



REVISTA PORTUGUESA DE
HIPERTENSÃO
E RISCO CARDIOVASCULAR

Tradução Portuguesa das
Guidelines de 2013 da
ESH/ESC para o
Tratamento da
Hipertensão Arterial

Editor Chefe / Editor-in-Chief

Prof. J. Braz Nogueira

Editor Adjunto / Deputy Editor

Dr. Vitor Ramalhinho

**Conselho Científico Nacional e Internacional
National and International Scientific Board**

Prof. Manuel Carrageta

Prof. Ricardo Seabra Gomes

Prof. Luís Martins

Prof. Fernando Pádua

Prof. Gorção Clara

Prof. Pereira Miguel

Prof. Martins Prata

Prof. José Barbas

Prof. Rocha Gonçalves

Prof. Victor Gil

Prof. Luciano Ravara

Prof. Salgado Borges

Prof. Rui Carrapato

Prof. Jose Juanatey

Prof. Josep Redon

Prof. Fernando Nobre

Prof. Pinto Carmona

Prof. Agostinho Monteiro

Prof. Massano Cardoso

Prof. Luz Rodrigues

Prof. Jorge Polónia

Prof. Manuel Bicho

Prof. José Luís Medina

Prof. Davide Carvalho

Prof. Luís Sobrinho

Dr. Alcindo Maciel Barbosa

Dr. João Saavedra

Dr. Oliveira Soares

Dr. Soares Franco

Dr. Vital Morgado

Dr. Mariano Pego

Dr. Rasiklal Ranchhod

Dr. Lacerda Nobre

Dr. Pastor Santos Silva

Dr. António Jara

Conselho Redactorial / Editorial Board

Prof. Pinto Carmona

Prof. Agostinho Monteiro

Prof. Massano Cardoso

Prof. Jorge Polónia

Prof. Manuel Bicho

Prof. José Luís Medina

Prof. Davide Carvalho

Dr. Luís Calçada Correia

Dr. José Nazaré

Dr. Jorge Cotter

Dra. Teresa Fonseca

Dr. João Maldonado

Dr. Carlos Moreira

Dr. Mesquita Bastos

Dr. José Alberto Silva

Dra. Paula Amado

Dra. Paula Alcântara

Dra. Teresa Rodrigues

Dr. Pedro Marques da Silva

Dr. Fernando Pinto

Dr. Pedro Guimarães Cunha

EDITORIAL

As doenças cardiovasculares (CV) são a principal causa de morbi-mortalidade em Portugal sendo responsáveis por um terço de todas as mortes e elevado número de incapacidades. A hipertensão arterial (HTA) é o principal fator de risco para o acidente vascular cerebral (AVC) - causa de morte de dois em cada três casos de óbito por doenças CV - e um fator de risco importante para eventos coronários, insuficiência cardíaca e renal. O estudo *PHYSA* levado a cabo pela Sociedade Portuguesa de Hipertensão (SPH) revelou uma prevalência de HTA de 42,2% na população adulta do nosso País, tendo demonstrado que na última década as taxas de conhecimento e tratamento da HTA praticamente duplicaram enquanto a taxa de doentes hipertensos controlados aumentou cerca de 4 vezes. Esta melhoria significativa, claramente refletida na marcada redução verificada na morbi-mortalidade CV nestes dez anos, está, muito provavelmente, relacionada com uma maior consciencialização e conhecimentos quer dos profissionais de saúde quer da população em geral, e por outro lado, com o aumento concomitante da utilização de medicamentos anti-hipertensores mais eficazes e melhor tolerados.

Apesar deste notável progresso, **a maioria dos doentes hipertensos (57,4%) mantém a HTA não controlada pelo que é imperioso melhorar adicionalmente este quadro.**

Procurando contribuir para esse desiderato, **decidiu a Direção da SPH traduzir para português as “*Guidelines de 2013 das Sociedades Europeias de Hipertensão e de Cardiologia (ESH/ESC) para o tratamento da Hipertensão arterial*” com o objetivo de tornar mais acessível este importante documento, tendo em conta a sua extrema relevância para a prática clínica diária.** O documento final é o resultado do esforço empenhado de todos os membros da Direção da SPH e contou com a valiosíssima contribuição da revisão científica efetuada pelos cinco ex-presidentes da SPH (Agostinho Monteiro, João Saavedra, Luís Martins, José Alberto Silva e José Nazaré) e pelo único revisor português das *Guidelines* originais (Jorge Polónia) a quem, reconhecida e publicamente, queremos agradecer. Para além da sua publicação neste suplemento distribuído gratuitamente a mais de 5.000 médicos, a tradução pode ser consultada e descarregada livremente no *site* da SPH (www.sphta.org.pt).

Fernando Pinto

Presidente da Sociedade Portuguesa de Hipertensão

Nota: após ponderação, optou-se por não traduzir a palavra *Guidelines*, mantendo o termo original visto já ter entrado no vocabulário corrente dos profissionais de saúde com um significado mais amplo e abrangente do que as várias possíveis traduções literais.



Tradução Portuguesa das

***Guidelines* de 2013 da ESH/ESC para o
Tratamento da Hipertensão Arterial**

(tradução revista pela Sociedade Portuguesa de Hipertensão)

Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial

Grupo de Trabalho da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) e da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) para o tratamento da hipertensão arterial

Lista de autores/Membros do grupo de trabalho: Giuseppe Mancia (Presidente) (Itália), Robert Fagard (Presidente) (Bélgica), Krzysztof Narkiewicz (Coordenador de Secção) (Polónia), Josep Redón (Coordenador de Secção) (Espanha), Alberto Zanchetti (Coordenador de Secção) (Itália), Michael Böhm (Alemanha), Thierry Christiaens (Bélgica), Renata Cifkova (República Checa), Guy De Backer (Bélgica), Anna Dominiczak (RU), Maurizio Galderisi (Itália), Diederick E. Grobbee (Países Baixos), Tiny Jaarsma (Suécia), Paulus Kirchhof (Alemanha/RU), Sverre E. Kjeldsen (Noruega), Stéphane Laurent (França), Athanasios J. Manolis (Grécia), Peter M. Nilsson (Suécia), Luis Miguel Ruilope (Espanha), Roland E. Schmieder (Alemanha), Per Anton Sirnes (Noruega), Peter Sleight (RU), Margus Viigimaa (Estónia), Bernard Waeber (Suíça), and Faiez Zannad (França).

Palavras-chave: tratamento anti-hipertensivo, pressão arterial, medição da pressão arterial, complicações cardiovasculares, risco cardiovascular, terapêutica com dispositivos, seguimento, recomendações, hipertensão, estilo de vida, lesão de órgãos.

Abreviaturas e acrónimos: ABCD, Appropriate Blood pressure Control in Diabetes; AC, Antagonista do cálcio; ACCESS, Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survival; ACCOMPLISH, Avoiding Cardiovascular Events Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension; ACCORD, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ACTIVE I, Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events; ADVANCE, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation; AHEAD, Action for HEALth in Diabetes; AIT, Ataque isquémico transitório; ALLHAT, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart ATtack; ALTITUDE, ALiskiren Trial In type 2 Diabetes Using Cardio-renal Endpoints; AMPA, Monitorização da pressão arterial em casa; ANTIPAF, ANgioTensin II Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation; APOLLO, A Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major Cardiovascular Events in Elderly People; ARA, Antagonista dos recetores da angiotensina; ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities; ASCOT, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; ASCOT-LLA, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm; ASTRAL, Angioplasty and STenting for Renal Artery Lesion; ASC, Área de superfície corporal; A-V, Auriculo-ventricular; BAC, Bypass arterial coronário; BB, Beta-bloqueante; CAPPP, CAptopril Prevention Project; CAP-RAF, CAndesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation; CHHIPS, Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post-Stroke; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration; CO, Contracetivo oral; CONVINCE, Controlled

ONset Verapamil INvestigation of CV Endpoints; CV, Cardiovascular; D, Diurético; DAP, Doença arterial periférica; DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension; DCC, Doença cardíaca coronária; DCV, Doença cardiovascular; DCCT, Diabetes Control and Complications Study; DIRECT, DIabetic REtinopathy Candesartan Trials; DM, Diabetes mellitus; DPP-4, Dipeptidyl peptidase 4; DRC,

Journal of Hypertension 2013, 31:1281 – 1357

Correspondência para o Professor Giuseppe Mancia, Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Via F. Sforza, 35, 20121 Milano, Italy. Tel: +39 039 233 3357; fax: +39 039 322 274; e-mail: giuseppe.mancia@unimib.it

Professor Robert Fagard, Hypertension & Cardiovascular Rehab. Unit, KU Leuven University, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium. Tel: +32 16 348 707; fax: +32 16 343 766; e-mail: robert.fagard@uzleuven.be

*Professor Giuseppe Mancia (Presidente pela ESH) e Professor Robert Fagard (Presidente pela ESC) contribuíram de igual modo para a redação deste artigo.

Estas recomendações também se encontram em the European Heart Journal, doi: 10.1093/eurheartj/eh151 em Blood Pressure, doi:10.3109/08037051.2013.812549.

©A Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) e a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) 2013. Para permissões, por favor, escreva para: journalpermissions@lww.com

As filiações dos membros do grupo de trabalho encontram-se listadas no Anexo 2. Os formulários de divulgação dos autores e revisores estão disponíveis nos sites das respetivas sociedades: <http://eshonline.org> e www.escardio.org/guidelines

J Hypertens 31:1281 – 1357 Direitos de autor no arranjo tipográfico, design e layout no Journal of Hypertension encontram-se com a editora. 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

DOI:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc



Doença renal crónica; DRT, Doença renal terminal; ECCA, Ensaios clínicos controlados e aleatorizados; EAS, Sociedade Europeia de Aterosclerose; EASD, Associação Europeia para o Estudo da Diabetes; ECA, Enzima conversora da angiotensina; ECG, Eletrocardiograma; EIM, Espessura íntima média; FE, Fração de ejeção; ELSA, European Lacidipine Study on Atherosclerosis; ESC, Sociedade Europeia de Cardiologia; ESH, Sociedade Europeia de Hipertensão; EXPLOR, Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure more Effectively than the Amlodipine-Atenolol Combination; FDA, Administração de alimentos e fármacos dos EUA; FEVER, Felodipine Event Reduction study; FR, Fator de risco; GISSI-AF, Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation; HbA1c, Hemoglobina glicada; HOPE, Heart Outcomes Prevention Evaluation; HOT, Hypertension Optimal Treatment; HTA, Hipertensão; HSI, Hipertensão sistólica isolada; HVE, Hipertrofia do ventrículo esquerdo; HYVET, Hypertension in the Very Elderly Trial; IMC, Índice de massa corporal; INTERHEART, Effect of Potentially Modifiable Risk Factors associated with Myocardial Infarction in 52 Countries; INVEST, Internacional VERapamil SR/T Trandolapril; I-PRESERVE, Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function; ITB, Índice tornozelo braço; IVAE, Índice de volume auricular esquerdo; JNC, Joint National Committee; JUPITER, Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: na Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin; LIFE, Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertensives; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; MRFIT, Multiple Risk Factor Intervention Trial; MVE, Massa do ventrículo esquerdo; NORDIL, The Nordic Diltiazem Intervention study; LOA, Lesão de órgão alvo; MAPA, Monitorização ambulatória da pressão arterial; ONTARGET, Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial; PA, Pressão arterial; PAD, Pressão arterial diastólica; PAS, Pressão arterial sistólica; PATHS, Prevention and Treatment Hypertension Study; PCI, Intervenção coronária percutânea; PPAR, Recetor do peroxisoma-proliferador activado; PREVEND, Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease; PROFESS, Prevention Regimen for Effectively Avoiding Secondary Strokes; PROGRESS, Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study; QALY, Qualidade ajustada de anos de vida; RAA, Renina-angiotensina-aldosterona; RM, Ressonância magnética; RRA, Relação renina aldosterona; ROADMAP, Randomised Olmesartan and Diabetes MicroAlbuminuria Prevention; SCAST, Angiotensin-Receptor Blocker Candesartan for Treatment of Acute Stroke; SCOPE, Study on COgnition and Prognosis in the Elderly; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; SHEP, Systolic Hypertension in the Elderly Program; SRA, Sistema renina-angiotensina; STOP, Swedish Trials in Old Patients with Hypertension; STOP-2, The second Swedish Trial in Old Patients with Hypertension; SYSTCHINA, SYSTolic Hypertension in the Elderly: Chinese trial; SYSTEUR, SYSTolic Hypertension in Europa; TAC, Tomografia axial computadorizada; TFGe, Taxa de filtração glomerular estimada; TOHP, Trials Of Hypertension Prevention; TRANSCEND, Telmisartan Randomised Assessement Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease; TSH, Terapêutica de substituição hormonal; UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study; VADT, Veterans' Affairs Diabetes Trial; VALUE, Valsartan Long-term Use Evaluation; VE, Ventrículo esquerdo; VOP, Velocidade da onda de pulso; WHO, Organização Mundial de Saúde.

Índice

- 1 Introdução
 - 1.1 Princípios
 - 1.2 Novos Aspectos
- 2 Aspectos Epidemiológicos
 - 2.1 Relação da pressão arterial com lesões cardiovasculares e renais
 - 2.2 Definição e classificação da hipertensão
 - 2.3 Prevalência da hipertensão
 - 2.4 Hipertensão arterial e risco cardiovascular total
 - 2.4.1 Avaliação do risco cardiovascular total
 - 2.4.2 Limitações
 - 2.4.3 Síntese das recomendações sobre a avaliação do risco cardiovascular total
- 3 Avaliação diagnóstica
 - 3.1 Medição da pressão arterial
 - 3.1.1 Pressão arterial do consultório ou clínica
 - 3.1.2 Pressão arterial fora do consultório
 - 3.1.3 Hipertensão da bata branca (ou isolada do consultório) e hipertensão mascarada (ou isolada do ambulatório)
 - 3.1.4 Indicações clínicas para pressão arterial fora do consultório
 - 3.1.5 Pressão arterial durante o exercício e stress no laboratório
 - 3.1.6 Pressão arterial central
 - 3.2 História médica
 - 3.3 Exame físico
 - 3.4 Resumo das recomendações sobre a avaliação da pressão arterial, história e exame físico
 - 3.5 Investigações laboratoriais
 - 3.6 Genética
 - 3.7 Procura de lesões assintomáticas em órgãos
 - 3.7.1 Coração
 - 3.7.2 Vasos sanguíneos
 - 3.7.3 Rim
 - 3.7.4 Fundoscopia
 - 3.7.5 Cérebro
 - 3.7.6 Valor clínico e limitações
 - 3.7.7 Síntese das recomendações sobre a procura de lesões assintomáticas em órgãos, doença cardiovascular e doença renal crónica
 - 3.8 Procura de formas secundárias de hipertensão
- 4 Abordagem do tratamento
 - 4.1 Evidências que favorecem a redução da hipertensão arterial com terapêutica
 - 4.2 Quando iniciar o tratamento anti-hipertensivo com medicação
 - 4.2.1 Recomendações de *guidelines* prévias
 - 4.2.2 Hipertensão de graus 2 e 3 e grau 1 de alto-risco
 - 4.2.3 Risco baixo a moderado, hipertensão de grau 1
 - 4.2.4 Hipertensão sistólica isolada no jovem
 - 4.2.5 Hipertensão de grau 1 no idoso
 - 4.2.6 Pressão arterial normal alta
 - 4.2.7 Síntese das recomendações sobre o início do tratamento anti-hipertensivo com fármacos
 - 4.3 Alvos para o tratamento da pressão arterial
 - 4.3.1 Recomendações de *guidelines* prévias
 - 4.3.2 Doentes hipertensos de risco baixo a moderado
 - 4.3.3 Hipertensão arterial do idoso

