensive non-diabetic patients.

Key words: metformin, blood pressure, clinical trial, ambulatory blood pressure.

Trial Registration: clinicaltrials.gov Identifier: NCT02072382

INTRODUCTION

Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus [1,2,3,4]. High blood pressure (BP) is a major cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes and BP-lowering treatment reduces their risk of developing cardiovascular complications [5,6].

Metformin reduced macrovascular complications in patients with type 2 diabetes to a greater extent than other agents with similar glucose-lowering effect in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) [7]. This finding suggested that the cardiovascular protection conferred by metformin could go beyond that determined by the improvement of glucose control [7,8].

Metformin has more than one mechanism of action. Increased insulin sensitivity in skeletal muscle and the liver, improved glucose disposal, and decreased hepatic glucose production are the effects related to glucose metabolism [9]. In addition, some studies suggested that metformin could have BP-lowering effect. Animal experiments demonstrated a BP-lowering effect of metformin [10,11,12,13]. This effect could be mediated by vasodilatory actions secondary to increased nitric oxide production by vascular smooth muscle and reduction of plasma catecholamine levels [14].

Studies of BP effects of metformin in humans have conflicting results due to methodological limitations. Among them, BP variation was not a prespecified outcome [15], the use of ABPM was infrequent [15,16,17,18,19,20,21,22,23] there was no control for antihypertensive drugs used during the follow-up [15,16,17,18,19,20,21,23,24], lack of blinding for the different interventions [16,18,20,22] and some studies were underpowered [16,17,18,20,21,24].

We hypothesized that metformin has effects on blood pressure that are independent from its intrinsic glucose-lowering action. We therefore performed a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin in order to assess the effects of metformin on BP measured by ABPM in non-diabetic patients with hypertension.

METHODS

This randomized controlled, double-blind parallel study was conducted in the Hypertension Clinic of the Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, Brazil). The Institutional Ethics Committee approved the study and all patients signed an informed consent for participation. The protocol was registered in Clinical Trials.gov (Identifier: NCT02072382). The allocation of active treatment and its control was concealed and a blind investigator distributed a numbered opaque container of identical appearance. Randomization was performed by an automated system, with stratification by systolic blood pressure (SBP) on ABPM (< 130 or ≥ 130 mmHg).

Patients

Patients without diabetes (by history and confirmed by a normal fasting plasma glucose test at baseline), with controlled or uncontrolled hypertension, aged 18-75 years, were selected for the study. Main exclusion criteria included: diagnosis of secondary hypertension, severe hypertension (SBP ≥ 180 mmHg and / or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 110 mmHg) known allergy or hypersensitivity to trial drugs; New York Heart Association grade II–IV heart failure, myocardial infarction, or stroke in the previous year; creatinine > 1.5 mg / dL, pregnancy, and any other relevant active clinical disease.

Procedures

Demographic and anthropometric data were collected at the baseline evaluation. Office BP and resting heart rate were measured with an automated device (Microlife BP3AC1-PC), with a cuff size corresponding to the circumference of the right arm

before and after the experimental period. The average of two measurements was used in analysis. Participants had ABPM done at baseline and after eight weeks of follow-up. Total cholesterol (TC), triglycerides (TG), HDL - cholesterol (HDL-C), fasting glucose and C-reactive protein (CRP) were determined at baseline and at end of eight weeks follow-up period as well. The LDL-C was calculated using the Friedewald formula [25]. ABPM was registered with a Spacelabs 90207 ABPM monitor, scheduled for measurements every 15 minutes between 7am and 11pm (daytime period) and every 20 minutes from 11pm to 6am (nighttime period).

Patients were randomized to receive a pill with 850 mg of metformin or matching placebo after lunch during the first week, followed by 1700mg (two pills) the second after dinner for seven consecutive weeks. Participants were instructed to maintain their drug and non-pharmacological treatment for hypertension, according to guideline recommendations [26].

Adherence to treatment was assessed by counting pills check. Use of more than 80% of the provided medication characterized good adherence. Tolerance to treatment was assessed by questioning for adverse effects by telephone interview at the 4th week and at end of the follow-up period.

Outcomes

The primary outcome was the difference in mean 24-hour BP variation between the two groups after the intervention. Daytime and nighttime arterial BP, as well as the office BP, laboratory and anthropometric differences were secondary outcomes.

Statistical analysis

Sample size was based on a standard deviation of 8 mm Hg and effect size of 5 mm Hg in 24-h systolic arterial BP and a two-sided significance level of 5%. A sample size of 42 patients per group provided a power of 80% to reject the null hypothesis. Considering possible 10% of losses, the final sample had 92 patients.

Baseline comparison between groups was performed using the Student t test for continuous variables and χ^2 for categorical variables. In each group, the change in BP by 24-h daytime and nighttime arterial BP, and laboratory tests was calculated by subtracting baseline values measured after the intervention period. The difference between groups was calculated by subtracting the variation observed between them (δ -values). The differences in BP variation and laboratory tests were analyzed by analysis of variance for repeated measures (MANOVA). All tests were two-tailed and significance level was 5%. We performed a stratified analysis addressing differences between deltas according to sex, BMI (body mass index), fasting glucose and SBP-24h (systolic blood pressure) above or below 130 mmHg. Data were analyzed using SPSS version 15.0.

RESULTS

Between March 2013 and June 2016, 100 patients met the inclusion criteria and were invited to participate. Among them, 97 were randomized and 48 and 49 patients in the metformin and placebo groups, respectively were effectively analyzed (Figure 1).

Table 1 shows that there was a similar distribution of demographic characteristics, severity of hypertension measured by office and ambulatory BP and in proportion of patients using combination of antihypertensive in both treatment arms. There was a predominance of white overweight women in both arms.

Table 2 and Figure 2 show that BP measured by ABPM did not change in both treatment arms, and therefore there was no difference between metformin and placebo in their effects over BP. The absence of any effect was observed in the 24-h daytime and nighttime periods. Table 3 shows that there was no difference between metformin and placebo in the office BP. Fasting plasma glucose, lipids and CRP remained unchanged during the trial as well. There was a significant reduction in waist circumference with metformin treatment ($P=0.02$) (Table 4). Table 5 shows that in a stratified analysis there was no difference in deltas relating to sex, BMI, fasting glucose and SBP-24h above or below 130mmHg.

Compliance, as assessed by counting the number of tablets returned on last visit, was satisfactory in both treatment arms, but slightly higher in the placebo arm (87% versus 79% in the metformin group). The use of metformin resulted in significant more adverse effects (mainly diarrhea and abdominal pain) in metformin group ($n=08$) versus none in placebo group ($P=0.003$).

DISCUSSION

The results of this randomized placebo controlled clinical trial showed that metformin has no effect over BP assessed by ABPM in hypertensive nondiabetic patients. We also did not find any significant decrease in office BP in the metformin group. Among the several secondary outcomes investigated in the trial, metformin promoted a reduction in waist circumference.

The results of UKPDS-34 showed that the positive effects of metformin on macrovascular outcomes could be related to some pleiotropic effect [7]. Early experimental studies had suggested that this antidiabetic drug could have some effect in BP reduction [10,11,12,13]. However, clinical studies showed some conflicting results that could be explained by methodological limitations. Among the previous studies that showed a BP lowering effect of metformin, insufficient statistical power [16,17, 18], analysis of BP reduction as secondary outcome [19] and absence of ABPM as a method of BP measurement are some methodologic problems that could weaken the findings. In studies that did not yield a BP effect, this variable was not analyzed as main outcome [15] or also had small samples [20,21,23]. The only study that used ABP monitoring did not find a BP reduction effect but investigated only 25 subjects [24]. Our findings agree with a meta-analysis of 41 clinical trials including 3074 individuals, which found a non-significant office SBP reduction of 1.09 mmHg (-3.01-0.82) ($P=0.3$) [27]. Conversely, a recently published meta-analysis which included nondiabetic patients showed that metformin had a significant effect on SBP (mean difference -1.98mmHg; -3.61-0.35; $p=0.02$), but not on DBP [28]. But most studies were not designed to test the effect of metformin on BP reduction and based on office BP instead of ABPM [29].

The evaluation of the possible pleiotropic effects of anti-diabetic drugs may have important clinical implications. Recently, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists, a new class of incretin-based therapy used for the treatment of type 2 diabetes had shown a cardioprotective effect independent of glucose control improvement [30, 31]. Most trials investigating the anti-diabetic actions of GLP-1 agonists have reported reductions in BP [32]. Similarly, in the *EMPA-REG OUTCOME*, empagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, added to standard care in patients with type 2 diabetes demonstrated cardioprotective effect. The authors infer that the mechanisms behind the cardiovascular benefit are multidimensional, including a blood pressure reduction [33].