- 4.3.4 Doentes de alto risco
- 4.3.5 O “quanto mais baixo melhor” vs. a hipótese da curva em J
- 4.3.6 Evidência dos alvos da pressão arterial a partir de estudos com lesão de órgãos
- 4.3.7 Alvos da pressão arterial clínica vs. em casa e no ambulatório
- 4.3.8 Sumário das recomendações sobre os alvos da pressão arterial em doentes hipertensos
- 5 Estratégias de tratamento
 - 5.1 Mudanças de estilo de vida
 - 5.1.1 Restrição de sal
 - 5.1.2 Moderação de consumo de álcool
 - 5.1.3 Outras mudanças dietéticas
 - 5.1.4 Redução de peso
 - 5.1.5 Exercício físico regular
 - 5.1.6 Cessação do tabagismo
 - 5.1.7 Sumário das recomendações sobre a adoção de mudanças de estilo de vida
 - 5.2 Terapêutica farmacológica
 - 5.2.1 Escolha de fármacos anti-hipertensores
 - 5.2.2 Monoterapia e terapêutica combinada
 - 5.2.3 Sumário das recomendações sobre estratégias de tratamento e escolha de fármacos
- 6 Estratégias de tratamento em condições especiais
 - 6.1 Hipertensão da bata branca
 - 6.2 Hipertensão mascarada
 - 6.2.1 Sumário das recomendações sobre estratégias de tratamento na hipertensão da bata branca e hipertensão mascarada
 - 6.3 Idosos
 - 6.3.1 Sumário das recomendações sobre estratégias de tratamento anti-hipertensivo em idosos
 - 6.4 Jovens adultos
 - 6.5 Mulheres
 - 6.5.1 Contracetivos orais
 - 6.5.2 Terapêutica de substituição hormonal
 - 6.5.3 Gravidez
 - 6.5.4 Consequências cardiovasculares a longo prazo da hipertensão gestacional
 - 6.5.5 Sumário das recomendações sobre estratégias de tratamento em mulheres hipertensas
 - 6.6 Diabetes mellitus
 - 6.6.1 Sumário das recomendações sobre estratégias de tratamento em doentes com diabetes
 - 6.7 Síndrome metabólica
 - 6.7.1 Sumário das recomendações sobre estratégias de tratamento em doentes hipertensos com síndrome metabólica
 - 6.8 Apnéia obstrutiva do sono
 - 6.9 Nefropatia diabética e não-diabética
 - 6.9.1 Sumário das recomendações sobre as estratégias terapêuticas em doentes hipertensos com nefropatia
 - 6.9.2 Doença renal crónica em estágio 5D
 - 6.10 Doença cerebrovascular
 - 6.10.1 AVC agudo
 - 6.10.2 AVC prévio ou ataque isquémico transitório
 - 6.10.3 Disfunção cognitiva e lesões da substância branca
 - 6.10.4 Sumário das recomendações sobre as estratégias terapêuticas em doentes hipertensos com doença cerebrovascular
 - 6.11 Doença cardíaca
 - 6.11.1 Doença cardíaca coronária
 - 6.11.2 Insuficiência cardíaca
 - 6.11.3 Fibrilhação auricular
 - 6.11.4 Hipertrofia ventricular esquerda
 - 6.11.5 Sumário das recomendações sobre as estratégias terapêuticas em doentes hipertensos com doença cardíaca
 - 6.12 Aterosclerose, arteriosclerose e doença arterial periférica
 - 6.12.1 Aterosclerose carotídea
 - 6.12.2 Aumento da rigidez arterial
 - 6.12.3 Doença arterial periférica
 - 6.12.4 Sumário das recomendações sobre as estratégias terapêuticas em doentes hipertensos com aterosclerose, arteriosclerose e doença arterial periférica
 - 6.13 Disfunção sexual
 - 6.14 Hipertensão resistente
 - 6.14.1 Estimulação do barorreceptor carotídeo
 - 6.14.2 Desnervação renal
 - 6.14.3 Outras abordagens invasivas
 - 6.14.4 Acompanhamento na hipertensão resistente
 - 6.14.5 Sumário das recomendações sobre as estratégias terapêuticas em doentes com hipertensão resistente
 - 6.15 Hipertensão maligna
 - 6.16 Emergências e urgências hipertensivas
 - 6.17 Terapêutica preoperatória da hipertensão
 - 6.18 Hipertensão renovascular
 - 6.19 Aldosteronismo primário
- 7 Tratamento de fatores de risco associados
 - 7.1 Agentes para redução dos lípidos
 - 7.2 Terapêutica antiplaquetária
 - 7.3 Tratamento da hiperglicemia
 - 7.4 Sumário das recomendações sobre o tratamento dos fatores de risco associados à hipertensão
- 8 Seguimento
 - 8.1 Seguimento de doentes hipertensos
 - 8.2 Seguimento de indivíduos com pressão arterial normal alta e hipertensão da bata branca
 - 8.3 Pressão arterial elevada em visitas de controlo
 - 8.4 Busca contínua de lesões assintomáticas em órgãos
 - 8.5 Será que os medicamentos anti-hipertensores podem ser reduzidos ou interrompidos?
- 9 Melhoria do controlo da pressão arterial na hipertensão
- 10 Tratamento da doença hipertensiva
 - 10.1 Abordagem da equipa no tratamento da doença
 - 10.2 Modo de prestação de cuidados
 - 10.3 O papel das tecnologias de informação e comunicação
- 11 Lacunas das evidências e necessidade de estudos futuros
- Anexo 1
- Anexo 2
- Agradecimentos
- Referências



1. INTRODUÇÃO

1.1 Princípios

As *guidelines* de 2013 sobre a hipertensão, da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) e da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), seguem as *guidelines* emitidas conjuntamente pelas duas sociedades em 2003 e 2007 [1, 2]. A publicação de um novo documento, seis anos após o anterior, foi considerada oportuna porque, ao longo deste período, realizaram-se estudos importantes e publicaram-se novos resultados tanto no diagnóstico, como no tratamento, de indivíduos com uma pressão arterial elevada (PA), tornando aperfeiçoamentos, modificações e expansões das *guidelines* anteriores, necessários. As *guidelines* de 2013 da ESH/ESC continuam a defender alguns princípios fundamentais que inspiraram as *guidelines* de 2003 e 2007, nomeadamente (i) baseando as recomendações em estudos corretamente conduzidos, identificados a partir de uma extensa revisão da literatura, (ii) considerando como da mais alta prioridade, os dados de estudos clínicos controlados e aleatorizados (ECCA) e as suas meta-análises, mas sem ignorar – particularmente quando lidamos com aspetos de diagnóstico – os resultados de estudos observacionais e outros de calibre científico apropriado e (iii) graduando o nível de evidência científica e a força das recomendações acerca das grandes questões de diagnóstico e tratamento, como nas *guidelines* europeias sobre outras doenças, de acordo com as recomendações da ESC (Tabelas 1 e 2). Embora não tenha sido feito nas *guidelines* de 2003 e 2007, providenciar a classe de recomendação e o nível de evidência é agora considerado importante, para fornecer aos leitores interessados uma abordagem padrão, pela qual se compara o estado do conhecimento em diferentes campos da

medicina. Também se pensou que se podia alertar mais eficazmente os médicos, através de recomendações baseadas em opiniões de especialistas, em vez de evidências. Tal não é incomum em medicina, porque, para uma grande parte da prática médica diária, não há boa ciência disponível e as recomendações devem, assim, fazer uso do senso comum e da experiência clínica pessoal, sendo que ambas podem ser falíveis. Quando devidamente reconhecidas, pode evitar-se que as recomendações sejam vistas como prescritivas e favoráveis à realização de estudos, onde a opinião prevalece e as evidências estão em falta. Um quarto princípio, em linha com este propósito de educação, é o de providenciar um grande número de tabelas e um conjunto de recomendações concisas que podem facilmente e rapidamente ser consultadas por médicos na sua prática de rotina. Os membros Europeus do Grupo de Trabalho, responsáveis pelas *guidelines* de 2013 sobre a hipertensão, foram nomeados pela ESH e pela ESC, com base na sua experiência reconhecida e ausência de grandes conflitos de interesse [os formulários de declaração de interesses podem ser encontrados no site da ESC (www.escardio.org/guidelines) e no site da ESH (www.eshonline.org)].

A cada membro foi atribuída uma tarefa de escrita específica, a qual foi revista por três coordenadores e, de seguida, por dois presidentes, um nomeado pela ESH e outro pela ESC.

O texto foi finalizado ao longo de aproximadamente 18 meses, durante os quais os membros do Grupo de Trabalho se reuniram várias vezes e se corresponderam intensamente no intervalo das reuniões. Antes da publicação, o documento foi também avaliado duas vezes por 42 revisores europeus, metade selecionados pela ESH e a outra metade pela ESC. Assim, podemos afirmar com confiança que as recomendações emitidas pelas *guidelines* de 2013 da ESH/ESC sobre a hipertensão, refletem largamente as opiniões mais recentes

TABELA 1. Classes de Recomendações

Classes de recomendações	Definição	Palavras sugeridas para uso
Classe I	Evidência e /ou consenso geral de que determinado tratamento ou procedimento é benéfico, útil e eficaz.	É recomendado/ está indicado
Classe II	Evidências contraditórias e/ou divergências de opiniões sobre a utilidade/eficácia de determinado tratamento ou procedimento.	
<i>Classe IIa</i>	<i>Peso da evidência/opinião é a favor da utilidade/eficácia</i>	Deve ser considerado
<i>Classe IIb</i>	<i>Utilidade/eficácia é menos bem estabelecida pela evidência/opinião.</i>	Pode ser considerado
Classe III	Evidências ou consenso geral de que determinado tratamento ou procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial.	Não é recomendado

TABELA 2. Níveis de evidência

Nível de evidência A	Dados obtidos a partir de vários ensaios clínicos aleatorizados ou de meta-análises
Nível de evidência B	Dados obtidos de um único ensaio clínico aleatorizado ou de grandes estudos não-aleatorizados
Nível de evidência C	Consenso de opinião de especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registos

sobre o estado da arte no que se refere à hipertensão, conforme vistas pelos cientistas e médicos da Europa. As despesas com as reuniões e restante trabalho foram partilhadas pela ESH e pela ESC.

1.2 Novos Aspectos

Devido às novas evidências acerca de vários aspetos do diagnóstico e terapêutica da hipertensão, as presentes *guidelines* diferem em muitos aspetos das anteriores [2]. Algumas das diferenças mais importantes encontram-se listadas abaixo:

1. Dados epidemiológicos sobre a hipertensão e controlo da pressão arterial (PA) na Europa.
2. Fortalecimento do valor do prognóstico da monitorização da pressão arterial em casa (AMPA) e do seu papel no diagnóstico e tratamento da hipertensão, ao lado da monitorização ambulatoria da pressão arterial (MAPA).
3. Atualização do significado prognóstico da PA noturna, hipertensão da bata branca e hipertensão mascarada.
4. Re-ênfase na integração da PA, fatores de risco cardiovasculares (CV), lesão de órgãos assintomática (LOA) e complicações clínicas relacionadas com a avaliação total do risco CV.
5. Atualização do significado prognóstico das LOA assintomáticas, incluindo coração, vasos sanguíneos, rim, olhos e cérebro.
6. Reconsideração do risco de excesso de peso e índice de massa corporal alvo (IMC) na hipertensão.
7. Hipertensão em jovens.
8. Início do tratamento anti-hipertensivo. Mais critérios com base em evidências e indicação de não tratar com medicamentos a PA normal alta.
9. PA alvo para tratamento. Mais critérios com base em evidências e tensão arterial sistólica alvo unificada (PAS) (<140 mmHg) em doentes de elevado e menor risco CV.
10. Abordagem liberal à monoterapia inicial, sem qualquer propósito de ordenação de escolha.
11. Esquema revisto no que se refere à prioridade das combinações de dois fármacos.
12. Novos algoritmos terapêuticos para alcançar a PA alvo.
13. Secção alargada sobre as estratégias terapêuticas em condições especiais.

14. Recomendações revistas sobre o tratamento da hipertensão em idosos.
15. Tratamento medicamentoso de octogenários.
16. Especial atenção para a hipertensão resistente e novas abordagens de tratamento.
17. Maior atenção dada à terapêutica guiada pelas LOA.
18. Novas abordagens para o tratamento crónico da doença hipertensiva.

2. ASPETOS EPIDEMIOLÓGICOS

2.1 Relação da pressão arterial com lesões cardiovasculares e renais

A relação entre os valores da PA e eventos CV e renais, mórbidos e fatais, foi abordada em um vasto leque de estudos observacionais [3]. Os resultados, relatados em detalhe nas *guidelines* de 2003 e 2007 da ESH/ESC [1,2], podem ser resumidos da seguinte forma:

1. A PA de consultório tem uma relação contínua e independente com a incidência de vários eventos CV [acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, morte súbita, insuficiência cardíaca e doença arterial periférica (DAP)], assim como com doença renal terminal (DRT) [3-5]. Isto é verdade para todas as idades e todos os grupos étnicos [6,7].
2. A relação com a PA estende-se desde os níveis mais elevados de PA até valores relativamente baixos de 110-115 mmHg para a PAS e 70-75 mmHg para a PA diastólica (PAD). A PAS parece ser melhor a prever eventos do que a PAD após os 50 anos de idade [8,9] e, em indivíduos idosos, a pressão de pulso (a diferença entre os valores de PAS e PAD) tem sido relatada como tendo um possível papel adicional no prognóstico [10]. Isto é também indicado para o risco CV particularmente alto, exibido por doentes com PAS elevada e uma PAD normal ou baixa [hipertensão sistólica isolada (HSI)] [11].
3. Uma relação contínua com eventos também é exibida para os valores da PA fora do consultório, tais como aqueles obtidos pelas AMPA e MAPA (ver Secção 3.1.2).
4. A relação entre a PA e a morbidade e mortalidade CV é modificada pela concomitância de outros fatores CV de risco. Os fatores metabólicos de risco são mais comuns quando a PA está mais elevada, do que quando está mais baixa [12,13].

2.2 Definição e classificação da hipertensão

A relação contínua entre PA e eventos CV e renais, dificulta a distinção entre normotensão e hipertensão, quando baseada em valores de corte da PA.

Isto acontece porque, na população em geral, os valores das PAS e PAD têm uma distribuição unimodal [14]. Na prática, contudo, os valores de corte da PA são universalmente utilizados, tanto para simplificar o método de diagnóstico, como também para facilitar a decisão sobre o tratamento. A classificação recomendada



TABELA 3. Definições e classificações dos níveis de pressão arterial no consultório (mmHg)^{a)}

Categoria	Sistólica		Diastólica
Ótima	<120	e	<80
Normal	120–129	e/ou	80–84
Normal alta	130–139	e/ou	85–89
Hipertensão de Grau 1	140–159	e/ou	90–99
Hipertensão de Grau 2	160–179	e/ou	100–109
Hipertensão de Grau 3	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥140	e	<90

^{a)} A categoria da pressão arterial (PA) é definida pelo nível mais elevado de PA, sistólica ou diastólica. A hipertensão sistólica isolada deve ser classificada de grau 1, 2 ou 3, de acordo com os valores da PA sistólica nos intervalos indicados.

não foi modificada e é idêntica à das *guidelines* de 2003 e 2007 da ESH/ESC (Tabela 3). A hipertensão é definida pelos valores >140 mmHg da PAS e/ou >90 mmHg da PAD, com base nas evidências dos ECCA que, em doentes com estes valores de PA, se demonstrou que a redução da PA induzida pelo tratamento é benéfica (ver Secções 4.1 e 4.2). A mesma classificação é usada em indivíduos jovens, de meia-idade e idosos, enquanto que critérios diferentes com base em percentis, são adotados em crianças e adolescentes, para os quais não estão disponíveis dados de estudos de intervenção. Detalhes da classificação da PA em rapazes e raparigas, de acordo com idade e peso, podem ser encontrados nos relatórios da ESH sobre diagnóstico, avaliação e tratamento da PA elevada, em crianças e adolescentes [15].

2.3 Prevalência da hipertensão

Encontram-se disponíveis dados comparáveis e limitados sobre a prevalência da hipertensão arterial e tendências temporais dos valores da PA, em diferentes países da Europa [16]. Em geral, a prevalência da hipertensão parece ser de cerca de 30–45% na população em geral, com um aumento acentuado relacionado com o envelhecimento. Também parecem existir diferenças notáveis nos níveis médios da pressão arterial em todos os países, sem tendências sistemáticas no sentido de mudanças da PA na passada década [17–37].

Devido à dificuldade de obtenção de resultados comparáveis entre os países através dos tempos, foi sugerido o uso de um substituto do *status* hipertensivo [38]. A mortalidade por AVC é um bom candidato, porque a hipertensão é, de longe, a causa mais importante deste evento. Tem sido relatada uma relação próxima entre a prevalência de hipertensão e a mortalidade por AVC [39]. A incidência e as tendências de mortalidade por AVC na Europa, têm sido analisadas através do uso das estatísticas da Organização Mundial de Saúde (WHO). Os países da Europa Ocidental apresentam uma tendência de queda, ao contrário dos países da Europa Oriental, que mostram um aumento claro nas taxas de mortalidade por acidente vascular cerebral [40].

2.4 Hipertensão arterial e risco cardiovascular total

Durante muito tempo, as recomendações da hipertensão focaram-se nos valores da PA como as únicas - ou principais variáveis a determinar a necessidade de - e o tipo de - tratamento. Em 1994, a ESC, a ESH e a Sociedade Europeia de Aterosclerose (EAS) desenvolveram recomendações conjuntas na prevenção da doença cardíaca coronária (DCC) na prática clínica [41] e enfatizaram que a prevenção da DCC deveria estar relacionada com a quantificação do risco CV total (ou global). Esta abordagem é, agora, aceite de um modo geral e já se integrou nas *guidelines* de 2003 e 2007 da ESH/ESC para o tratamento da hipertensão arterial [1,2]. O conceito baseia-se no facto de apenas uma pequena fração da população hipertensa ter uma PA elevada isoladamente, com a maioria apresentando fatores de risco CV adicionais. Além disso, quando concomitantemente presentes, a PA e outros fatores de risco CV podem potenciar-se uns aos outros, levando a um risco CV total que é maior do que a soma dos seus componentes individuais. Por fim, em indivíduos de alto risco, as estratégias de tratamento anti-hipertensivo (início e intensidade do tratamento, uso de combinações de medicamentos, etc.: ver Secções 4, 5, 6 e 7), assim como outros tratamentos, podem ser diferentes daqueles a ser implementados em indivíduos de baixo risco. Há evidências de que em indivíduos de alto risco o controlo da PA é mais difícil e requer mais frequentemente a combinação de fármacos anti-hipertensores com outras terapêuticas, tais como os tratamentos agressivos de redução dos lípidos. A abordagem terapêutica deve considerar o risco CV total, em adição aos níveis da PA, de modo a maximizar a relação custo-efetividade do tratamento da hipertensão.

2.4.1 Avaliação do risco cardiovascular total

A estimativa do risco CV total é fácil em subgrupos particulares de doentes, tais como aqueles com antecedentes de doença cardiovascular estabelecida (DCV), diabetes, DCC, ou com fatores de risco isolados muito elevados. Em todas estas situações, o risco CV total é alto ou muito alto, requerendo medidas de redução do risco CV bastante mais intensas. No entanto, um elevado número de doentes com hipertensão, não pertence a qualquer uma das categorias acima e a identificação daqueles que estão em risco baixo, moderado, alto ou muito alto, requer o uso de modelos que possam estimar o risco CV total, de modo a ser-se capaz de ajustar a abordagem terapêutica em conformidade.

Vários métodos computadorizados foram desenvolvidos para estimar o risco CV total [41–48]. Os seus valores e limitações foram recentemente revistos [49]. O modelo de Avaliação do Risco Coronário Sistemático (SCORE) foi desenvolvido com base em grandes estudos europeus de coorte. O modelo estima o risco de se falecer de doença CV (e não apenas coronária) ao longo de 10 anos, com base na idade, sexo, hábitos tabágicos, colesterol total e SBP [43]. O modelo SCORE permite a calibração de gráficos para diferentes países, o que tem sido feito em vários países europeus. A nível internacional, são fornecidos dois conjuntos de gráficos: um para

países de alto risco e outro para os de baixo risco. A versão eletrônica e interativa do SCORE, conhecida como Heart SCORE (disponível em www.heartscore.org), foi adaptada para permitir também o ajuste para o impacto do colesterol das lipoproteínas de alta densidade, no risco CV total.

Os gráficos e as suas versões eletrônicas podem auxiliar na avaliação e tratamento, mas devem ser interpretados à luz do conhecimento e experiência do médico, principalmente no que diz respeito às condições locais. Além disso, a implicação de que a estimativa do risco CV total está associada a melhores resultados clínicos, quando comparada com outras estratégias, não foi testada adequadamente. O risco pode ser maior do que o indicado nas tabelas em:

1. Indivíduos sedentários e nos com obesidade central; o aumento do risco relativo associado ao excesso de peso é maior em indivíduos mais jovens do que em indivíduos mais idosos.
2. Indivíduos socialmente desfavorecidos e nos pertencentes a minorias étnicas.
3. Indivíduos com elevada glicemia em jejum e/ou teste de tolerância à glicose anormal, que não satisfazem os critérios de diagnóstico para diabetes.
4. Indivíduos com aumento de triglicéridos, fibrinogénio, apolipoproteína B, níveis de lipoproteína(a) e proteína C-reativa de alta sensibilidade.
5. Indivíduos com história familiar de doença cardiovascular prematura (antes dos 55 anos de idade nos homens e 65 anos nas mulheres).

No SCORE, o risco CV total é expresso como o risco absoluto de morrer de doenças cardiovasculares em 10 anos. Devido à sua forte dependência da idade, em pacientes jovens o risco cardiovascular total absoluto pode ser baixo, mesmo na presença de PA elevada com fatores de risco adicionais. Contudo, se insuficientemente tratada, esta condição pode levar a uma situação de alto risco, parcialmente irreversível, anos mais tarde. Em indivíduos mais jovens,

as decisões de tratamento devem ser preferencialmente conduzidas pela quantificação do risco relativo ou estimando a idade cardíaca ou vascular. O gráfico sobre o risco relativo encontra-se disponível nas *guidelines* conjuntas das Sociedades Europeias sobre Prevenção DCV na Prática Clínica [50], o que se torna útil no aconselhamento dos mais jovens.

Tem sido dado um ênfase adicional à identificação de LOA, a partir das alterações assintomáticas relacionadas com a hipertensão em vários órgãos que indicam progressão no contínuo das DCV, o que aumenta significativamente o risco muito além do que é causado pela simples presença de fatores de risco. Uma secção à parte (Secção 3.7) é dedicada à busca de LOA em fase assintomática [51-53], em que é discutida a evidência de risco adicional em cada alteração subclínica.

Durante mais de uma década, as *guidelines* internacionais para o tratamento da hipertensão (as *Guidelines* da WHO/Sociedade Internacional de Hipertensão de 1999 e 2003 e as *Guidelines* da ESH/ESC de 2003 e 2007) [1, 2, 54, 55] têm estratificado o risco CV em diferentes categorias, baseadas nos graus da PA, fatores CV de risco, LOA assintomáticas e presença de diabetes, DCV sintomática ou doença renal crónica (DRC), conforme também realizado pelas *guidelines* de Prevenção de 2012 da ESC [50]. A classificação em risco baixo, moderado, alto e muito alto encontra-se nas *guidelines* atuais e refere-se ao risco de mortalidade CV em 10 anos, conforme definido pelas *guidelines* de Prevenção de 2012 da ESC (Fig. 1) [50]. Os fatores em que a estratificação se baseia encontram-se resumidos na Tabela 4.

2.4.2 Limitações

Todos os modelos disponíveis atualmente para a avaliação de risco CV têm limitações que devem ser apreciadas. O significado das LOA para determinar o cálculo de risco global encontra-se dependente do quão cuidadosamente se avalia o dano, com base nos recursos disponíveis. Também devem ser mencionadas as limitações

Outros fatores de risco, lesão de órgãos assintomática	Pressão Arterial (mmHg)			
	Normal alta P AS 130–139 ou PAD 85–89	HTA Grau 1 PAS 140–159 ou PAD 90–99	HTA Grau 2 PAS 160–179 ou PAD 100–109	HTA Grau 3 PAS ≥180 ou PAD ≥110
Sem fatores de risco		Risco baixo	Risco moderado	Risco alto
1–2 fatores de risco	Risco baixo	Risco moderado	Risco moderado a alto	Risco alto
≥3 fatores de risco	Risco baixo a moderado	Risco moderado a alto	Risco alto	Risco alto
LOA, DRC em fase 3 ou diabetes	Risco moderado a alto	Risco alto	Risco alto	Risco alto a muito alto
DCV, DRC sintomática fase ≥ 4 ou diabetes com LOA/FR	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto

CV = cardiovascular; DCV = doença cardiovascular; DRC = doença renal crónica; FR = fator de risco; HTA = hipertensão; LOA = lesão de órgão; PA = pressão arterial; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica.

FIGURA 1 Estratificação do risco CV total em categorias de risco baixo, moderado, alto e muito alto de acordo com a PAS e a PAD, a prevalência de FR, LOA assintomática, diabetes, estágio de DRC ou DCV sintomática. Os indivíduos com pressão arterial no consultório normal alta mas uma PA elevada fora do consultório (hipertensão mascarada) têm um risco CV semelhante ao dos hipertensos. Os indivíduos com pressão arterial no consultório elevada mas uma PA normal fora do consultório (hipertensão da bata branca), particularmente se não tiverem diabetes, LOA, DCV ou DRC, têm menor risco do que os que têm hipertensão sustentada para a mesma PA do consultório.



TABELA 4. Fatores – outros que não PA do consultório – influenciando o prognóstico; usado para estratificação de risco CV total na Fig. 1

Fatores de risco
Sexo masculino
Idade (homens ≥ 55 anos; mulheres ≥ 65 anos)
Tabagismo
Dislipidemia
Colesterol total > 4.9 mmol/L (190 mg/dL), e/ou
Colesterol LDL > 3.0 mmol/L (115 mg/dL), e/ou
Colesterol HDL < 1.0 mmol/L (40 mg/dL), mulheres < 1.2 mmol/L (46 mg/dL), e/ou
Triglicérides > 1.7 mmol/L (150 mg/dL)
Glicemia plasmática em jejum 5.6–6.9 mmol/L (102–125 mg/dL)
Teste de tolerância à glicose anormal
Obesidade [IMC ≥ 30 kg/m ² (altura ²)]
Obesidade abdominal (circunferência da cintura: homens ≥ 102 cm; Mulheres ≥ 88 cm) (em Caucásios)
Historial familiar de DCV prematura (homens com < 55 anos; mulheres com < 65 anos)
Lesões assintomáticas de órgãos
Pressão de pulso (nos idosos) ≥ 60 mmHg
HVE eletrocardiográfica (Índice Sokolow–Lyon > 3.5 mV; RaVL > 1.1 mV; Cornell voltage > 244 mV*ms), ou
HVE ecocardiográfica [Índice MVE: homens > 115 g/m ² ; mulheres > 95 g/m ² (ASC)] ^a
Espessamento da parede da carótida (EIM > 0.9 mm) ou placa
VOP Carótido-femoral > 10 m/s
Índice tomazelo braço < 0.9
DRC com TFGe 30–60 ml/min/1.73 m ² (ASC)
Microalbuminúria (30–300 mg/24 h), ou relação albumina-creatinina (30–300 mg/g; 3.4–34 mg/mmol) (preferencialmente urina da manhã)
Diabetes mellitus
Glicemia em jejum ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) em duas medições repetidas, e/ou
HbA1c $> 7\%$ (53 mmol/mol), e/ou
Glicose no plasma pós-sobrecarga > 11.0 mmol/L (198 mg/dL)
DCV estabelecida ou doença renal
Doença cerebrovascular: acidente vascular cerebral isquêmico; hemorragia cerebral; ataque isquêmico transitório
DCC: enfarte do miocárdio; angina; revascularização do miocárdio com PTCA ou BAC
Insuficiência cardíaca, incluindo com FE preservada
Doença arterial periférica dos membros inferiores, sintomática
DRC com TFGe < 30 mL/min/1.73m ² (ASC); proteinúria (> 300 mg/24 h).
Retinopatia avançada: hemorragias ou exsudatos, papiledema

ASC, área de superfície corporal; BAC, cirurgia de revascularização coronária; CV, cardiovascular; DCC, doença cardíaca coronária; DCV, doença cardiovascular; DRC, doença renal crônica; EIM, espessura íntima-média; FE, fração de ejeção; HbA1c, hemoglobina glicada; HVE, hipertrofia ventricular esquerda; IMC, índice de massa corporal; MVE, massa ventricular esquerda; PA, pressão arterial; PTCA, intervenção coronária percutânea; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; VOP, velocidade da onda de pulso.

^aRisco máximo para HVE concêntrica: aumento do índice de MVE com uma espessura/raio de parede de 0.42.

conceptuais. Nunca nos devemos esquecer de que o racional para a determinação do risco CV total tem como objetivo usar da melhor forma os recursos limitados para prevenir doenças cardiovasculares; isto é, graduar as medidas preventivas em relação ao aumento do risco. Ainda, a estratificação do risco absoluto é frequentemente utilizada por fornecedores de cuidados de saúde privados ou públicos para estabelecerem uma barreira, abaixo da qual o tratamento não é recomendado. Deve ser recordado que qualquer limite utilizado para definir risco CV total elevado é arbitrário, assim como o uso de um valor de corte que leve a intervenções intensivas acima deste limite e sem qualquer ação efetuada abaixo.

Finalmente, existe um forte efeito da idade sobre os modelos de risco CV total. É tão forte que os adultos jovens (particularmente mulheres) têm pouca probabilidade de alcançar níveis de alto risco, mesmo quando têm mais do que um fator de risco importante e um claro aumento no risco relativo. Em contraste, muitos homens idosos (por exemplo, > 70 anos) atingem um nível de risco total

alto enquanto existe pouco risco aumentado, relativamente aos seus pares. As consequências são que a maioria dos recursos encontram-se concentrados nos indivíduos mais idosos, cuja potencial esperança de vida é relativamente curta, apesar da intervenção e, pouca atenção é dada a indivíduos jovens, com alto risco relativo, embora, na ausência de intervenção, a longo prazo, a exposição a um risco elevado possa conduzir a uma situação de alto e parcialmente irreversível risco na meia-idade, com um potencial de redução da sua esperança média de vida que, de outra forma, seria maior.

2.4.3 Síntese das recomendações sobre a avaliação do risco cardiovascular total

Avaliação do risco cardiovascular total

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Em indivíduos assintomáticos com hipertensão, mas livres de doenças cardiovasculares, doença renal e diabetes, a estratificação do risco CV total, usando o modelo do SCORE, é recomendada como requisito mínimo.	I	B	43
Como existem evidências de que as LOA predizem a morte CV, independentemente do SCORE, deve ser considerada uma pesquisa de LOA, em particular em indivíduos com risco moderado.	IIa	B	51, 53
Recomenda-se que as decisões sobre estratégias de tratamento dependam do nível inicial de risco CV total.	I	B	41, 42, 50

CV, cardiovascular; DCV, doença cardiovascular; DRC, doença renal crônica; LOA, lesão de órgãos; SCORE, Avaliação de Risco Coronário Sistemático.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferência(s) de apoio a níveis de evidência.

3. AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

A avaliação inicial de um doente com hipertensão deve (i) confirmar o diagnóstico da hipertensão, (ii) detetar causas de hipertensão arterial secundária e (iii) avaliar o risco cardiovascular, LOA e doenças clínicas concomitantes. Isto exige uma medição da PA, história médica, incluindo história familiar, exame físico, investigações laboratoriais e outros testes de diagnóstico. Algumas das investigações são necessárias em todos os doentes; outras apenas em grupos específicos de pacientes.

3.1 Medição da pressão arterial

3.1.1. Pressão arterial do consultório ou clínica

Atualmente, a PA já não pode ser estimada usando um esfigmomanómetro de mercúrio em muitos – mas não em todos – os países europeus. Em vez disso, são usados esfigmomanómetros semiautomáticos com recurso a métodos auscultatórios ou oscilométricos. Estes dispositivos devem ser validados de acordo com protocolos padrão e a sua precisão deve ser verificada periodicamente, através

da calibração num laboratório técnico [56]. A medição da pressão arterial no braço é preferível e as dimensões do braçal devem ser adaptadas à circunferência do braço. No caso de uma diferença significativa da PAS (>10 mmHg) e consistente entre os dois braços, situação que demonstrou acarretar um risco CV aumentado [57], o braço com valores de PA mais elevados deve ser o usado. A diferença entre braços é significativa, se demonstrada pela medição simultânea dos braços; se obtivermos a diferença entre braços com a medição sequencial, esta situação pode ser devida à variabilidade da PA. Em indivíduos idosos, doentes diabéticos e em outras condições nas quais a hipotensão ortostática pode ser frequente ou suspeitada, é recomendado que a PA seja medida 1 a 3 minutos depois da assunção da posição de pé. A hipotensão ortostática – definida como uma redução da PAS >20 mmHg ou da PAD >10 mmHg após 3 minutos da passagem à posição de pé – tem mostrado um prognóstico pior para a mortalidade e eventos CV [58,59]. Se possível, o registo automatizado de múltiplas leituras da PA no consultório, com o doente sentado numa sala isolada, embora fornecendo menos informação em geral, pode ser considerada como um meio para melhorar a reprodutibilidade e aproximar os valores da PA no consultório àqueles fornecidos pelas AMPA ou MAPA durante o dia [60,61].

As medições da PA devem ser sempre associadas à medição da frequência cardíaca, porque os valores da frequência cardíaca em repouso preveem, independentemente, eventos CV mórbidos ou fatais em várias situações, incluindo a hipertensão arterial [62, 63]. Instruções para corrigir as medições da PA de consultório estão resumidas na Tabela 5.

3.1.2 Pressão arterial fora do consultório

A maior vantagem da monitorização da PA fora do consultório é que ela fornece um grande número de medições da PA fora do ambiente médico, o que representa uma avaliação mais fidedigna da PA real do que a PA do consultório. A PA fora do consultório é habitualmente avaliada pela MAPA ou pela medição da PA em casa, geralmente por automedição. Alguns princípios gerais e observações mantêm-se para os dois tipos de monitorização, para além das recomendações para a medição da PA no consultório [64-67]:

1. O procedimento deve ser devidamente explicado ao doente, com instruções verbais e escritas. Além disso, a automedição da PA requer formação adequada sob supervisão médica.
2. A interpretação dos resultados deve ter em conta que a reprodutibilidade das medições da PA fora do consultório, é razoavelmente boa para a média das 24h, média diurna e média noturna, mas menor para períodos mais curtos dentro das 24h e para índices mais complexos e derivados [68].
3. A MAPA e a AMPA fornecem informações um pouco diferentes do estado tensional e do risco do indivíduo e, os dois métodos devem, neste sentido, ser considerados como complementares, em vez de concorrentes ou alternativos. A correspondência entre as medições com a MAPA e a AMPA é

boa a moderada.

4. A PA do consultório é geralmente mais elevada do que a PA ambulatória ou em casa e a diferença aumenta à medida que a PA do consultório aumenta. Valores de corte para a definição de hipertensão em casa e para a PA ambulatória, de acordo com o Grupo de Trabalho da ESH sobre Monitorização da PA, encontram-se na Tabela 6 [64-67].

TABELA 5. Medição da pressão arterial no consultório

Quando medir a pressão arterial no consultório, deve ter estes cuidados:
<ul style="list-style-type: none">• Permitir que os pacientes se sentem entre 3 a 5 minutos antes de iniciar as medições da PA.
<ul style="list-style-type: none">• Fazer, pelo menos, duas medições da PA, na posição sentada, espaçadas de 1 a 2 minutos, e medições adicionais, se as duas primeiras forem bastante diferentes. Considere a média das medições da PA, se achar adequado.
<ul style="list-style-type: none">• Fazer medições repetidas da PA para melhorar a precisão, em pacientes com arritmias, tais como a fibrilhação auricular.
<ul style="list-style-type: none">• Usar uma braçadeira normal (12 a 13 cm de largura e 35 cm de comprimento), mas tenha uma grande e uma pequena disponíveis para braços grandes (circunferência do braço > 32cm) e finos, respetivamente.
<ul style="list-style-type: none">• Ter o braçal ao nível do coração, independentemente da posição do doente.
<ul style="list-style-type: none">• Quando adotar o método auscultatório, use as fase I e V (desaparecimento) dos sons de Korotkoff para identificar a PA sistólica e diastólica, respetivamente.
<ul style="list-style-type: none">• Medir a PA em ambos os braços, na primeira consulta, para detetar possíveis diferenças. Se isso acontecer, usar o braço com valor mais elevado como referência.
<ul style="list-style-type: none">• Medir a PA na primeira consulta, 1 a 3 minutos após a assunção da posição de pé, em idosos, diabéticos e em outras situações em que a hipotensão ortostática pode ser frequente ou suspeitada.
<ul style="list-style-type: none">• Quando optar pela medição convencional da PA, medir a frequência cardíaca pela palpação do pulso (pelo menos 30 segundos), após a segunda medição na posição sentada.