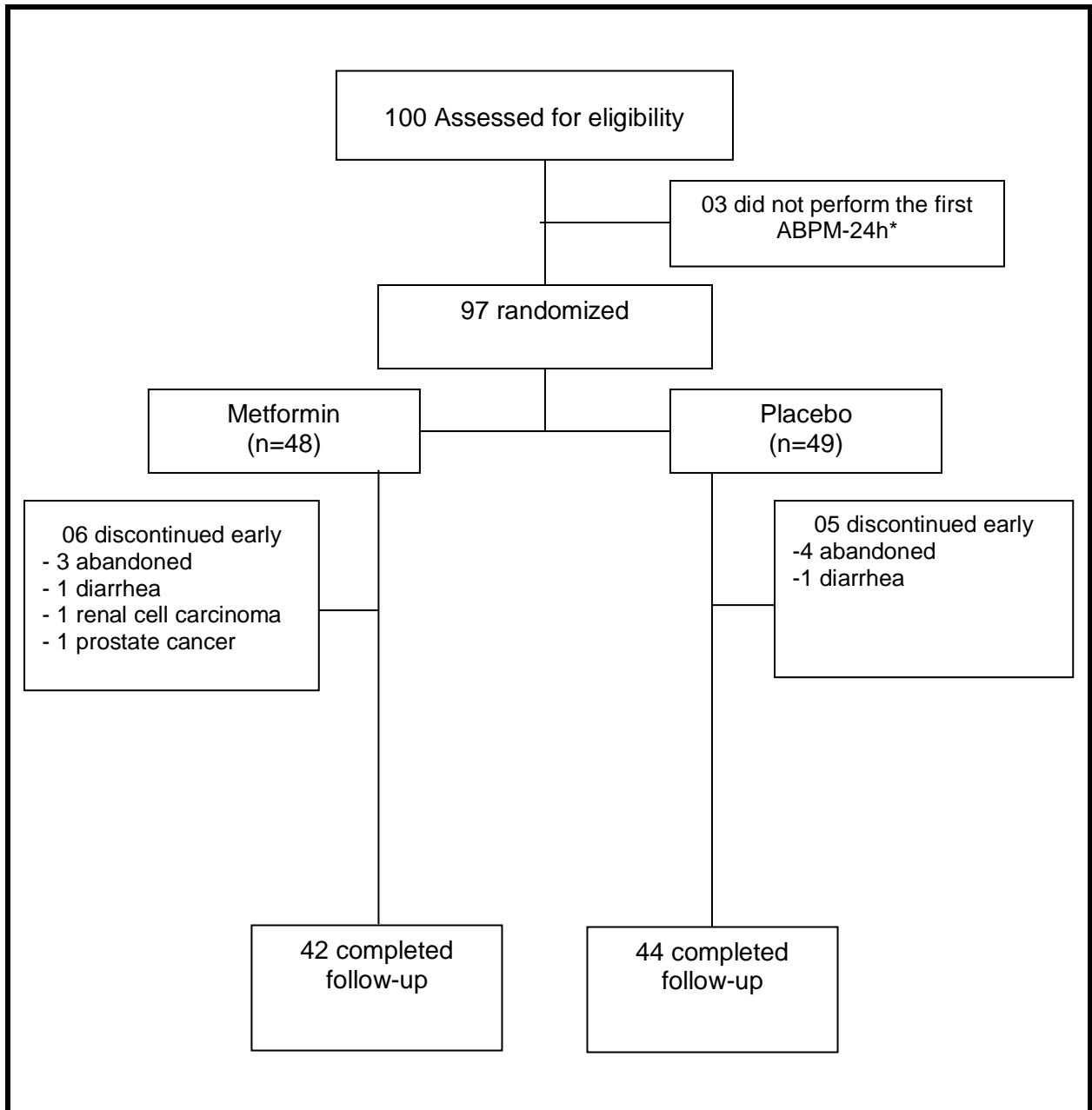
C-reactive protein (CRP) is a sensitive marker of low grade systemic inflammation and directly involved in the initiation and progression of atherosclerosis. Some studies have found a metformin associated reduction in CRP levels [34, 35] whereas others did not [36, 37]. We also did not find any effect of metformin in lipids or in the CRP levels, but there was a significant reduction in waist circumference in the treatment group. This finding could have occurred by chance, but may explain at least part of the beneficial effects of metformin in the prevention of macrovascular events [7, 38]. Some studies have shown a positive effect of this drug in other components of the metabolic syndrome and atherosclerotic markers such as reduction of interleukin-6 (IL-6) a proinflammatory cytokine with positive association on insulin resistance, less progression on coronary artery calcification, and reduction of plasma levels of endothelial activation and coagulation. [37, 39, 40, 41].

Some limitations of our study deserve mention. First, the follow-up period of eight weeks may have been insufficient to demonstrate an effect of metformin over BP, particularly if this effect is mediated by other actions of metformin, as the

reduction of waist circumference. Experimental studies demonstrated a rapid hypotensive effect with the administration of metformin [12,14]. However, the meta-analysis of Wulffelé et al. [27] included trials with at least six months follow-up period, and was negative regarding effects of metformin over office BP. Second, the sample size of the present trial precluded a meaningful stratified analysis to assess the differences in the effects of metformin on BP variation according to the baseline severity of BP, especially in those severe hypertensive patients. A significant BP reduction in patients with severe hypertension cannot be ruled out. Third, the effect of metformin over BP could express only in patients with diabetes. And finally, the single-center trial, with predominance of middle-aged overweight women, diminishes the external validity of our results.

In conclusion, metformin does not reduce BP measured by ABPM in hypertensive non-diabetic subjects.

Figure 1. Flow chart showing the patients allocated to both groups



ABPM: ambulatory blood pressure monitoring

Table 1. Baseline characteristics of the study participants according to treatment group (mean \pm SD or %)

Variable	Metformin (N=48)	Placebo (N=49)	<i>P</i> *
Male (%)	21.6	23.7	0.75
Age (years)	57.2 \pm 9.8	57.0 \pm 9.7	0.93
BMI (Kg/m ²)	29.2 \pm 4.9	28.7 \pm 5.5	0.60
White (%)	93.8	91.8	0.71
SBP office (mmHg)	141.6 \pm 17.3	138.7 \pm 13.8	0.35
DBP office (mmHg)	85.9 \pm 8.7	86.3 \pm 10.0	0.82
SBP -24 h	125.5 \pm 11.4	124.3 \pm 11.4	0.59
DBP - 24 h	74.3 \pm 9.2	76.4 \pm 9.7	0.27
>2 Antihypertensive drugs (%)	25.0	28.6	0.81
Diuretics (%)	71.7	69.6	0.82
ACE inhibitors or ARBs (%)	71.7	76.1	0.63
Calcium channel blockers (%)	23.9	21.7	0.80
Total cholesterol (mg/dL)	194.6 \pm 30.5	213.0 \pm 46.8	0.03
Triglycerides (mg/dL)	142.2 \pm 53.0	138.4 \pm 74.0	0.78
Creatinine (mg/dL)	0.8 \pm 0.2	0.8 \pm 0.1	0.44
Current smoker (%)	8.3	12.2	0.46
Fasting glucose (mg/dL)	96.1 \pm 14.1	98.6 \pm 18.8	0.46