PA, pressão arterial.

5. Os dispositivos devem ser avaliados e validados de acordo com os protocolos padrão internacionais e devem ser mantidos adequada e regularmente calibrados; pelo menos a cada 6 meses. As regras da validação podem ser obtidas nos *sites* adequados.

3.1.2.1. Monitorização ambulatória da pressão arterial

3.1.2.1.1. Aspectos metodológicos

Uma série de aspetos metodológicos foram abordados pelo Grupo de Trabalho da ESH sobre Monitorização da PA [64, 65]. A MAPA é realizada com o doente a usar um dispositivo de medição da PA portátil, geralmente no braço não dominante, num período entre 24 a 25 horas, de modo que dê informações sobre a PA durante as atividades do dia e à noite, durante o sono. No momento da colocação do dispositivo portátil, a diferença entre os valores iniciais e os da medição da PA pelo operador, não deve ser maior do que 5mmHg. No caso de uma diferença maior, o braçal da MAPA deve ser removido e colocado novamente. O doente é instruído a envolver-se em atividades normais, mas abster-se de exercício ex-



tenuante e, no momento da insuflação, parar de se mexer e falar, mantendo o braço quieto com o braçal ao nível do coração. O paciente é solicitado a fornecer informações num diário sobre sintomas e eventos que possam influenciar a PA, para além da hora da toma dos fármacos, das refeições e quando se deita ou levanta da cama.

TABELA 6. Definições da hipertensão pelos níveis da pressão arterial dentro e fora de consultório

Categoria	PA sistólica (mmHg)		PA diastólica (mmHg)
PA no consultório	≥140	e/ou	≥90
PA ambulatória(MAPA)			
Durante o dia (ou acordado)	≥135	e/ou	≥85
Durante a noite (ou a dormir)	≥120	e/ou	≥70
24-h	≥130	e/ou	≥80
PA em casa(AMPA)	≥135	e/ou	≥85

PA, pressão arterial.

Na prática clínica, as medições são frequentemente feitas com intervalos de 15 minutos, durante o dia, e a cada 30 minutos durante a noite; intervalos excessivos entre as leituras da PA devem ser evitados, porque reduzem a precisão da estimativa da PA das 24h [69]. Pode ser recomendado que sejam efetuadas medições com a mesma frequência, durante o dia e noite – por exemplo, a cada 20 minutos durante toda a monitorização. As medições são descarregadas para um computador e podem ser executadas uma série de análises. O registo de pelo menos 70% das medições da PA durante os períodos diurno e noturno deve ser considerado satisfatório ou, então, a monitorização deve ser repetida. A deteção de leituras com artefactos e a manipulação de valores limite têm sido objeto de debate, mas, se existem medições suficientes, a edição não é considerada necessária e, somente leituras grosseiramente incorretas devem ser excluídas. Deve ser realçado que as leituras podem não ser precisas quando o ritmo cardíaco é marcadamente irregular [70].

3.1.2.1.2 Pressão arterial diurna, noturna e de 24h

Além do registo gráfico dos valores, as médias das PA diurna, noturna e de 24h são as variáveis mais habitualmente utilizadas na prática clínica. As médias das PA diurna e noturna podem ser calculadas a partir do diário, em função das horas de levantar e ir para a cama. Um método alternativo é o da utilização de curtos períodos fixos de tempo, nos quais o acordar e o deitar – períodos que diferem de paciente para paciente – são eliminados. Tem sido demonstrado, por exemplo, que as médias da PA entre as 10h e as 20h e da meia-noite até às 6 da manhã, têm boa correspondência com as PA do doente acordado ou a dormir [71], mas outros períodos curtos e fixos de tempo têm sido propostos, como os das 9 às 21 e da 1 da manhã às 6 da manhã. No caso de diferentes intervalos de medição durante o dia e noite e tendo em conta valores em falta recomenda-

se que a média da PA de 24h seja ponderada para intervalos entre leituras sucessivas ou seja calculada a média das médias das 24h, para evitar a sobreavaliação da média da PA das 24h [72].

O rácio da PA entre a noite e o dia representa o rácio entre as médias da PA da noite e do dia. A PA costuma diminuir durante a noite – definido como “*dipping*”. Apesar do grau de *dipping* à noite ter uma distribuição normal numa amostra populacional, é aceite, de um modo geral, que o achado de uma PA noturna que caiu >10% em relação aos valores de dia (rácio da PA noite-dia <0,9) seja aceite como um corte arbitrário na definição dos indivíduos como “*dippers*”. Recentemente, mais categorias de *dipping* foram propostas: ausência de *dipping*, isto é, aumento da PA noturna (rácio >1.0); *dipping* ligeiro (0.9 < rácio <1.0); *dipping* (0.8 < rácio <0.9); e *dipping* extremo (rácio <0.8).

Devemos ter em mente que a reprodutibilidade do padrão *dipping* é limitada [73, 74]. As razões possíveis para a ausência de *dipping* são distúrbios do sono, apneia obstrutiva do sono, obesidade, elevada ingestão de sal em indivíduos sensíveis ao sal, hipotensão ortostática, disfunção autonómica, doença renal crónica (DRC), neuropatia diabética e idade avançada.

3.1.2.1.3 Análises adicionais

Uma série de índices adicionais podem ser derivados dos registos da MAPA [75–81]. Eles incluem: variabilidade da PA [75], subida matinal da PA [76,77,81], carga tensional [78] e o índice de rigidez arterial ambulatório [79, 80]. Contudo, os seus valores preditivos adicionais não são ainda claros e devem, assim, ser considerados como experimentais, e não serem utilizados por rotina na clínica. Vários desses índices são discutidos ao pormenor em tomadas de posição e *guidelines* da ESH [64, 65], incluindo informações sobre as características recomendadas para o *software* da MAPA na prática clínica, que incluem a necessidade de um relatório clínico padrão, um relatório interpretativo, um relatório de tendências para comparar registos obtidos nas horas extra e um relatório de pesquisa, oferecendo uma série de parâmetros adicionais, tais como os listados acima.

3.1.2.1.4 Significado prognóstico da PA ambulatória

Vários estudos têm mostrado que a hipertrofia do ventrículo esquerdo em doentes hipertensos (HVE), o aumento da espessura íntima-média (EIM) e outros marcadores de LOA se correlacionam mais diretamente com a PA ambulatória do que com a PA do consultório [82,83]. Além disso, a média das 24h da PA, tem vindo consistentemente a demonstrar que tem uma relação mais forte com os eventos mórbidos ou fatais do que a PA do consultório [84–87]. Há estudos em que a medição precisa da PA do consultório teve um valor preditivo semelhante ao da PA ambulatória [87]. Evidências de meta-análises de estudos observacionais publicados e de dados individuais agrupados [88–90] mostraram, no entanto, que a PA ambulatória em geral, é um indicador mais sensível para prever o risco de eventos CV clínicos, como a morbilidade

ou mortalidade coronária e o acidente vascular cerebral, do que a PA do consultório. A superioridade da PA ambulatoria tem sido demonstrada na população em geral, em jovens e idosos, em homens e mulheres, em doentes hipertensos tratados e não tratados, em doentes de alto risco e em doentes com doença renal ou CV [89-93]. Estudos que avaliaram a PA diurna e noturna através do mesmo modelo estatístico constataram que a PA noturna é melhor preditor do que a PA durante o dia [90, 94]. A relação noite-dia prevê significativamente os eventos cardiovasculares clínicos, mas pouco acrescenta à informação prognóstica da PA de 24h [94,95]. No que se refere ao padrão de *dipping*, o achado mais consistente é o de que a incidência de eventos cardiovasculares é maior em doentes com uma queda menor da PA noturna, do que naqueles com uma maior queda [89, 91, 92, 95, 96], embora a limitada reprodutibilidade deste fenómeno diminua a fiabilidade dos resultados, no que diz respeito a pequenas diferenças entre os grupos no que se refere à hipotensão noturna [89, 91, 92, 95]. *Dippers* extremos podem ter um risco maior de acidente vascular cerebral [97]. No entanto, os dados sobre o aumento do risco CV em *dippers* extremos são inconsistentes e, portanto, o significado clínico deste fenómeno é incerto [89, 95].

3.1.2.2 Monitorização da pressão arterial em casa

3.1.2.2.1 Aspectos metodológicos

O Grupo de Trabalho da ESH sobre Monitorização da Pressão Arterial propôs uma série de recomendações para a AMPA [66,67]. A técnica geralmente envolve a auto-medição da pressão arterial, mas, em alguns doentes, o apoio de um profissional de saúde ou familiar treinado pode ser necessário. Os dispositivos usados no pulso não são recomendados, mas o seu uso pode ser justificado em indivíduos obesos com uma circunferência do braço muito grande. Para a avaliação diagnóstica, a PA deve ser medida diariamente pelo menos durante 3-4 dias e, de preferência, em 7 dias consecutivos, todas as manhãs, bem como à tarde. A PA é avaliada numa divisão silenciosa, com o doente na posição sentada, costas e braço apoiados, após 5 minutos de descanso e com duas medições por avaliação feitas com 1-2 minutos de intervalo: os resultados são relatados num diário padrão imediatamente após cada medição. No entanto, os valores da PA relatados pelo doente podem não ser sempre fiáveis, embora isto possa ser superado por armazenamento num dispositivo que tenha memória. A PA em casa é a média destas leituras, com exclusão do primeiro dia de monitorização. O uso de telemonitorização e aplicações de *smartphone* para AMPA pode ser também vantajoso [98,99]. A interpretação dos resultados deve ser feita sempre sob a supervisão apertada do médico. Quando comparada com a PA de consultório, a AMPA proporciona várias medições ao longo de vários dias, ou mesmo períodos mais longos, efetuadas no ambiente habitual do indivíduo. Comparada com a PA ambulatoria, esta fornece medições durante longos períodos, a variabilidade da PA dia a dia e é mais barata [100], mais amplamente disponível e mais fácil de repetir. No entanto, ao

contrário da MAPA, esta não fornece dados da PA durante as atividades de rotina do dia-a-dia e durante o sono, ou a quantificação da variabilidade da PA de curto prazo [101].

3.1.2.2.2 Significado prognóstico da PA em casa

A PA em casa está mais intimamente relacionada com as LOA induzidas pela HTA do que a PA do consultório, particularmente a HVE [82,83] e meta-análises recentes, dos poucos estudos prospectivos na população em geral, nos cuidados primários e em doentes hipertensos, indicam que a previsão da morbidade e mortalidade CV é significativamente melhor com a PA em casa do que com a PA do consultório [102,103]. Estudos em que a MAPA e a AMPA foram realizadas mostram que a PA em casa está, pelo menos, tão bem correlacionada com LOA como a PA ambulatoria [82,83] e que o significado prognóstico da PA em casa é semelhante ao da PA ambulatoria, após ajuste para a idade e género [104, 105].

3.1.3 Hipertensão da bata branca (ou isolada do consultório) e mascarada (ou isolada do ambulatório)

A PA do consultório é geralmente superior à PA medida fora do consultório, o que tem sido atribuído à resposta de alerta, ansiedade e/ou resposta condicionada a situação pouco comum [106] e na qual a regressão para a média pode desempenhar um papel. Embora vários fatores envolvidos na modulação da PA do consultório ou fora do mesmo possam estar envolvidos [107], a diferença entre as duas é normalmente referida, – embora por vezes inadequadamente – como o “efeito da bata branca” [107,108], ao passo que a hipertensão “da bata branca”, “isolada do consultório” ou “isolada da clínica” se refere à condição na qual a PA é elevada no consultório em visitas repetidas e normal fora do consultório, na MAPA ou AMPA.

Por outro lado, a PA pode ser normal no consultório e anormalmente elevada fora do ambiente médico, é a apelidada hipertensão “mascarada” ou “isolada ambulatoria”. Os termos “normotensão verdadeira” ou “normotensão consistente” e “hipertensão sustentada” são usados quando os dois tipos de medição da PA são, respetivamente, normal ou anormal. Considerando que o valor de corte para a PA de consultório é o convencional 140/90 mmHg, a maioria dos estudos de hipertensão da bata branca e mascarada utilizaram um valor de corte de 135/85 mmHg para a PA diurna ou medida fora do consultório e 130/80 mmHg para a PA de 24h. De notar que, há apenas uma concordância moderada entre a definição de hipertensão da bata branca ou da hipertensão mascarada diagnosticadas pela MAPA ou AMPA [101]. Recomenda-se que os termos “hipertensão da bata branca” e “hipertensão mascarada” sejam reservados para definir os indivíduos não-tratados.

3.1.3.1 Hipertensão da bata branca

Com base em quatro estudos populacionais, a prevalência global da hipertensão da bata branca é em média de 13% (intervalo de



9-16 %) e atinge cerca de 32% (intervalo de 25-46%) nos indivíduos hipertensos destes estudos [109]. Os fatores relacionados com o aumento da prevalência da hipertensão da bata branca são: idade, sexo feminino e não-fumadores. A prevalência é menor no caso de LOA ou quando a PA de consultório se baseia em medições repetidas ou, quando medida por um enfermeiro ou outro profissional de saúde [110,111]. A prevalência também está relacionada com o nível da PA de consultório: por exemplo, a percentagem de hipertensão da bata branca atinge cerca de 55% na hipertensão de grau 1 e apenas cerca de 10% na hipertensão de grau 3 [110]. As LOA são menos prevalentes na hipertensão da bata branca do que na hipertensão sustentada e, estudos prospetivos têm demonstrado consistentemente que este é o caso também para eventos cardiovasculares [105, 109, 112, 113]. Até que ponto indivíduos com hipertensão da bata branca podem ser comparados a verdadeiros indivíduos normotensos é uma questão ainda em debate, porque, em alguns estudos, descobriu-se que o risco cardiovascular a longo prazo desta condição é intermédio entre hipertensão sustentada e verdadeira normotensão [105], enquanto que em meta-análises não foi significativamente diferente da verdadeira normotensão quando ajustado à idade, sexo e outras co-variáveis [109, 112, 113]. Existe a possibilidade de que, porque os doentes com hipertensão da bata branca estão frequentemente tratados, a redução da PA no consultório leve a uma redução da incidência de eventos CV [112]. Outros fatores a considerar são os que, em comparação com os indivíduos verdadeiros normotensos, nos doentes com hipertensão da bata branca, (i) a PA fora do consultório pode ser mais elevada [105, 109], (ii) LOA assintomáticas, tal como a HVE, podem ser mais frequentes [114], e (iii) este pode também ser o caso para os fatores de risco metabólicos e de risco a longo prazo de diabetes de novo e progressão para hipertensão sustentada [115,116]. Recomenda-se que o diagnóstico da hipertensão da bata branca seja confirmado dentro de 3-6 meses, e estes doentes devem ser investigados e acompanhados de perto, incluindo repetidas medições da pressão arterial fora do consultório (ver Secção 6.1).

3.1.3.2 Hipertensão mascarada

A prevalência da hipertensão mascarada é em média de cerca de 13% (intervalo de 10-17%) em estudos de base populacional [109]. Vários fatores podem elevar a PA fora do consultório em relação à PA no consultório, como a idade jovem, sexo masculino, tabagismo, consumo de álcool, atividade física, hipertensão induzida pelo exercício, ansiedade, *stress* no trabalho, obesidade, diabetes, doença renal crónica e história familiar de hipertensão e a prevalência é maior quando a PA do consultório está no nível normal alto [117]. A hipertensão mascarada está frequentemente associada a outros fatores de risco, LOA assintomáticas e aumento do risco de diabetes e de hipertensão sustentada [114-119]. As meta-análises de estudos prospetivos indicam que a incidência de eventos CV é cerca de duas vezes maior do que na verdadeira nor-

motensão e é semelhante à incidência na hipertensão sustentada. [109,112,117]. O facto da hipertensão mascarada ser frequentemente não detetada e não tratada, pode ter contribuído para este achado. Em doentes diabéticos a hipertensão mascarada está associada a um risco aumentado de nefropatia, especialmente quando a elevação da PA ocorre sobretudo durante a noite [120,121].

3.1.4 Indicações clínicas para medir a pressão arterial fora do consultório

Hoje em dia é geralmente aceite que a PA fora do consultório é um complemento importante à medição convencional da PA no consultório, mas esta permanece atualmente o “gold standard” do rastreio, diagnóstico e tratamento da hipertensão. O valor da PA de consultório através do tempo, no entanto, tem de ser balanceado em função das suas limitações importantes, que levaram à sugestão cada vez mais frequente de que as medições de PA fora do consultório desempenham um papel importante no controlo da hipertensão. Embora existam diferenças importantes entre a MAPA e a AMPA, a escolha entre os dois métodos vai depender, em primeiro lugar, da disponibilidade, facilidade, custo da utilização e, se for o caso, da preferência do doente. Para a avaliação inicial do doente, a AMPA pode ser mais adequada em cuidados de saúde primários e a MAPA em cuidados especializados. No entanto, é aconselhável confirmar os resultados limites ou anormais da AMPA com a MAPA [122], que atualmente é considerada a referência para a PA fora do consultório, com a vantagem adicional de fornecer valores da PA noturna. Além disso, a maioria dos doentes – se não todos – deveriam estar familiarizados com a auto- medição da pressão arterial, a fim de otimizar o seguimento, para o qual a AMPA é mais adequada do que a MAPA. No entanto, a auto- medição pela AMPA pode não ser viável por causa de um deficit cognitivo ou limitação física, ou pode ser contraindicada por causa da ansiedade ou comportamento obsessivo do doente, situações em que a MAPA pode ser mais adequada. As condições consideradas como indicações clínicas para a medição da PA fora do consultório, para fins de diagnóstico, estão listadas na Tabela 7.