BMI indicates body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure

ACE: angiotensin converting enzyme; ARBs: angiotensin receptor blockers

Table 2. Changes in BP evaluated by ABPM by treatment

BP	Group	Baseline	Follow up	<i>P</i> *
24h SBP	Metformin	125.3 ±11.1	124.9 ± 11.2	0.59
	Placebo	123.5 ± 10.9	124.2 ± 12.8	
24h DBP	Metformin	74.1 ± 8.8	73.7 ± 8.4	0.77
	Placebo	75.9 ± 9.4	75.1 ± 9.4	
Daytime SBP	Metformin	129.2 ± 10.9	128.5 ± 11.0	0.64
	Placebo	127.1 ± 11.4	127.4 ±13.7	
Daytime DBP	Metformin	77.4 ± 9.1	77.1 ± 9.0	0.44
	Placebo	79.3 ± 9.5	78.0 ± 9.9	
Night time SBP	Metformin	117.8 ± 13.2	117.8 ± 13.5	0.57
	Placebo	116.4 ± 11.2	117.8 ± 12.4	
Night time DBP	Metformin	67.6 ± 9.2	66.9 ± 8.5	0.63
	Placebo	69.2 ± 10.5	69.4 ± 10.2	

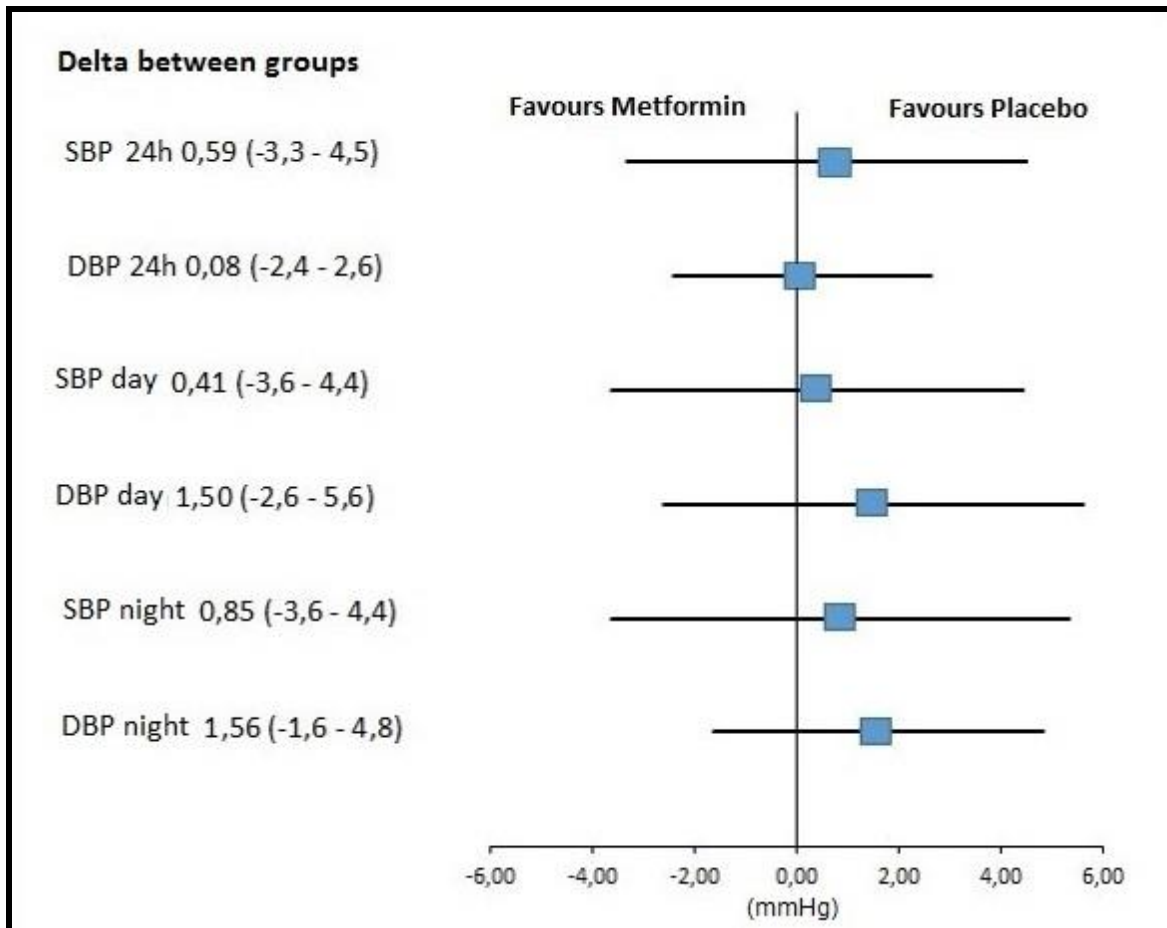
SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure * Interaction: time x group

Table 3: Changes in office BP by treatment group

	Group	Baseline	Follow up	P*
SBP office (mmHg)	Metformin	140.6 ± 14.7	140 ± 16.2	0.52
	Placebo	138.9 ± 13.1	136.1 ± 15.2	
DBP office (mmHg)	Metformin	85.4 ± 8.2	84.2 ± 10.2	0.28
	Placebo	86.2 ± 9.4	84.1 ± 10	

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure * Interaction: time x group

Figure 2. Delta of blood pressure between the baseline and follow-up visits in the metformin group minus the delta in the placebo group adjusted for the corresponding baseline blood pressure.



SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure

Table 4: Changes in laboratory and anthropometric values

	Group	Baseline	Follow up	P*
Cholesterol (mg/dL)	Metformin	194.6 ± 30.6	191.6 ± 34.4	0.77
	Placebo	213.0 ± 46.9	212.2 ± 46.7	
LDL-C (mg/dL)	Metformin	120.4 ± 28.4	120.4 ± 31.1	0.70
	Placebo	138.8 ± 44.7	140.2 ± 41.8	
HDL-C (mg/dL)	Metformin	44.7 ± 08.1	43.8 ± 08.4	0.34
	Placebo	46.5 ± 11.5	46.7 ± 10.5	
Triglycerides (mg/dL)	Metformin	142.2 ± 53.0	136.9 ± 66.3	0.53
	Placebo	138.4 ± 74.1	126.5 ± 59.3	
Glucose (mg/dL)	Metformin	97.3 ± 14.9	95.2 ± 14.2	0.92
	Placebo	99.0 ± 19.5	96.7 ± 16.3	
Waist (cm)	Metformin	95.1 ± 10.4	89.3 ± 27.4	0.02
	Placebo	93.0 ± 14.1	95.0 ± 18.0	
BMI (Kg/m ²)	Metformin	28.6 ± 04.8	27.6 ± 06.6	0.17
	Placebo	28.3 ± 05.3	28.3 ± 05.2	
CRP (mg/dL)	Metformin	4.7 ± 6.9	4.3 ± 6.0	0.34
	Placebo	5.6 ± 7.1	4.3 ± 5.4	

BMI indicates body mass index; CRP, C reactive protein

Table 5: Stratified analysis by treatment group showing the Deltas adjusted by basal pressure.

	Variable	Group	Baseline	Follow up	P	Deltas^a (CI 95%) Adjusted	P																																																																								
Sex	Male n=38	Metformin	124.3±9.3	123.0±4.9	0.66	1.3 (-3.9-6.4)	0.61																																																																								
		Placebo	124.4±11.9	124.3±13.2					Female n=48	Metformin	126.2±12.4	126.4±14.2	0.72	0.35 (-5.6-6.3)	0.90	Placebo	122.8±10.3	124.1±12.7	BMI	≥25 n=61	Metformin	127.4±11.4	126.3±12.5	0.51	0.13 (-5.0-4.7)	0.95	Placebo	125.5±9.9	124.7±12.5		<25 n=25	Metformin	119.6±8.4	121.1±5.5	0.52	2.3 (-4.8-9.3)	0.51	Placebo	119.2±12.2	123.1±13.7	Fasting glucose	≥100 mg/Dl n=28	Metformin	130.0±10.9	131.2±12.0	0.76	0.35 (-7.6-8.3)	0.93	Placebo	125.3±10.7	127.6±14.5		<100 mg/Dl n=53	Metformin	123.0±11.0	122.3±9.4	0.81	0.84 (-3.8-5.5)	0.71	Placebo	123.7±11.3	123.5±12.1	SBP-24H	>130mmHg n=21	Metformin	141.3±7.9	134.5±12.9	0.21	5.6 (-3.6-14.8)	0.22	Placebo	137.3±4.4	15.7±10.0		<130mmHg n=65	Metformin	121.0±7.2	122.3±9.4	0.92
	Female n=48	Metformin	126.2±12.4	126.4±14.2	0.72	0.35 (-5.6-6.3)	0.90																																																																								
		Placebo	122.8±10.3	124.1±12.7				BMI	≥25 n=61	Metformin	127.4±11.4	126.3±12.5	0.51	0.13 (-5.0-4.7)	0.95	Placebo	125.5±9.9	124.7±12.5		<25 n=25	Metformin	119.6±8.4	121.1±5.5	0.52	2.3 (-4.8-9.3)	0.51	Placebo	119.2±12.2	123.1±13.7	Fasting glucose	≥100 mg/Dl n=28	Metformin	130.0±10.9	131.2±12.0	0.76	0.35 (-7.6-8.3)	0.93	Placebo	125.3±10.7	127.6±14.5		<100 mg/Dl n=53	Metformin	123.0±11.0	122.3±9.4	0.81	0.84 (-3.8-5.5)	0.71	Placebo	123.7±11.3	123.5±12.1	SBP-24H	>130mmHg n=21	Metformin	141.3±7.9	134.5±12.9	0.21	5.6 (-3.6-14.8)	0.22	Placebo	137.3±4.4	15.7±10.0		<130mmHg n=65	Metformin	121.0±7.2	122.3±9.4	0.92	0.7 (-5.3-3.8)	0.75	Placebo	118.4±7.6	119.9±11.0						
BMI	≥25 n=61	Metformin	127.4±11.4	126.3±12.5	0.51	0.13 (-5.0-4.7)	0.95																																																																								
		Placebo	125.5±9.9	124.7±12.5					<25 n=25	Metformin	119.6±8.4	121.1±5.5	0.52	2.3 (-4.8-9.3)	0.51	Placebo	119.2±12.2	123.1±13.7	Fasting glucose	≥100 mg/Dl n=28	Metformin	130.0±10.9	131.2±12.0	0.76	0.35 (-7.6-8.3)	0.93	Placebo	125.3±10.7	127.6±14.5		<100 mg/Dl n=53	Metformin	123.0±11.0	122.3±9.4	0.81	0.84 (-3.8-5.5)	0.71	Placebo	123.7±11.3	123.5±12.1	SBP-24H	>130mmHg n=21	Metformin	141.3±7.9	134.5±12.9	0.21	5.6 (-3.6-14.8)	0.22	Placebo	137.3±4.4	15.7±10.0		<130mmHg n=65	Metformin	121.0±7.2	122.3±9.4	0.92	0.7 (-5.3-3.8)	0.75	Placebo	118.4±7.6	119.9±11.0																	
	<25 n=25	Metformin	119.6±8.4	121.1±5.5	0.52	2.3 (-4.8-9.3)	0.51																																																																								
		Placebo	119.2±12.2	123.1±13.7				Fasting glucose	≥100 mg/Dl n=28	Metformin	130.0±10.9	131.2±12.0	0.76	0.35 (-7.6-8.3)	0.93	Placebo	125.3±10.7	127.6±14.5		<100 mg/Dl n=53	Metformin	123.0±11.0	122.3±9.4	0.81	0.84 (-3.8-5.5)	0.71	Placebo	123.7±11.3	123.5±12.1	SBP-24H	>130mmHg n=21	Metformin	141.3±7.9	134.5±12.9	0.21	5.6 (-3.6-14.8)	0.22	Placebo	137.3±4.4	15.7±10.0		<130mmHg n=65	Metformin	121.0±7.2	122.3±9.4	0.92	0.7 (-5.3-3.8)	0.75	Placebo	118.4±7.6	119.9±11.0																												
Fasting glucose	≥100 mg/Dl n=28	Metformin	130.0±10.9	131.2±12.0	0.76	0.35 (-7.6-8.3)	0.93																																																																								
		Placebo	125.3±10.7	127.6±14.5					<100 mg/Dl n=53	Metformin	123.0±11.0	122.3±9.4	0.81	0.84 (-3.8-5.5)	0.71	Placebo	123.7±11.3	123.5±12.1	SBP-24H	>130mmHg n=21	Metformin	141.3±7.9	134.5±12.9	0.21	5.6 (-3.6-14.8)	0.22	Placebo	137.3±4.4	15.7±10.0		<130mmHg n=65	Metformin	121.0±7.2	122.3±9.4	0.92	0.7 (-5.3-3.8)	0.75	Placebo	118.4±7.6	119.9±11.0																																							
	<100 mg/Dl n=53	Metformin	123.0±11.0	122.3±9.4	0.81	0.84 (-3.8-5.5)	0.71																																																																								
		Placebo	123.7±11.3	123.5±12.1				SBP-24H	>130mmHg n=21	Metformin	141.3±7.9	134.5±12.9	0.21	5.6 (-3.6-14.8)	0.22	Placebo	137.3±4.4	15.7±10.0		<130mmHg n=65	Metformin	121.0±7.2	122.3±9.4	0.92	0.7 (-5.3-3.8)	0.75	Placebo	118.4±7.6	119.9±11.0																																																		
SBP-24H	>130mmHg n=21	Metformin	141.3±7.9	134.5±12.9	0.21	5.6 (-3.6-14.8)	0.22																																																																								
		Placebo	137.3±4.4	15.7±10.0					<130mmHg n=65	Metformin	121.0±7.2	122.3±9.4	0.92	0.7 (-5.3-3.8)	0.75	Placebo	118.4±7.6	119.9±11.0																																																													
	<130mmHg n=65	Metformin	121.0±7.2	122.3±9.4	0.92	0.7 (-5.3-3.8)	0.75																																																																								
		Placebo	118.4±7.6	119.9±11.0																																																																											

BMI indicates body mass index; SBP, systolic blood pressure; a: Delta of BP between the baseline and follow-up visits in the metformin group minus the delta in the placebo group.

REFERENCES

1. Diabetes: fact sheet. Geneva: World Health Organization, June 2016 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>).
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979;241:2035-2038.
3. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007 Mar 27;115(12):1544-1550.
4. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2197-2206.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703–713.
6. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) *JAMA*. 2014;311(5):507-520.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
8. Lamanna C, Monami M, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011;13: 221–228.

9. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang M, Braddock DT, Albright RA, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* 2014;510:542-6.
10. Kosegawa I, Katayama S, Kikuchi C, Kashiwabara H, Negishi K, Ishii J, et al. Metformin decreases blood pressure and obesity in OLETF rats via improvement of insulin resistance. *Hypertens Res* 1996; 19:37-41.
11. Bhalla RC, Toth KF, Tan E, Bhatta RA, Mathias E, Sharma RV. Vascular Effects of Metformin. Possible Mechanisms for Its Antihypertensive Action in the Spontaneously Hypertensive Rat. *Am J Hypertens*.1996;9:570-576.
12. Muntzel MS, Hamidou I, Barrett S. Metformin attenuates salt-induced hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*1999;33:1135-1140.
13. Muntzel MS, Abe A, Petersen JS. Effects of adrenergic, cholinergic and ganglionic blockade on acute depressor responses to metformin in spontaneously hypertensive rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*1997;281:618-623.
14. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med*. 2002;137:25-33.
15. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1993;16:621-629.
16. Chan JCN, Tomlinson B, Critchley JAJH, Cockram CS, Walden RJ. Metabolic and hemodynamic effects of metformin and glibenclamide in normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 1993;16:1035-1038.

17. Giugliano D, De Rosa N, Di Maro G, Marfella R, Acampora R, Buoniconti R, et al. Metformin improves glucose, lipid metabolism, and reduces blood pressure in hypertensive, obese women. *Diabetes Care* 1993;16:1387-1390.
18. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *Journal of Internal Medicine* 1991; 229:181-187.
19. Giugliano D, Quatraro A, Consoli G, Minei A, Ceriello A, De Rosa N, D'Onofrio F. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:107-112.
20. Campbell LW, Duncan C, Patton NW, Broadhead T, Tucker GT, Woods HF. The effect of metformin on Glycaemic control, intermediary metabolism and blood pressure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1987;4:337-341.
21. Gudbjörnsdóttir S, Friberg P, Elam M, Attvall S, Lönnroth P, Wallin G. The effect of metformin and insulin on sympathetic nerve activity, norepinephrine spillover and blood pressure in obese, insulin resistant, normoglycemic, hypertensive men. *Blood Pressure* 1994;3:394-403.
22. Mourão Júnior C.A, Sá JR, Guedes OM, Dib SA. Effects of metformin on the glycemic control, lipid profile, and arterial blood pressure of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome already on insulin. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2006) 39: 489-494.
23. Kooy A, Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffele MG, Donker AJM, Stehouwer CDA. Long-term Effects of Metformin on Metabolism and Microvascular and

- Macrovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):616-625.
24. Snorgaard O, Kober L, Carlsen J. The effect of metformin on blood pressure and metabolism in nondiabetic hypertensive patients. *J Intern Med.* 1997;242:407-412.
25. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chem.* 1972;18:499-502.
26. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95(1 supl.1):1-51.
27. Wulffelé MG, Kooy A, De Zeeuw D, Stehouwer CDA, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med.* 2004; 256: 1–14.
28. Zhou L, Liu H, Wen X, Peng Y, Tian Y, Zhao L. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2017,35:18-26.
29. Thomopoulos C, Katsimagklis G, Makris T. Metformin and blood pressure lowering: a questioned association. *Journal of Hypertension* 2017, 35:27–28.
30. Ussher JR, Drucker DL. Cardiovascular Actions of Incretin-Based Therapies. *Circ Res.*2014;114:1788-1803.
31. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2016;375:311-322.

32. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, Kim T, Walsh B, Hu H, et al. Duration-1:exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care*.2010;33:1255-1261.
33. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S,et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
34. Krysiak R, Okopien B. Lymphocyte-suppressing and systemic anti-inflammatory effects of high-dose metformin in simvastatin-treated patients with impaired fasting glucose. *Atherosclerosis* 2012;225:403-407.
35. Chakraborty A, Chowdhury S, Bhattacharyya M. Effect of metformin on oxidative stress, nitrosative stress and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;9 3:56-62.
36. Pradhan AD, Everett BM, Cook NR, Rifai N, Ridker PM. Effects of initiating insulin and metformin on glycemic control and inflammatory biomarkers among patients with type 2 diabetes: the LANCET randomized trial. *JAMA* 2009;302(11):1186-1194.
37. Caballero AE, Delgado A, Aquilar-Salinas CA, Herrera AN, Castillo JL, Cabrera T, Gomez-Perez FJ, Rull JA. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*.2004 Aug;89(8):3943-3498.
38. Selvin E. Bolen S. Brancati F.L. et al. Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetas Medications. A Systematic Review. *Arch Intern Med*.2008;168(19):2070-2080.

39. Fitch K, Abbara S, Grinspoon S, et al. Effects of lifestyle modification and metformin on atherosclerotic indices among HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS* 2012;26:587-597.
40. Bulcão C, Ribeiro-Filho FF, Sañudo A, Roberta Ferreira SG. Effects of simvastatin and metformin on inflammation and insulin resistance in individuals with mild metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7(3):219-224.
41. Ladeiras-Lopes R, Fontes-Carvalho R, Bettencourt N, Sampaio F, Gama V, Leite-Moreira A. Novel therapeutic targets of metformin: metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Expert Opin Ther Targets*.2015 Jul;19(7):869-877.

6 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O maior efeito de proteção cardiovascular em diabéticos conferido pela metformina na comparação a outros fármacos antidiabéticos, apesar de redução semelhante no controle glicêmico, levou à hipótese de outros efeitos (pleiotópicos) associados ao fármaco. Na literatura pesquisada, estudos experimentais demonstraram um efeito de redução na pressão arterial com o uso de metformina enquanto estudos clínicos apresentaram resultados diversos principalmente em decorrência das diferenças metodológicas aplicadas. Este projeto foi desenvolvido especificamente para responder a questão se o uso de metformina teria efeito na pressão arterial. Concluímos não haver efeito do fármaco na pressão arterial. Mesmo considerando fatos como: amostra consistindo principalmente de mulheres com sobrepeso, duração do estudo de apenas oito semanas e ter sido realizado em não diabéticos, o cálculo amostral baseado no objetivo principal de avaliar a diferença na pressão arterial e o uso da MAPA-24h, considerado o método padrão para aferição da pressão, fornecem a melhor evidência atual trazida por este ensaio clínico que tem o objetivo de auxiliar na resposta a esta questão.

ANEXOS

ANEXO I



UNIDADE DE HIPERTENSÃO/SERVIÇO DE CARDIOLOGIA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Avaliação do efeito da metformina na pressão arterial: ensaio clínico

randomizado placebo controlado

Pesquisadores responsáveis: Dr. Miguel Gus e Dr. Flávio Danni Fuchs

O (A) Sr. (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem por objetivo avaliar o efeito do medicamento metformina sobre os níveis de pressão arterial. Neste estudo, o Sr. (a) será sorteado para fazer parte de um de dois grupos do estudo: o primeiro grupo receberá comprimidos com a substância ativa do medicamento e o segundo grupo receberá comprimidos sem esta substância ativa, ou seja, placebo. Não existe a possibilidade de escolher o seu grupo, ou, após o sorteio, saber a qual grupo pertence. O nome desse procedimento se chama “cegamento” e visa aumentar a confiabilidade dos dados coletados. Os pesquisadores também estarão “cegados”, ou seja, não saberão se o Sr. (a) está recebendo substância ativa ou placebo. Após a conclusão da pesquisa, o Sr. (a) poderá saber de qual grupo participou.