3.1.5 Pressão arterial durante o exercício e no laboratório de esforço

A PA aumenta durante o exercício dinâmico e estático, em que o aumento é mais pronunciado para a PA sistólica do que para a diastólica [123]. Um teste ergométrico geralmente envolve exercício dinâmico, quer em bicicleta ergométrica ou num tapete rolante. De notar que só a PAS pode ser medida de forma fiável com métodos não-invasivos.

Não existe atualmente nenhum consenso sobre a resposta normal da PA durante o teste de exercício dinâmico. Uma PA > 210 mmHg para os homens e >190 mmHg para as mulheres tem sido apelidada de “hipertensão do exercício” numa série de estudos, mas outras definições de uma reação exagerada da PA ao esforço tam-

TABELA 7. Indicações clínicas para a medição da pressão arterial fora do consultório para fins de diagnóstico

Indicações clínicas para AMPA ou MAPA
• Suspeita de hipertensão da bata branca
- Hipertensão de grau I no consultório
- PA alta no consultório em indivíduos sem lesões de órgãos alvo assintomáticas e com baixo risco CV total
• Suspeita de hipertensão mascarada
- PA normal alta no consultório
- PA normal no consultório em indivíduos com lesões de órgãos alvo assintomáticas ou com alto risco CV total
• Identificação do efeito bata branca em doentes hipertensos
• Variabilidade considerável da PA no consultório na mesma consulta ou em consultas diferentes
• Hipotensão autonômica, postural, pós-prandial, na sesta ou induzida por fármacos
• PA elevada de consultório ou suspeita de pré-eclâmpsia em mulheres grávidas
• Identificação de hipertensão resistente falsa e verdadeira
Indicações específicas para MAPA
• Discordância marcada entre a PA no consultório e em casa
• Avaliação do estado de dipping
• Suspeita de hipertensão noturna ou ausência de dipping, o que é habitual em doentes com apneia de sono, DRC ou diabetes
• Avaliação da variabilidade da PA

AMPA, monitorização da pressão arterial em casa; CV, cardiovascular; DRC, doença renal crônica; MAPA, monitorização ambulatória da pressão arterial; PA, pressão arterial.

bém têm sido utilizadas [124,125]. Além disso, o aumento da PA num esforço submáximo fixo está relacionada com a PA do pré-esforço, a idade, a rigidez arterial e a obesidade abdominal e é um pouco maior em mulheres do que nos homens e menor em indivíduos em forma do que em indivíduos fora de forma [123-127]. A maioria dos estudos – mas não todos – tem demonstrado que um aumento excessivo da pressão arterial durante o exercício prediz o desenvolvimento de hipertensão arterial em indivíduos normotensos, independentemente da PA em repouso [123, 124, 128]. No entanto, não é recomendada a prova de esforço para predizer hipertensão futura devido a uma série de limitações, como a falta de padronização da metodologia e definições. Além disso, não há unanimidade acerca da associação da PA de exercício com LOA, como a HVE, após o ajuste para a PA de repouso e outras variáveis, quer em normotensos, quer em hipertensos [123, 124]. Também os resultados acerca do significado prognóstico da PA relacionada com o exercício, não são consistentes [125], o que pode ser devido ao facto de que os dois componentes hemodinâmicos da PA se alteram em sentidos opostos durante o exercício dinâmico: a resistência vascular sistémica diminui enquanto o débito cardíaco aumenta. É provável que o fator prognóstico decisivo seja uma atenuação da redução da resistência vascular sistémica durante o exercício, compatível com alterações estruturais fisiopatológicas nas artérias e arteríolas [123, 129]. Seja ou não a dilatação arterial diminuída traduzida num aumento excessivo da PA, isso pode, pelo menos, depender, em parte, do débito cardíaco. Em indivíduos normotensos e hipertensos ligeiros com aumento adequado do débito cardíaco, uma

resposta exagerada da PA prevê um prognóstico pior a longo prazo [125, 130]. Na situação de PA normal em repouso, a hipertensão induzida pelo exercício pode ser considerada uma indicação para a MAPA devido à sua associação com a hipertensão mascarada [131]. Por outro lado, quando a hipertensão está associada com a disfunção cardíaca e atenuação do aumento do débito cardíaco induzido pelo esforço, o significado prognóstico da PA de exercício pode ser perdido [129]. Por fim, uma maior elevação da PA durante o exercício pode ainda relacionar-se com um prognóstico melhor, tal como acontece com indivíduos com 75 anos de idade, [132], em doentes com suspeita de doença cardíaca [133], ou com insuficiência cardíaca [134], nos quais uma PA mais elevada com o exercício, implica uma função cardíaca sistólica relativamente preservada [125]. Em conclusão, os resultados globais questionam a utilidade clínica das medições da pressão arterial durante o teste de esforço para fins de diagnóstico e prognóstico em doentes com hipertensão. No entanto, o teste de exercício é útil como indicador do prognóstico em geral, utilizando a capacidade de esforço e os dados do eletrocardiograma (ECG) e uma resposta anormal da PA pode constituir indicação para a realização da MAPA.

Uma série de testes de *stress* mental têm sido aplicados para reproduzir o *stress* e aumentar a pressão arterial com recurso a um problema de natureza matemática, técnica ou de decisão [123]. No entanto, estes testes de *stress* em laboratório, em geral, não refletem o *stress* da vida real e não são bem padronizados, têm reprodutibilidade limitada, e as correlações entre as respostas da PA para os vários fatores de *stress* são limitadas. Além disso, os resultados da relação independente da resposta da PA ao *stress* mental com a hipertensão futura não são unânimes e, se tiverem significado, a variância adicional relacionada é normalmente pequena [123, 135]. Uma recente meta-análise sugere que uma maior resposta ao *stress* mental agudo tem um efeito adverso sobre o futuro *status* de risco CV – um composto de pressão arterial elevada, hipertensão arterial, massa ventricular esquerda (MVE), aterosclerose subclínica e eventos cardíacos clínicos [136]. Os resultados globais sugerem que as medições da PA durante os testes de *stress* mental não são clinicamente úteis.

3.1.6 Pressão arterial central

A medição da pressão arterial central em doentes hipertensos tem levantado um interesse crescente por causa do seu valor preditivo para eventos cardiovasculares e do efeito diferencial dos vários fármacos anti-hipertensores, em comparação com a PA braquial. A forma da onda da pressão arterial é um composto da onda de pressão anterógrada criada pela contração ventricular e da onda refletida [137]. Esta deve ser analisada a nível central, ou seja, na aorta ascendente, uma vez que representa a verdadeira carga exercida sobre o coração, cérebro, rins e grandes artérias. O fenómeno da reflexão da onda pode ser quantificado pelo índice de aumento- definido como a diferença entre o primeiro e segundo picos sistólicos, expresso como uma percentagem da pressão de pulso, de preferência



ajustada à frequência cardíaca. Devido à sobreposição variável das ondas de pressão de chegada e refletidas ao longo da árvore arterial, a pressão sistólica aórtica e a pressão de pulso podem ser diferentes da pressão braquial convencionalmente medida. Nos últimos anos, diversos métodos, incluindo a tonometria de aplanção e da função de transferência, têm sido desenvolvidos para estimar a PA central sistólica ou a pressão de pulso a partir da onda de pressão braquial. Estes foram criticamente revistos num documento de consenso entre os especialistas [138].

Estudos epidemiológicos antigos nos anos 2000 mostraram que o índice de aumento e a pressão de pulso central, medidos diretamente pela tonometria carotídea, foram preditores independentes da mortalidade CV ou de todas as causas, em doentes com doença renal terminal [139]. Uma recente meta-análise confirmou estes achados em várias populações [140]. No entanto, o valor preditivo adicional da PA central, em comparação com a PA braquial foi marginal ou não foi estatisticamente significativo na maioria dos estudos [140].

Assim, as *guidelines* atuais, tal como as anteriores [2, 141], consideram que, embora a medição da PA central e do índice de aumento sejam de grande interesse para as análises mecanicistas em fisiopatologia, farmacologia e terapêutica, mais estudos são necessários antes de se recomendar o seu uso clínico de rotina. A única exceção pode ser a HSI no jovem: em alguns destes indivíduos o aumento da PAS ao nível braquial pode ser devido à elevada amplificação da onda de pressão central, enquanto que a PA central é mesmo normal [142].

3.2 História clínica

A história clínica deve abordar a altura do primeiro diagnóstico de hipertensão arterial, as medições atuais e passadas da PA e os medicamentos anti-hipertensores atuais e anteriores. Deve ser dada uma atenção particular aos indicadores de causas secundárias de hipertensão. As mulheres devem ser questionadas sobre a hipertensão associada à gravidez. A hipertensão traduz-se num risco aumentado de complicações renais e CV (DCC, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica, morte CV), especialmente quando estão presentes doenças concomitantes. Portanto, uma história cuidadosa das doenças cardiovasculares deve ser colhida em todos os doentes, para permitir a avaliação do risco CV global, incluindo doenças concomitantes, como diabetes, sinais clínicos ou história de insuficiência cardíaca, DCC ou DAP, doença cardíaca valvular, palpitações, episódios de síncope, doenças neurológicas, com ênfase no acidente vascular cerebral e acidentes isquémicos transitórios (AIT). A história de DRC deve incluir o tipo e a duração da doença renal. O abuso de nicotina e evidência de dislipidemia devem ser procurados. A história prematura familiar de hipertensão e/ou DCV precoce é um importante indicador de predisposição familiar (genética) para hipertensão e doenças cardiovasculares e podem implicar a realização de testes genéticos se clinicamente indicados. Os detalhes sobre a história médica e

familiar encontram-se resumidos na Tabela 8.

3.3 Exame físico

O exame físico visa estabelecer ou verificar o diagnóstico de hipertensão arterial, estabelecer valores da PA atual, pesquisar causas secundárias de hipertensão e aprimorar a estimativa do risco CV global. A PA deve ser medida conforme resumido na Secção 3.1.1

TABELA 8. História clínica pessoal e familiar

1. Duração e nível prévio da PA elevada, incluindo medições em casa
2. Hipertensão secundária
a) História familiar de DRC (rím poliúístico).
b) História de doença renal, infeção urinária, hematuria, abuso de analgésicos (doença parenquimatosa renal).
c) Ingestão de drogas/substâncias, por exemplo, contraceptivos orais, alcaçuz, carbenoxolona, gotas nasais vasoconstritoras, cocaína, anfetaminas, gluco e mineralocorticóides, fármacos anti-inflamatórios não-esteróides, ciclosporina, eritropoietina.
d) Episódios repetidos de sudorese, cefaleias, ansiedade, palpitações (feocromocitoma).
e) Episódios de fraqueza muscular e tetania (hiperaldosteronismo).
f) Sintomas sugestivos de doença da tiróide.
3. Fatores de risco
a) História familiar e pessoal de hipertensão e de DCV
b) História familiar e pessoal de dislipidemia.
c) História familiar e pessoal de diabetes mellitus (medicamentos, níveis de glicemia, poliúria).
d) Hábitos tabágicos.
e) Hábitos dietéticos.
f) Alterações recentes de peso, obesidade.
g) Quantidade de exercício físico.
h) Ressonar; apneia do sono (informações também do parceiro).
i) Baixo peso ao nascimento.
4. História e sintomas de lesões de órgãos e doença cardiovascular
a) Cérebro e olhos: cefaleias, vertigem, perturbação da visão, AIT, deficit sensorial ou motor, AVC, revascularização carotídea.
b) Coração: dor torácica, dispneia, edema dos tornozelos, enfarte do miocárdio, revascularização, síncope, história de palpitações, arritmias, especialmente fibrilhação auricular.
c) Rins: sede, poliúria, noctúria, hematuria.
d) Artérias periféricas: extremidades frias, claudicação intermitente, distância percorrida a andar sem dor, revascularização periférica.
e) História de ressonar/ doença pulmonar crónica / apneia do sono.
f) Disfunção cognitiva
5. Tratamento da hipertensão
a) Medicação anti-hipertensora actual
b) Medicação anti-hipertensora anterior
c) Evidência de adesão ou falta de adesão à terapêutica
d) Eficácia e efeitos adversos dos medicamentos

AIT, ataque isquémico transitório; DCV, doença cardiovascular; DRC, doença renal crónica; PA, pressão arterial.

e a sua medição deve ser repetida para confirmar o diagnóstico de hipertensão arterial. Em pelo menos uma ocasião, a PA precisa de ser medida em ambos os braços e as diferenças entre os dois braços da PAS > 20 mmHg e/ou PAD > 10 mmHg – se confirmadas – devem desencadear novas investigações de anomalias vasculares. Todos os doentes devem ser submetidos à auscultação das artérias carótidas, do coração e das artérias renais. Os sopros devem levar a uma investigação mais aprofundada (ultrassonografia carotídea, ecocardiografia, ultrassonografia vascular renal, dependente da localização do sopro).

Altura, peso e perímetro abdominal devem ser medidos com o doente de pé, e o IMC calculado. A palpação do pulso e a auscultação cardíaca podem revelar arritmias. Em todos os doentes, a frequência cardíaca deve ser medida, com o doente em repouso. Um aumento da frequência cardíaca indica um risco acrescido de doença cardíaca. Um pulso irregular deve levantar a suspeita de fibrilhação auricular, incluindo a fibrilhação auricular silenciosa. Detalhes sobre o exame físico estão sumarizados na Tabela 9.

TABELA 9. Exame físico para hipertensão secundária, lesões de órgãos e obesidade

Sinais que sugerem hipertensão secundária
• Características da síndrome de Cushing
• Estigmas cutâneos de neurofibromatose na pele (feocromocitoma).
• Palpação de rins aumentados (rim poliúístico).
• Auscultação de sopros abdominais (hipertensão renovascular).
• Auscultação de sopros precordiais ou torácicos (coartação da aorta, doença da aorta, doença das artérias das extremidades superiores).
• Pulsos femorais diminuídos e atrasados e redução simultânea da pressão arterial femoral em relação à PA do braço (coartação da aorta, doença aórtica, doença arterial dos membros inferiores).
• Diferença da PA do braço esquerdo para o direito (coartação da aorta, estenose da artéria subclávia).
Sinais de lesão de órgãos
• Cérebro: defeitos motores ou sensoriais.
• Retina: anomalias na fundoscopia.
• Coração: frequência cardíaca, 3.ª ou 4.ª sons, sopros cardíacos, arritmias, localização do impulso apical, crepitações pulmonares, edema periférico.
• Artérias periféricas: ausência, redução ou assimetria de pulsos, extremidades frias, lesões cutâneas isquémicas.
• Artérias carótidas: sopros sistólicos.
Evidências de obesidade
• Peso e altura.
• Calcular IMC: peso/altura ² (kg/m ²).
• Perímetro abdominal, medido de pé, num nível a meio caminho entre o bordo inferior do rebordo costal (a última costela) e o bordo superior da crista ilíaca.

IMC, índice de massa corporal; PA, pressão arterial.

3.4 Resumo das recomendações sobre a AVALIAÇÃO da pressão arterial, história e exame físico

AVALIAÇÃO da pressão arterial, história e exame físico

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Recomenda-se a obtenção de uma história clínica completa e exame físico em todos os doentes com hipertensão para confirmar o diagnóstico, detetar causas de hipertensão secundária, registar os fatores de risco CV e identificar LOA e outras doenças cardiovasculares.	I	C	-
Recomenda-se a obtenção de uma história familiar para investigar a predisposição familiar para hipertensão e DCV.	I	B	143, 144
Recomenda-se a triagem e diagnóstico de hipertensão com a PA de consultório.	I	B	3
Recomenda-se que o diagnóstico da hipertensão se baseie em pelo menos duas medições da PA por visita e em pelo menos duas visitas.	I	C	-
Recomenda-se que a todos os doentes hipertensos se faça a palpação do pulso em repouso para determinar a frequência cardíaca e para procurar arritmias, especialmente a fibrilhação auricular.	I	B	62, 63
A PA fora do consultório deve ser considerada para confirmação do diagnóstico de hipertensão arterial, identificação do tipo de hipertensão, detetar episódios de hipotensão e maximizar a previsão do risco CV.	IIa	B	89, 90, 103, 105, 109, 113, 117
As medições da PA fora do consultório, MAPA ou AMPA podem ser consideradas, dependendo da indicação, disponibilidade, facilidade, custo de utilização e, se for o caso, preferência do doente.	IIb	C	-

AMPA, monitorização da pressão arterial em casa; CV, cardiovascular; DCV, doença cardiovascular; LOA, lesões de órgãos; MAPA, monitorização ambulatória da pressão arterial; PA, pressão arterial.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferência(s) de apoio aos níveis de evidência.

3.5 Investigações laboratoriais

As investigações laboratoriais são direcionadas para fornecer evidências da presença de fatores de risco adicionais, para procurar uma hipertensão secundária e analisar a presença ou ausência de LOA. As investigações devem progredir desde as mais simples para as mais complicadas. Os detalhes sobre as investigações laboratoriais encontram-se na Tabela 10.

3.6 Genética

Uma história familiar positiva é uma característica frequente em doentes hipertensos [143, 144], com a variação da hereditariedade estimada entre 35% e 50% na maioria dos estudos [145], e com



confirmação do valor da hereditariedade para a PA ambulatoria [146]. Várias formas raras e monogénicas de hipertensão foram descritas, tais como o hiperaldosteronismo glucocorticóide corrigível, síndrome de Liddle e outros, nas quais uma única mutação genética explica completamente a patogénese da hipertensão e determina a melhor modalidade de tratamento [147].

TABELA 10. Investigações laboratoriais

Exames de rotina
• Hemoglobina e/ou hematócrito
• Glicemia em jejum.
• Colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL
• Triglicéridos séricos em jejum.
• Potássio e sódio séricos.
• Ácido úrico sérico.
• Creatinina sérica (com estimativa da TFG).
• Análise de urina: exame microscópico, proteinúria pelo teste do dipstick, teste da microalbuminúria.
• ECG de 12 derivações
Testes adicionais, baseados na história, exame físico e resultados dos exames laboratoriais de rotina
• Hemoglobina A1c (se a glicose no plasma, em jejum, for >5,6 mmol/L (102 mg/dl) ou diagnóstico prévio de diabetes)
• Proteinúria quantitativa (se o teste dipstick for positivo); concentração de potássio e sódio urinário e a sua relação.
• Monitorização da PA em casa (AMPA) e de 24h (MAPA).
• Ecocardiograma.
• Monitorização com Holter em caso de arritmias.
• Ultrassonografia carotídea.
• Ultrassonografia arterial periférica e abdominal.
• Velocidade da onda de pulso.
• Índice tornozelo-braço.
• Fundoscopia.
Avaliação aprofundada (principalmente do domínio do especialista)
• Mais investigações de lesão cerebral, cardíaca, renal e vascular são obrigatórias na hipertensão resistente e complicada.
• Procurar hipertensão secundária quando sugerida pela história, exame físico e/ou exames complementares de rotina.

PA, pressão arterial; ECG, eletrocardiograma; TFG, taxa de filtração glomerular.

A hipertensão essencial é uma doença altamente heterogénica com uma etiologia multifatorial. Vários grandes estudos genómicos de associação e as suas meta-análises apontam para um total de 29 polimorfismos de nucleotídeo único associados à PA sistólica e/ou diastólica [148]. Estes resultados podem vir a tornar-se um contributo útil em relação aos scores de risco para LOA.

3.7 Procura de lesões assintomáticas em órgãos

Devido à importância das LOA assintomáticas como uma fase intermédia no continuum da doença vascular, e como determinante do risco CV global, os sinais de envolvimento de órgãos devem ser procurados cuidadosamente por meio de técnicas apropriadas, se indicado (Tabela 10). Deve ser salientado que um grande conjunto de evidências se encontra agora disponível, sobre o papel crucial das LOA assintomáticas na determinação do risco cardiovascular, em indivíduos com e sem PA elevada. A observação de que qualquer um dos 4 marcadores de LOA (microalbuminúria, aumento

de velocidade da onda de pulso [VOP], HVE e placas carotídeas) pode prever a mortalidade CV, independentemente da estratificação SCORE, é um argumento relevante a favor do uso da avaliação das LOA na prática clínica diária [51-53], embora fosse desejável existirem mais dados provenientes de estudos maiores em diferentes populações.

É também de notar que o risco aumenta à medida que o número de órgãos lesados aumenta [51].

3.7.1 Coração

3.7.1.1 Eletrocardiografia

Um eletrocardiograma de 12 derivações (ECG) deve fazer parte da rotina de avaliação de todos os doentes hipertensos. A sua sensibilidade na deteção de HVE é baixa, mas, no entanto, a HVE detetada pelo índice de Sokolow-Lyon (SV1 + RV5 > 3,5 mV), o índice de Sokolow-Lyon modificado (maior onda S + maior onda R > 3,5 mV), RaVL > 1,1 mV, ou critério de Cornell do produto da voltagem vezes a duração do QRS (> 244 mV*ms) foram referidos em estudos observacionais e ensaios clínicos como sendo preditores independentes de eventos CV [149]. Por conseguinte, o ECG é valioso, pelo menos, em doentes com mais de 55 anos de idade [150, 151]. A eletrocardiografia também pode ser usada para detetar padrões de sobrecarga ventricular, que indicam um risco mais grave [149, 150, 152], isquémia, anomalias da condução, dilatação da aurícula esquerda e arritmias, incluindo a fibrilhação auricular.

A eletrocardiografia Holter de 24h está indicada para quando se suspeita de arritmias e possíveis episódios de isquémia. A fibrilhação auricular é uma causa muito frequente e comum de complicações CV [153, 154], especialmente o acidente vascular cerebral, em doentes hipertensos [153]. A deteção precoce da fibrilhação auricular facilitaria a prevenção de acidentes vasculares cerebrais por levar a iniciar-se a terapêutica anticoagulante apropriada, se indicada.

3.7.1.2 Ecocardiografia

Apesar de não ser imune de limitações técnicas, o ecocardiograma é mais sensível do que o eletrocardiograma no diagnóstico de HVE e é útil para aprimorar o risco CV e renal [155-157]. Por conseguinte, pode ajudar a uma estratificação mais precisa do risco global e na determinação da terapêutica [158]. A avaliação adequada do VE em doentes hipertensos inclui medidas lineares das espessuras da parede posterior e do septo interventricular e diâmetro tele-diastólico interno. Embora as medições da massa ventricular esquerda (MVE) indexadas para a superfície corporal identifiquem a HVE, a espessura relativa da parede ou a relação parede-raio da cavidade (2x espessura da parede posterior / diâmetro tele-diastólico) categorizam a geometria (concêntrica ou excêntrica). O cálculo da MVE é atualmente realizado de acordo com a fórmula da Sociedade Americana de Ecocardiografia [159]. Embora a relação entre a MVE e o risco CV seja contínua, os limites de 95 g/m² para mulheres e 115 g/m² (ASC) para homens são

amplamente utilizados para as estimativas de avaliação precisa da HVE [159]. A utilização da indexação da MVE para a altura, em que a mesma é elevada à potência alométrica de 1,7 ou 2,7 [160, 161], pode ser considerada em doentes com excesso de peso e obesidade, a fim de dimensionar a MVE ao tamanho do corpo e evitar o sub-diagnóstico de HVE [159]. Foi demonstrado recentemente que o método ideal consiste na utilização da escala alométrica relacionando a altura com o expoente 1,7 ($g/m^{1.7}$) para que possam ser utilizados diferentes pontos de corte para homens e mulheres [160]. Escalonando a HVE pelo expoente 2,7 da altura poderia superestimar a HVE em indivíduos baixos e subestimar nos altos [160]. A HVE concêntrica (espessura relativa da parede $> 0,42$ com MVE aumentada), HVE excêntrica (espessura relativa $< 0,42$ com MVE aumentada) e a remodelagem concêntrica (espessura relativa da parede $> 0,42$ com MVE normal) todas predizem um aumento da incidência de DCV, mas a HVE concêntrica é a que com mais poder prevê um risco aumentado [162-164].

A hipertensão está associada a alterações do relaxamento e enchimento do VE, globalmente definidas como disfunção diastólica. A disfunção diastólica induzida pela hipertensão está associada à geometria concêntrica e pode, por si só, induzir sintomas/sinais de insuficiência cardíaca, mesmo quando a fração de ejeção (FE) é ainda normal (insuficiência cardíaca com FE preservada) [165]. O padrão de fluxo transmitral do Doppler pode quantificar anomalias do enchimento e prever insuficiência cardíaca subsequente e mortalidade por todas as causas [166, 167], mas não é suficiente para estratificar completamente o *status* clínico hipertensivo e o prognóstico [166, 167]. De acordo com recomendações ecocardiográficas recentes [168], deve, portanto, ser combinado com o Doppler pulsado tecidual do anel mitral. A redução da velocidade diastólica precoce derivada da avaliação pelo Doppler tecidual (e') é típica da doença cardíaca hipertensiva, e, muitas vezes, o e' septal é mais reduzido do que o e' lateral.

O diagnóstico e a graduação da disfunção diastólica é baseado no e' (média do anel mitral septal e lateral) e medidas adicionais, incluindo a relação entre E e e' transmitral (relação E/ e') e o tamanho da aurícula esquerda [168]. Esta graduação é um importante preditor de mortalidade de qualquer causa num grande estudo epidemiológico [169]. Os valores da velocidade e' e do rácio de E/ e' são altamente dependentes da idade e um pouco menos do género [170]. O rácio E/ e' é capaz de detetar um aumento das pressões de enchimento do VE. O valor prognóstico da velocidade e' é reconhecido na doença hipertensiva [171], e E/ $e' > 13$ [168] está associado ao aumento de risco cardíaco, independente da MVE e da espessura relativa das paredes, em doentes hipertensos [171]. A determinação da dilatação da aurícula esquerda pode fornecer informações adicionais e é um pré-requisito para o diagnóstico de disfunção diastólica. O tamanho da aurícula esquerda é melhor avaliado pelo seu volume indexado ou IVAE [159]. O IVAE > 34 ml/m² mostrou ser um preditor independente de morte, insuficiência cardíaca, fibrilhação auricular e AVC isquémico [172].

Os intervalos da normalidade e os valores de corte para a doença

cardíaca hipertensiva, no que se refere aos parâmetros ecocardiográficos chave, encontram-se resumidos na Tabela 11. A escala mais utilizada para avaliar a HVE na hipertensão sugere dividir a MVE pela área de superfície corporal (ASC), de modo a que os efeitos do tamanho do corpo e da obesidade sobre a MVE sejam, em grande parte, eliminados. Apesar da maior parte serem derivados de estudos de populações de controlo com a possibilidade óbvia de viés, estes parâmetros recomendados pela Sociedade Americana de Ecocardiografia e Associação Europeia de Ecocardiografia, são usados na maioria dos laboratórios de ecocardiografia. Os dados de grandes populações gerais de diferentes etnias estarão disponíveis em breve.

Para avaliar a disfunção sistólica subclínica, a ecocardiografia *speckle tracking* pode quantificar a função contrátil longitudinal (sobrecarga longitudinal) e ajudar a desmascarar a disfunção sistólica subclínica precoce, de doentes hipertensos diagnosticados de novo, sem HVE [173, 174]. No entanto, a avaliação da função ventricular esquerda sistólica na doença cardíaca hipertensiva não adiciona informação prognóstica à MVE, pelo menos no contexto de uma FE normal.

Na prática clínica, a ecocardiografia deve ser considerada em doentes hipertensos em diferentes contextos clínicos e com objetivos diferentes: em doentes hipertensos com risco CV total moderado, pode aprimorar a avaliação do risco através da deteção de HVE não diagnosticada pelo ECG; em doentes hipertensos com evidência ECG de HVE pode avaliar mais precisamente a hipertrofia de modo quantitativo e definir a sua geometria e risco; em doentes hipertensos com sintomas cardíacos, pode ajudar a diagnosticar a doença subjacente. É óbvio que a ecocardiografia, incluindo a avaliação da aorta ascendente e rastreio vascular, pode ser de valor diagnóstico significativo na maioria dos doentes com hipertensão e idealmente deve ser recomendada em todos os doentes hipertensos na avaliação inicial. No entanto, uma utilização mais ampla ou mais restritiva dependerá da disponibilidade e do custo.

TABELA 11. Valores de corte para parâmetros usados na avaliação da remodelagem do VE e na função diastólica em doentes com hipertensão. Baseado em Lang *et al.* [159] e Nagueh *et al.* [168].

Parâmetro	Anormal se
Índice de massa VE (g/m ²)	>95 (mulheres) >115 (homens)
Espessura relativa da parede (ERP)	>0.42
Função diastólica:	
Velocidade e' septal (cm/sec)	<8
Velocidade e' lateral (cm/sec)	<10
Índice de volume da LA (mL/m ²)	≥34
Pressão de enchimento VE: rácio E/ e' (média)	≥13

AE, aurícula esquerda; VE, ventrículo esquerdo; ERP, espessura relativa da parede



3.7.1.3 Ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardíaca (RM) deve ser considerada para avaliação do tamanho e massa do VE quando a ecocardiografia não for tecnicamente viável e quando imagens de realce tardio tenham consequências terapêuticas [175, 176].

3.7.1.4 Isquémia miocárdica

Procedimentos específicos são reservados para o diagnóstico de isquémia do miocárdio em doentes hipertensos com HVE [177]. Isso é particularmente desafiante porque a hipertensão reduz a especificidade do teste eletrocardiográfico de esforço e da cintigrafia de perfusão [178]. Uma prova de esforço, que demonstre uma capacidade aeróbica normal e sem alterações significativas do ECG, tem um valor preditivo negativo aceitável em doentes sem sintomas fortes indicativos de doença coronária obstrutiva. Quando o ECG de esforço é positivo ou não interpretável/ambíguo, um exame de imagem para isquémia induzida, como a ressonância magnética cardíaca de *stress*, a cintigrafia de perfusão, ou o ecocardiograma de *stress*, é necessário para uma identificação fiável de isquémia miocárdica [178-180]. As alterações da motilidade da parede induzidas pelo *stress* são altamente específicas de estenose de artéria coronária epicárdica avaliada por angiografia, enquanto que as anomalias da perfusão miocárdica são frequentemente encontradas no contexto de coronárias angiograficamente normais, associadas a HVE e/ou doença microvascular coronária [177]. A utilização da imagem ecocardiográfica dual da motilidade regional da parede e a avaliação do fluxo da reserva coronária da descendente anterior estimado com o recurso ao Doppler, foram recentemente sugeridos para distinguir da doença coronária obstrutiva (reserva coronária reduzida mais alterações da motilidade da parede induzidas) do dano isolado da microcirculação coronária (reserva coronária reduzida sem alterações da motilidade parietal) [180]. A reserva de fluxo coronário <1,91 mostrou ter um valor prognóstico independente na hipertensão [181,182].

3.7.2 Vasos sanguíneos

3.7.2.1 Artérias carótidas

O exame por ultrassonografia das carótidas com medição da espessura íntima média (EIM) e/ou a presença de placas, mostrou prever a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais e enfartes do miocárdio, independentemente dos fatores de risco CV tradicionais [51, 183-186]. Isso é válido, tanto para o valor da EIM nas bifurcações das carótidas (refletindo primariamente aterosclerose) e para o valor da EIM ao nível da artéria carótida comum (refletindo primariamente hipertrofia vascular). A relação entre a EIM da carótida e eventos CV é contínua e determinar um limiar de alto risco CV é arbitrário. Embora a EIM da carótida > 0,9 mm seja considerada nas *Guidelines* de 2007, como uma estimativa conservadora no que se refere à existência de anomalias [2], o valor limite para alto risco CV foi maior nos doentes idosos do *Cardiovascular Health Study* e nos doentes de meia-idade do *European Lacidipine Study on Atheroscle-*

rosis (ELSA) (1,06 e 1,16 mm, respetivamente) [184, 186]. A presença de uma placa pode ser identificada por uma EIM > 1,5 mm, ou por um aumento localizado na espessura de 0,5 mm, ou 50% do valor da EIM da carótida circundante [187]. Embora a placa tenha um valor preditivo forte e independente para eventos CV [51, 183-185, 188], a presença de uma placa e um aumento da EIM da carótida acrescentou pouco na previsão de eventos cardiovasculares e na reclassificação de doentes para outra categoria de risco, no estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) [185]. Uma revisão sistemática recente concluiu que o valor preditivo acrescido da avaliação carotídea adicional pode ser encontrado principalmente em indivíduos assintomáticos com risco CV intermédio [189].

3.7.2.2 Velocidade da onda de pulso

O endurecimento das grandes artérias e o fenómeno da onda de reflexão foram identificados como sendo os mais importantes determinantes fisiopatológicos da HSI e do aumento da pressão de pulso com o envelhecimento [190]. A VOP carotídea-femoral é o “gold standard” para medir a rigidez aórtica [138]. Embora a relação entre a rigidez da aorta e eventos seja contínua, um limiar de >12 m/s, foi sugerido pelas *Guidelines* da ESH/ESC de 2007 como uma estimativa conservadora de alterações significativas na função aórtica em doentes hipertensos de meia-idade [2]. Um consenso recente de especialistas ajustou este valor limiar para 10 m/s [191], usando a distância direta carótida-femoral e tendo em conta que a distância anatómica verdadeira percorrida pela onda de pressão é 20% mais curta (ou seja, 0,8 × 12 m/s ou 10 m/s). A rigidez aórtica tem um valor preditivo independente para eventos CV fatais e não fatais em doentes hipertensos [192, 193]. O valor acrescentado da VOP está acima e para além dos fatores de risco tradicionais, incluindo as pontuações SCORE e Framingham de risco, e este facto foi quantificado numa série de estudos [51, 52, 194, 195]. Além disso, uma proporção substancial de doentes de risco intermédio poderia ser reclassificada para um risco CV maior ou menor, quando a rigidez arterial é medida [51, 195, 196].

3.7.2.3 Índice tornozelo-braço

O índice tornozelo-braço (ITB) pode ser medido quer com dispositivos automáticos ou com uma unidade de Doppler de onda contínua e um esfigmomanómetro de medição da PA. Um baixo ITB (isto é, <0,9) assinala DAP e, em geral, aterosclerose avançada [197], tem valor preditivo para eventos CV [198], e foi associado com aproximadamente o dobro da mortalidade CV a 10 anos e maior taxa de eventos coronários, comparativamente com a taxa global de cada categoria Framingham [198]. Além disso, mesmo para a DAP assintomática, detetada por um baixo ITB, descobriu-se que estava prospetivamente associada, em homens, a uma incidência de eventos CV mórbidos e fatais que se aproximam de 20% em 10 anos [198, 199]. No entanto, a ITB é mais útil para a deteção de DAP em indivíduos com uma alta probabilidade de DAP.

3.7.2.4 Outros métodos

Embora as medições da EIM, da rigidez da aorta ou a ITB, sejam razoáveis para detetar doentes hipertensos de alto risco CV, vários outros métodos, utilizados no ambiente de investigação para a deteção vascular de LOA, não têm possibilidade de ser utilizados na clínica diária. Um aumento na relação parede-lúmen das pequenas artérias pode ser medido nos tecidos subcutâneos, obtidos a partir de biopsias glúteas. Estas medições podem demonstrar alterações precoces na diabetes e na hipertensão e ter um valor preditivo no que se refere à morbilidade e mortalidade CV [199–202], mas o facto de ser um método invasivo torna essa abordagem inadequada para uso generalizado. O aumento do cálcio coronário, quantificado pela tomografia cardíaca computadorizada de alta resolução, também tem sido prospetivamente validado como um preditor de DCV e é altamente eficaz na re-estratificação de adultos assintomáticos em moderado ou alto risco de DCV [203, 204], mas a disponibilidade limitada e custos elevados destas técnicas apresentam sérios problemas. A disfunção endotelial prediz consequências em doentes com uma variedade de DCV [205], embora os dados na hipertensão ainda sejam escassos [206]. Além disso, as técnicas disponíveis para investigar a resposta endotelial a vários estímulos são laboriosas, demoradas e, muitas vezes invasivas.

3.7.3 Rim

O diagnóstico da lesão renal consequência da hipertensão baseia-se na descoberta de uma redução da função renal e/ou a deteção de níveis elevados de excreção urinária de albumina [207]. Uma vez detetada, a DRC é classificada de acordo com a TFG_e, calculada pela fórmula abreviada “*modification of diet in renal disease*” (MDRD) [208], a fórmula de Cockcroft-Gault ou, mais recentemente, através da fórmula de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) [209], que exigem idade, género, etnia e creatinina sérica. Quando a TFG_e é inferior a 60 mL/min/1.73 m², três diferentes estádios de DRC são reconhecidos: estádio 3, com valores entre 30–60 mL/min/1.73 m² e estádios 4 e 5, com valores abaixo de 30 e 15 mL/min /1,73 m², respetivamente [210]. Estas fórmulas ajudam a detetar um comprometimento ligeiro da função renal, quando os valores de creatinina sérica ainda estão dentro da normalidade [211]. Uma redução da função renal e um aumento do risco CV podem ser inferidos a partir da constatação de níveis séricos elevados de cistatina C [212]. Um ligeiro aumento (até 20%) da creatinina no soro pode, por vezes, ocorrer com a terapêutica anti-hipertensora, particularmente com os bloqueadores do sistema renina-angiotensina (SRA) – e é instituído ou intensificado, mas este facto não deve ser tomado como um sinal de deterioração renal progressiva. A hiperuricemia é frequentemente observada em doentes hipertensos não tratados (particularmente na pré-eclâmpsia) e tem sido demonstrada que se correlaciona com uma diminuição do fluxo sanguíneo renal e a nefrosclerose [213].

Enquanto uma elevada concentração de creatinina sérica ou um valor de TFG_e baixo apontam para uma diminuição da função re-

nal, o achado de um aumento da taxa de albumina na urina ou de vestígios de excreção de proteínas, em geral sugerem um desarranjo na barreira de filtração glomerular. A microalbuminúria mostrou prever o desenvolvimento da nefropatia diabética franca em doentes diabéticos de tipo 1 e tipo 2 [214], enquanto que a presença de proteinúria franca geralmente indica a existência de doença do parênquima renal estabelecida [215].

Em doentes hipertensos, diabéticos e não-diabéticos, a microalbuminúria, mesmo que abaixo do limite de valores que são geralmente considerados [216], mostrou prever eventos CV [217–225], e as relações contínuas entre a mortalidade CV e não-CV e rácios de albumina/creatinina urinária >3,9 mg/g nos homens e >7,5 mg/g nas mulheres, têm sido relatadas em vários estudos [224, 226]. Tanto na população geral como em doentes diabéticos, a concomitância de um aumento da excreção urinária de proteínas e uma redução da TFG_e indica um maior risco de eventos CV e renais, superior a cada uma das anomalias consideradas isoladamente, tornando esses fatores de risco independentes e cumulativos [227, 228]. Foi estabelecido um limite arbitrário para a definição de microalbuminúria de 30 mg/g de creatinina [228].

Em conclusão, a constatação de uma perturbação da função renal num doente hipertenso, expressa como qualquer das alterações mencionadas acima, constitui um indicador muito forte e frequente de previsão de eventos cardiovasculares futuros e morte [218, 229–233]. Portanto, recomenda-se que, em todos os doentes hipertensos, a determinação da TFG_e seja efetuada e que seja feito um teste de microalbuminúria numa amostra de urina.

3.7.4 Fundoscopia

O sistema de classificação tradicional da retinopatia hipertensiva por fundoscopia é baseado no trabalho pioneiro de Keith, Wagener e Barker, em 1939, e o seu significado prognóstico tem sido documentado em doentes hipertensos [234]. O grau III (hemorragias da retina, microaneurismas, exsudatos duros, manchas algodonoas) e o grau IV da retinopatia (sinais de grau III e edema da papila e/ou edema macular) são indicativos de retinopatia hipertensiva grave, com um valor preditivo elevado para mortalidade [234, 235]. O grau I (estreitamento arteriolar focal ou generalizado) e o grau II (cruzamentos arteriovenosos) apontam para um estádio inicial da retinopatia hipertensiva e o valor preditivo da mortalidade CV revelou, neste contexto, ser controverso e, em geral, menos rigoroso [236, 237]. A maioria destas análises foi feita pela fotografia da retina com a interpretação de oftalmologistas, o que é mais sensível do que a oftalmoscopia/fundoscopia direta por médicos generalistas [238]. A crítica no que diz respeito à reprodutibilidade da retinopatia de grau I e grau II tem sido levantada, uma vez que até os investigadores experientes exibiam uma elevada variabilidade inter-observador e intra-observador (em contraste com a retinopatia hipertensiva avançada) [239, 240].

A relação entre o calibre dos vasos da retina e futuros AVC foi analisada numa revisão sistemática e em meta-análise de participantes



individuais: um maior calibre venular da retina previu o AVC, enquanto que o calibre das arteríolas da retina não foi associado com AVC [241]. O estreitamento arteriolar e venular da retina, à semelhança da rarefação capilar noutros leitos vasculares [242, 243], pode ser uma anomalia estrutural precoce da hipertensão, mas o seu valor acrescentado na identificação de doentes em risco para outros tipos de LOA precisa de ser definido [243-244]. A relação arteriovenosa das arteríolas da retina e vénulas previu a incidência de AVC e a morbilidade CV, mas as críticas de que as mudanças concomitantes dos diâmetros das vénulas podem afetar essa relação e a metodologia (fotografias digitalizadas, necessidade de centro de leitura) proibem a difusão do seu uso clínico [245-248]. Novas tecnologias para avaliar o rácio parede-lúmen das arteríolas da retina, que medem diretamente a remodelagem vascular em estádios iniciais e tardios da doença hipertensiva, estão a ser investigadas [249].

3.7.5 Cérebro

A hipertensão, além do seu conhecido efeito sobre a ocorrência do acidente vascular cerebral clínico, também está associada ao risco de lesões cerebrais assintomáticas diagnosticadas com a RM cerebral, em particular em indivíduos idosos [250, 251]. Os tipos mais comuns de lesões cerebrais são hiperdensidades da substância branca, que podem ser observadas em quase todos os idosos com hipertensão [250] – embora com gravidade variável – e enfartes silenciosos, a grande maioria dos quais são pequenos e profundos

(enfartes lacunares) com uma frequência que varia entre 10% e 30% [252]. Outro tipo de lesões, mais recentemente identificadas, são as micros-hemorragias, observadas em cerca de 5% dos indivíduos. As hiperdensidades da substância branca e os enfartes silenciosos estão associados a um risco aumentado de acidente vascular cerebral, declínio cognitivo e demência [250, 252-254]. Em doentes hipertensos sem evidente DCV, a RM mostrou que as lesões vasculares cerebrais silenciosas são ainda mais prevalentes (44%) do que as lesões subclínicas cardíacas (21%) e renais (26%), e que ocorrem frequentemente na ausência de outros sinais de lesões em órgãos [255]. A disponibilidade e as considerações sobre o custo não permitem a utilização generalizada da RM na avaliação de hipertensos idosos, mas a hiperdensidade da substância branca e os enfartes cerebrais silenciosos devem ser procurados em todos os doentes hipertensos com perturbação neurológica e, em particular, com perda de memória [255-257]. Como as perturbações cognitivas em idosos estão, pelo menos em parte, relacionados com a hipertensão [258, 259], podem ser utilizados testes de avaliação cognitiva apropriados na avaliação clínica do doente idoso hipertenso.

3.7.6 Valor clínico e limitações

A Tabela 12 resume o valor preditivo CV, disponibilidade, reprodutibilidade e custo-efetividade dos procedimentos para deteção das LOA. As estratégias recomendadas para a busca de LOA encontram-se sumarizadas na Tabela.

TABELA 12. Valor preditivo, disponibilidade, reprodutibilidade e custo – eficácia de alguns marcadores de lesão de órgãos

Marcador	Valor preditivo cardiovascular	Disponibilidade	Reprodutibilidade	Custo-eficácia
Eletrocardiografia	+++	++++	++++	++++
Ecocardiografia, mais Doppler	++++	+++	+++	+++
Taxa de filtração glomerular estimada	+++	++++	++++	++++
Microalbuminúria	+++	++++	++	++++
Espessura íntima – média carotídea e placa	+++	+++	+++	+++
Rigidez arterial (velocidade da onda de pulso)	+++	++	+++	+++
Índice tornozelo-braço	+++	+++	+++	+++
Fundoscopia	+++	++++	++	+++
<i>Medições adicionais</i>				
Score de cálcio coronário	++	+	+++	+
Disfunção endotelial	++	+	+	+
Lacunas cerebrais/lesões da substância branca	++	+	+++	+
Ressonância magnética cardíaca	++	+	+++	++

Scores de + a ++++.

3.7.7 Síntese das recomendações sobre a pesquisa de lesões de órgãos assintomáticas, doença cardiovascular e doença renal crónica

Veja “Pesquisa de lesões assintomáticas de órgãos, doença cardiovascular e doença renal crónica” na página 25.

3.8 Procura de formas secundárias de hipertensão

Uma causa específica, potencialmente reversível, de elevação da PA, pode ser identificada numa proporção relativamente pequena de doentes adultos com hipertensão. No entanto, devido à elevada prevalência generalizada da hipertensão, as formas secundárias podem afetar milhões de doentes em todo o mundo. Se diagnosticadas e tratadas de forma adequada, os doentes com uma causa secundária de hipertensão podem ser curados ou, pelo menos, mostrarem uma melhoria no controlo da pressão arterial e redução do risco CV. Por conseguinte, como precaução inteligente, todos os doentes devem ser submetidos a uma triagem simples para formas secundárias

de hipertensão. Este rastreio pode ser baseado na história clínica, exame físico e exames laboratoriais de rotina (Tabelas 8-10). Além disso, pode ser suspeitada uma forma secundária de hipertensão por uma elevação severa da PA, início súbito ou agravamento da hipertensão, má resposta da PA à terapêutica medicamentosa e LOA desproporcionais à duração da hipertensão. Se a avaliação basal levar à suspeita de que o doente sofre de uma forma secundária de hipertensão, podem tornar-se necessários procedimentos diagnósticos específicos, conforme descrito na Tabela 13. O diagnóstico de causas secundárias de hipertensão, especialmente em casos em que há suspeita de hipertensão endócrina, deve ser realizado preferencialmente em centros de referência.

4 ABORDAGEM DO TRATAMENTO

4.1 Evidências que favorecem a redução da hipertensão arterial com terapêutica

As evidências que favorecem a administração de medicamen-

TABELA 13. Indicações clínicas e diagnóstico de hipertensão secundária

Causas comuns	Indicações clínicas		Diagnóstico		
	História clínica	Exame físico	Investigações laboratoriais	Teste(s) de primeira linha	Teste(s) adicionais/ de confirmação
Doença parenquimatosa renal	História de infeção ou obstrução urinária, hematuria, abuso de analgésicos, história familiar de doença renal poliquística.	Massas abdominais (em caso de doença renal poliquística).	Presença de proteínas, eritrócitos ou leucócitos na urina, diminuição da taxa de filtração glomerular.	Ultrassonografia renal	Avaliação detalhada para doença renal
Estenose da artéria renal	Displasia fibromuscular: hipertensão de início precoce (especialmente em mulheres) Estenose aterosclerótica: início abrupto da hipertensão, a piorar ou cada vez mais difícil de tratar; edema pulmonar de tipo “flash”.	Sopro abdominal	Diferença de >1,5 cm de comprimento entre os dois rins (ultrassonografia renal), rápida deterioração da função renal (espontânea ou em resposta aos bloqueadores do sistema RAA).	Ultrassonografia renal por Duplex Doppler	Angiografia por ressonância magnética, tomografia computadorizada espiral, angiografia intra-arterial por subtração digital.
Aldosteronismo primário	Fraqueza muscular, história familiar de hipertensão de início precoce e eventos cerebrovasculares em idade <40 anos.	Arritmias (no caso de hipocaliemia grave)	Hipocaliemia (espontânea ou induzida por diuréticos), descoberta acidental de massas suprenais.	Rácio Aldosterona – renina em condições padrão (correção da hipocaliemia e retirada de medicamentos que afetem o sistema RAA).	Testes de confirmação (sobrecarga oral de sódio, infusão de solução salina, supressão pela fludrocortisona ou teste de captopril); TAC suprenais; sangue colhido veias suprenais.
Causas não comuns					
Feocromocitoma	Hipertensão paroxística ou crise sobreposta à hipertensão sustentada, cefaleias, sudorese, palpitações e palidez, história familiar positiva de feocromocitoma.	Estigmas na pele de neurofibromatose (manchas de café com leite, neurofibromas).	Descoberta acidental de massas suprenais (ou, em alguns casos, extra-suprenais).	Doseamento das metanefrinas fracionadas urinárias ou metanefrinas livres no plasma.	TAC ou RM do abdómen e pélvis; Rastreio com meta-iodobenzilguanidina marcada com Iodo 123; rastreio genético para mutações patogénicas.
Síndrome de Cushing	Rápido ganho de peso, poliúria, polidipsia, distúrbios psicológicos.	Configuração corporal típica (obesidade central, cara de lua cheia, pescoço de búfalo, estrias vermelhas, hirsutismo)	Hiperglicemia	Excreção de cortisol urinário de 24h	Testes de supressão com dexametasona.

RAA, renina – angiotensina – aldosterona; RM, ressonância magnética; TAC, tomografia computadorizada; TFG, taxa de filtração glomerular.



tos anti-hipertensores para reduzir o risco de eventos CV clínicos *major* (acidente vascular cerebral fatal e não fatal, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca e outras mortes CV) em indivíduos com hipertensão, resultam de uma série de ensaios clínicos aleatorizados – a maioria controlados com placebo – realizados entre 1965 e 1995. As suas meta-análises [260] foram referidas na edição de 2003 das *Guidelines* da ESH / ESC [1]. As evidências de apoio também surgem a partir da constatação de que uma regressão das LOA, induzida pelo controlo da PA, tal como a HVE e a excreção urinária de proteínas, pode ser acompanhada por uma redução de eventos fatais e não-fatais [261, 262], embora, obviamente, esta evidência seja indireta, derivando de análises post-hoc correlacionadas de dados aleatorizados. Ensaios clínicos aleatorizados baseados em resultados clínicos CV significativos, no entanto, também têm limitações, as quais foram consideradas nas Recomendações anteriores da ESH / ESC [2]: (i) para limitar o número de doentes necessários, os ensaios geralmente recrutam doentes de alto risco (idade avançada, doença

concomitante ou prévia) e, por razões práticas, a duração dos ensaios clínicos é, necessariamente curta (no melhor dos casos entre 3 e 6 anos, com um tempo médio para um evento terminal de apenas metade disso) – de modo que as recomendações para intervenção ao longo da vida são baseadas em extrapolações consideráveis a partir de dados obtidos ao longo de períodos muito mais curtos do que a esperança de vida da maioria dos doentes. O suporte para a crença de que os benefícios medidos durante os primeiros anos continuarão ao longo de um prazo muito mais longo advém de estudos observacionais de apenas algumas décadas de duração [263].

As recomendações que agora se seguem são baseadas na evidência disponível a partir de estudos aleatorizados e focam questões importantes para a prática médica: (i) quando o tratamento deve ser iniciado, (ii) a PA alvo a ser alcançada com o tratamento de doentes hipertensos em diferentes níveis de risco CV e, as estratégias terapêuticas e a escolha de fármacos em doentes hipertensos com diferentes características clínicas.

Pesquisa de lesões assintomáticas de órgãos, doença cardiovascular e doença renal crónica

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Coração			
Recomenda-se um ECG em todos os doentes hipertensos para detetar HVE, dilatação auricular esquerda ou doenças cardíacas concomitantes.	I	B	149, 150, 151, 154
Em todos os doentes com história ou exame físico sugestivo de arritmias major, monitorização do ECG a longo prazo e, em caso de suspeita de arritmia induzida pelo exercício, deve ser considerado um teste ECG de stress.	IIa	C	-
Deve ser considerado um ecocardiograma para aprimorar o risco CV e confirmar o diagnóstico ECG de HVE, a dilatação da aurícula esquerda ou suspeita de doença cardíaca concomitante, quando existe suspeição destas entidades.	IIa	B	156, 158, 160, 163, 164
Sempre que a história sugerir isquémia do miocárdio, recomenda-se um teste ECG de stress e, se for positivo ou ambíguo, um teste de stress de imagem (ecocardiograma de stress, ressonância magnética cardíaca de stress ou cintigrafia nuclear).	I	C	-
Artérias			
Deve ser considerada uma ultrassonografia das artérias carótidas para detetar hipertrofia vascular ou aterosclerose assintomática, particularmente nos idosos.	IIa	B	51, 183–185, 188
A VOP carotídeo-femoral deve ser considerada para detetar a rigidez das grandes artérias.	IIa	B	51, 138, 192–195
Deve ser considerado o índice tornozelo-braço para detetar DAP.	IIa	B	198, 199
Rins			
Recomenda-se a medição da creatinina sérica e a estimativa da TFG em todos os doentes hipertensos. ^d	I	B	228, 231, 233
É recomendada a avaliação, por dipstick, das proteínas urinárias em todos os doentes hipertensos.	I	B	203, 210
Recomenda-se a avaliação da microalbuminúria de amostra de urina e relacionada com a excreção da creatinina urinária.	I	B	222, 223, 225, 228
Fundoscopia			
Deve ser considerado o exame da retina em doentes de difícil controlo ou doentes hipertensos resistentes para detetar exsudados, hemorragias e edema papilar, que estão associados a um risco CV aumentado.	IIa	C	-
Não se recomenda o exame da retina em doentes hipertensos ligeiros a moderados, sem diabetes, exceto em doentes jovens.	III	C	-
Cérebro			
Em doentes hipertensos com declínio cognitivo, ressonância magnética ao cérebro ou tomografia computadorizada devem ser consideradas para a deteção de enfartes silenciosos cerebrais, enfartes lacunares, microhemorragias e lesões da matéria branca.	IIb	C	-

CV, cardiovascular; ECG, eletrocardiograma; TFG, taxa de filtração glomerular; HVE, hipertrofia ventricular esquerda; RM, ressonância magnética; DAP, doença arterial periférica; VOP velocidade da onda de pulso.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferência(s) que suportam os níveis de evidência.

^dA fórmula MDRD está atualmente recomendada, mas novos métodos como o método de CKD-EPI têm como objetivo melhorar a precisão da medição.

4.2 Quando iniciar o tratamento anti-hipertensivo

4.2.1 Recomendações de *guidelines* prévias

As *Guidelines* da ESH/ESC de 2007 [2], como muitas outras *guidelines* científicas [54, 55, 264], recomendam a utilização de anti-hipertensores em doentes com hipertensão de grau 1, mesmo na ausência de outros fatores de risco ou LOA, desde que o tratamento não-farmacológico não se tenha revelado bem-sucedido. Esta recomendação também inclui, especificamente, o doente idoso hipertenso. As *Guidelines* de 2007 [2], além disso, sugeriam um valor alvo mais baixo de intervenção com fármacos anti-hipertensores em doentes com diabetes, doença cardiovascular prévia ou DRC e sugeriam o tratamento destes doentes, mesmo quando a PA estava na gama normal alta (130-139/85-89 mmHg). Estas recomendações foram reavaliadas num documento do Grupo de Trabalho da ESH em 2009 [141] com base numa extensa revisão da evidência [265]. O que se segue resume as conclusões das *Guidelines* atuais.

4.2.2 Hipertensão de graus 2 e 3 e grau 1 de alto-risco

Os ECCA que forneceram provas incontestáveis a favor da terapêutica anti-hipertensiva [260], como referido na Secção 4.1, foram realizados principalmente em doentes com PAS >160 mmHg ou PAD > 100 mmHg, que passaram agora a ser classificados como hipertensos de graus 2 e 3, mas também incluíram alguns doentes com hipertensão de grau 1 de alto risco. Apesar de alguma dificuldade em aplicar as novas classificações aos ensaios antigos, a evidência a favor da terapêutica farmacológica em doentes com PA muito elevada ou doentes hipertensos com alto risco CV é esmagadora. A PA representa um componente considerável de risco global desses doentes e, por isso, merece intervenção imediata.

4.2.3 Risco baixo a moderado, hipertensão de grau 1

A evidência que favorece o tratamento farmacológico nestes indivíduos é escassa porque nenhum estudo abordou especificamente esta condição. Alguns dos estudos mais antigos sobre hipertensão “ligeira” usavam uma classificação diferente da hipertensão (com base na PAD apenas) [266-268] ou incluíam doentes de alto risco [268]. No mais recente estudo *Felodipine EVent Reduction* (FEVER) mudaram-se os doentes de terapêuticas pré-existentes para tratamentos aleatorizados e, portanto, não podia definir-se com precisão o grau da hipertensão basal, e também se incluíam hipertensos complicados e não-complicados [269]. Análises ulteriores do FEVER confirmaram recentemente um benefício significativo ligado à redução mais intensa da PA após a exclusão de todos os doentes com doença CV prévia ou diabetes, e em doentes com randomização da PAS abaixo da média (153 mmHg), [270]. Porque, no momento da randomização, todos os doentes se encontravam medicados com uma dose única diária de hidroclorotiazida de 12,5 mg apenas, é provável que estes indivíduos – se não fossem tratados – estejam dentro ou muito perto dos valores de PAS que definem o grau 1 de hipertensão. No geral, uma série de estudos têm demons-

trado uma redução significativa de acidentes vasculares cerebrais em doentes com risco CV baixo a moderado (8-16% de eventos cardiovasculares *major* em 10 anos) com os valores de base da PA perto de, ainda que não exatamente dentro, da gama de hipertensão de grau 1 [266, 267, 270]. Além disso, numa recente meta-análise da Cochrane Collaboration (2012-CD006742), limitada a doentes que correspondiam estritamente ao critério grau 1 de baixo risco, encontrou-se uma tendência para redução do acidente vascular cerebral com a terapêutica ativa, mas o número muito pequeno de doentes avaliados (metade deles em 266, 267) fez com que a obtenção de significância estatística fosse problemática.

As *Guidelines* recentes sublinharam também a escassez de dados no que se refere ao tratamento da hipertensão de grau 1 [271], recomendando o tratamento somente após a confirmação da hipertensão pela MAPA e restringindo o tratamento aos doentes hipertensos de grau 1 com sinais de LOA ou com risco CV total alto. A vantagem de excluir sistematicamente hipertensos da bata branca do possível benefício do tratamento não está provada. Outros argumentos em favor do tratamento até mesmo dos hipertensos de grau 1 de risco baixo-moderado são os seguintes: (i) a espera aumenta o risco total, e o alto risco não é muitas vezes totalmente reversível com o tratamento [272], (ii) um grande número de fármacos anti-hipertensores seguros encontra-se presentemente disponível e o tratamento pode ser personalizado de forma a aumentar a sua eficácia e tolerabilidade, e (iii) muitos agentes anti-hipertensores estão fora da proteção da patente e, por isso, são mais baratos, com uma boa relação custo-benefício.

4.2.4 Hipertensão sistólica isolada no jovem

Um certo número de homens jovens e saudáveis têm valores elevados da PAS braquial (> 140 mmHg) e valores normais da PAD braquial (<90 mmHg). Conforme mencionado na Secção 3.1, estes indivíduos têm, por vezes, PA central normal. Não se encontra disponível nenhuma evidência que diga que beneficiam do tratamento anti-hipertensor; pelo contrário, existem dados prospetivos que afirmam que esta situação não precede necessariamente a hipertensão sistólica/diastólica [142]. Com base nas evidências atuais, estes jovens só podem receber recomendações sobre o estilo de vida, mas porque a evidência disponível é escassa e controversa, devem ser acompanhados de perto.

4.2.5 Hipertensão de grau 1 no idoso

Embora as *guidelines* da ESH/ESC de 2007 e outras recomendem o tratamento dos hipertensos de grau 1 independentemente da idade [2, 273], tem sido reconhecido que todos os estudos que mostram os benefícios do tratamento anti-hipertensor em idosos foram realizados em doentes com PAS > 160 mmHg (graus 2 e 3) [141, 265].

4.2.6 Pressão arterial normal alta

As *Guidelines* da ESH/ESC de 2007 sugeriam o início do trata-



mento anti-hipertensor quando a PA está na faixa normal alta (130-139/85-89 mmHg) em doentes de risco alto e muito alto, por causa da diabetes ou doença CV ou renal concomitantes [2]. O documento de reavaliação de 2009 salientou que as evidências em favor dessa intervenção precoce eram, na melhor das hipóteses, escassas [141, 265]. Para a diabetes, a evidência é limitada a: (i) um pequeno estudo “*Appropriate Blood Pressure in Diabetes* em “normotensos” (ABCD), em que a definição de normotensão não foi a habitual (<160 mmHg PAS), o benefício do tratamento foi observado em apenas um dos vários eventos CV secundários [274], e (ii) análises de subgrupos de dois estudos [275, 276], em que os resultados em “normotensos” (muitos dos quais estavam em tratamento) demonstraram não serem significativamente diferentes dos resultados dos “hipertensos” (teste de homogeneidade). Além disso, em dois estudos em doentes pré-diabéticos ou com síndrome metabólica ou com a PA basal na gama normal alta, a administração de ramipril ou valsartan não foi associada a uma melhoria significativa dos eventos CV mórbidos e fatais, em comparação com o placebo [277, 278].

De dois estudos que mostram a redução de eventos CV, reduzindo a PA em doentes com acidente vascular cerebral prévio, um incluía apenas 16% normotensos [279], enquanto que, numa sub-análise do outro, os benefícios significativos ficaram restringidos a doentes com PAS basal > 140 mmHg (a maioria já sob terapêutica anti-hipertensiva de base) [280]. Uma revisão de estudos com terapêutica anti-hipertensora controlada contra placebo em doentes coronários, mostrou resultados díspares nos diferentes estudos [265]. Na maioria destes estudos, à medicação anti-hipertensora prévia, foi acrescentada terapêutica aleatorizada e portanto, não é apropriado classificar estes doentes como normotensos [265]. Esta consideração aplica-se também a grandes meta-análises recentes que mostram os benefícios da terapêutica de redução da PA também em indivíduos com PAS basal acima e abaixo de 140 mmHg, embora a grande maioria dos indivíduos tenham estado envolvidos em estudos nos quais os agentes anti-hipertensores estavam presentes no início dos mesmos [281-284]. É verdade que dois estudos mostraram que a administração de agentes anti-hipertensores em indivíduos com PA normal alta pode atrasar a transição para a hipertensão [285, 286], mas o quanto podem durar os benefícios desta intervenção precoce – e se podem também atrasar os eventos e ser rentáveis – tem ainda de ser comprovado.

4.2.7 Síntese das recomendações sobre o início do tratamento anti-hipertensivo com fármacos

As recomendações sobre o início do tratamento anti-hipertensivo encontram-se resumidas na figura 2 e abaixo.

4.3 Alvos para o tratamento da pressão arterial

4.3.1 Recomendações de guidelines prévias

As *Guidelines* da ESH / ESC de 2007 [2], em comum com outras *guidelines*, aconselhavam dois alvos distintos da PA, nomea-

damente, <140/90 em hipertensos de risco baixo a moderado e <130/ 80 mmHg em hipertensos de alto risco (com diabetes, doença cerebrovascular, CV, ou renal). Mais recentemente, as *Guidelines* Europeias sobre a Prevenção das DCV aconselharam uma meta de <140/80 mmHg para doentes com diabetes [50]. Uma revisão cuidadosa da evidência disponível [265], no entanto, leva a uma reavaliação de algumas destas recomendações [141], conforme detalhado abaixo.

4.3.2 Doentes hipertensos de risco baixo a moderado

Em três estudos [266, 268, 269], reduzindo a PAS abaixo de 140 mmHg, em comparação com um grupo de controlo com > 140 mmHg, verificou-se uma redução significativa nos resultados CV adversos. Embora em dois desses estudos [268, 269] o risco CV no grupo tratado menos intensivamente se encontrasse na gama de alto risco (> 20% de morbilidade e mortalidade CV em 10 anos), uma sub-análise recente do FEVER demonstrou, durante dez anos, um resultado de redução de eventos CV conseguido com a diminuição da PAS até 137 em vez de 142 mmHg em doentes livres de DCV e, diabéticos com risco CV de cerca de 11% e 17% [270].

4.3.3 Hipertensão arterial no idoso

Num grande número de ensaios clínicos randomizados com tratamento anti-hipertensor, em idosos (incluindo um em doentes hipertensos com 80 anos ou mais) [287], todos mostraram uma redução de eventos CV através da diminuição da PA, mas a média da PAS alcançada nunca chegou a valores <140 mmHg [265]. Por outro lado, dois estudos japoneses recentes de maior vs. menor intensidade na redução da PA foram incapazes de documentar benefícios com a redução da média da PAS para 136 e 137 mmHg, em vez de 145 e 142 mmHg [288,289]. Por outro lado, a análise de um subgrupo de doentes idosos do FEVER mostrou uma redução de eventos CV, em relação com a diminuição da PAS para baixo de 140 mmHg (comparada com 145 mmHg) [270].

4.3.4 Doentes de alto risco

A reavaliação das *Guidelines* da ESH/ESC realizada em 2009 [141] aprovou os resultados de uma extensa revisão da evidência dos ECCA [265], mostrando que as recomendações das *Guidelines* anteriores [2], para reduzir a pressão arterial para <130/80 mmHg, em doentes com diabetes ou uma história CV ou doença renal, não era suportada pela evidência atual dos ECCA.

4.3.4.1 Diabetes mellitus

Descobriu-se que a redução da PA está associada a reduções importantes de eventos CV: (i) em doentes com diabetes incluídos numa série de estudos [270, 275, 290-292], (ii) em dois estudos totalmente dedicados a esses doentes [276, 293], e (iii) numa recente meta-análise [294]. Em dois estudos [290, 293], o efeito benéfico foi observado com reduções da PAD para 80-85 mmHg, enquanto que, em nenhum estudo, a PAS alguma vez foi reduzida

Outros fatores de risco, lesão assintomática de órgão ou doença	Pressão Arterial (mmHg)			
	Normal alta P AS 130–139 ou PAD 85–89	HTA Grau 1 PAS 140–159 ou PAD 90–99	HTA Grau 2 PAS 160–179 ou PAD 100–109	HTA Grau 3 PAS ≥180 ou PAD ≥110
Sem outros FR	• Sem intervenção na PA	• Mudanças de estilo de vida durante vários meses • Depois acrescentar fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida durante várias semanas • Depois acrescentar fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Acrescentar imediatamente fármacos anti-HTA para atingir <140/90
1–2 FR	• Mudanças de estilo de vida • Sem intervenção na PA	• Mudanças de estilo de vida durante várias semanas • Depois acrescentar fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida durante várias semanas • Depois acrescentar fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Acrescentar imediatamente fármacos anti-HTA para atingir <140/90
≥3 FR	• Mudanças de estilo de vida • Sem intervenção na PA	• Mudanças de estilo de vida durante várias semanas • Depois acrescentar fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Acrescentar imediatamente fármacos anti-HTA para atingir <140/90
LOA, DRC estágio 3 ou diabetes	• Mudanças de estilo de vida • Sem intervenção na PA	• Mudanças de estilo de vida • Fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Acrescentar imediatamente fármacos anti-HTA para atingir <140/90
DCV sintomática, DRC estágio ≥ 4 ou diabetes com LOA/FR	• Mudanças de estilo de vida • Sem intervenção na PA	• Mudanças de estilo de vida • Fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Acrescentar imediatamente fármacos anti-HTA para atingir <140/90

CV = cardiovascular; DCV = doença cardiovascular; DRC = doença renal crónica; FR = fator de risco; HTA = hipertensão; LOA = lesão de órgão; PA = pressão arterial; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica.

FIGURA 2 Início de mudanças de estilo de vida e tratamento anti-hipertensor. Alvos do tratamento também são indicados. As cores são como na Figura 1. Consulte a Secção 6.6 para evidências de que, em doentes com diabetes, o alvo da PAD ideal é entre 80 e 85 mmHg. Na gama da PA normal alta, o tratamento medicamentoso deve ser considerado na presença de uma elevada PA fora de consultório (hipertensão mascarada). Consulte a Secção 4.2.4 para falta de provas em favor do tratamento medicamentoso em indivíduos jovens com hipertensão sistólica isolada.

Início de tratamento farmacológico anti-hipertensor

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
O início imediato de tratamento farmacológico é recomendado para indivíduos com hipertensão graus 2 e 3 com qualquer nível de risco CV, algumas semanas após ou simultaneamente com mudanças de estilo de vida.	I	A	260, 265, 284
A redução da PA com fármacos também é recomendada quando o risco CV total é alto devido a LOA, diabetes, doença cardiovascular ou doença renal crónica, mesmo na hipertensão de grau I.	I	B	260, 284
Início de tratamento anti-hipertensivo também deve ser considerado em doentes hipertensos grau I de risco baixo a moderado, quando a PA está dentro dessa faixa, em várias consultas, ou com valores ambulatoriais elevados da PA e permanece