Inicialmente será aplicado um questionário com dados de sua história médica e coletados dados de exame físico como peso, altura, medida da cintura, aferição da

pressão arterial e frequência cardíaca. Após, o Sr. (a) será encaminhado para os seguintes exames:

- Coleta de sangue para a dosagem de colesterol total, HDL, triglicérides e glicemia de jejum. Amostras de sangue serão congeladas e armazenadas para posterior realização de dosagem de proteína-C reativa. Após o Sr. (a) será sorteado (a) para um dos dois grupos de tratamento e encaminhado (a) para a realização da Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial de 24 horas (MAPA). Caso os exames não tenham os resultados esperados, sua participação no estudo se dará como concluída.

- Após 3 meses, o (a) Sr. (a) terá uma nova avaliação clínica, uma segunda coleta de exames de sangue e realizará novamente a MAPA.

Os exames de laboratório são os de rotina na avaliação de hipertensão arterial, acrescidos de exames para avaliar o efeito da metformina. A coleta de sangue para esse exame apresenta riscos mínimos, sendo os mais frequentes, dor e hematoma no local da punção. A MAPA é um exame que permite que tenhamos várias medidas de sua pressão em 24 horas, incluindo a noite. O equipamento fica acoplado ao corpo, braço e abdômen, o que pode eventualmente ser desconfortável, mas ele não pode ser retirado antes do final do exame, sob pena de comprometer o resultado final. Os riscos que o Sr. (a) ficará exposto serão insignificantes, incluindo eventual formigamento no braço durante a compressão do manguito nas medidas de pressão. Já o uso da metformina pode estar associado a efeitos adversos de sua maioria gastrointestinais, como náuseas e desconforto abdominal. O (A) Sr. (a) será devidamente monitorado quanto ao surgimento de qualquer efeito adverso associado ou não a medicação.

Estes exames aos quais os Sr. (a) está sendo submetido, proporcionarão benefícios imediatos e tardios. Os imediatos consistem em verificar os efeitos da pressão arterial, bem como a evolução das possíveis alterações no decorrer de 3 meses. Os benefícios tardios compreendem possível desenvolvimento de tratamentos melhores para doenças do coração usando o medicamento em estudo.

Não haverá despesa para o (a) Sr. (a), em qualquer fase desta pesquisa, tanto com os exames quanto com as consultas ou medicamento da pesquisa. Também não haverá compensações financeiras relacionadas à sua participação, nem ressarcimento das suas despesas com transporte e alimentação, já que todos os exames serão realizados no dia da sua coleta de sangue de rotina.

É dada a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso me traga prejuízo.

A informação será utilizada somente para fins de pesquisa.

A minha assinatura neste Consentimento Livre e Esclarecido dará autorização ao coordenador do estudo, ao Comitê de Ética do hospital de utilizarem os dados obtidos quando se fizer necessário, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando minha privacidade.

O voluntário que assina este documento declara ter recebido uma explicação clara e completa sobre a pesquisa acima mencionada a que se submete de livre e espontânea vontade. Pode contatar com o Dr. Miguel Gus e equipe relacionada para esclarecimento de qualquer dúvida através dos telefones de contato 0xx51 81627002 (Dr. Miguel Gus), 0xx 51 33598491 (Ambulatório de HAS do HCPA) e 0xx51 99839395 (Dr. Vicente Correa Junior). Pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA pelo telefone 0xx51 33598304 ou no GPPG, 2º andar do HCPA.

Assino o presente documento, em duas vias de igual teor, ficando uma em minha posse.

Eu..... Abaixo
assinado, concordo em participar da investigação proposta.

Ass. Participante:.....

Pesquisador:.....

Ass.:

Porto Alegre,,20....

ANEXO 2

Ficha clínica de atendimento (12-0406)

Identificação

Nome: _____
Sexo: (1) masculino (2) feminino
Data de nascimento: ____ / ____ / _____ Idade: ____
Prontuário: _____
Data da Consulta: ____ / ____ / 20____ V0 V1 Visita extra
ID: _____ Frasco _____
Fone de contato: (____) _____ (____) _____ (____) _____
Cor/Raça: (1) Branco (2) Não branco

Endereço:

Rua: _____ N°: _____
Comp: _____ Bairro: _____
Cidade: _____ 9. CEP: _____

Tabagismo: (1) SIM (2) nunca (3) ex-tabagista

Medicações:

_____	Tipo	__	Med	__ __ __	Dose	__ __ __
_____	Tipo	__	Med	__ __ __	Dose	__ __ __
_____	Tipo	__	Med	__ __ __	Dose	__ __ __
_____	Tipo	__	Med	__ __ __	Dose	__ __ __
_____	Tipo	__	Med	__ __ __	Dose	__ __ __
_____	Tipo	__	Med	__ __ __	Dose	__ __ __
_____	Tipo	__	Med	__ __ __	Dose	__ __ __
_____	Tipo	__	Med	__ __ __	Dose	__ __ __
_____	Tipo	__	Med	__ __ __	Dose	__ __ __
_____	Tipo	__	Med	__ __ __	Dose	__ __ __
_____	Tipo	__	Med	__ __ __	Dose	__ __ __

	V0 (___/___/201__)	V1 (___/___/201__)
Peso		
Altura		
Cintura		
PA	PA: ___/___ PA: ___/___ Média: ___/___	PA: ___/___ PA: ___/___ Média: ___/___
FC		

Data:	(___/___/201__)	(___/___/201__)
Glicose		
Creatinina		
Colesterol total		
HDL		
Triglicerídeos		
PCR -US		
MAPA		

Cont. Comp.	(data do retorno e qtde)	
--------------------	--------------------------	--

Obs.: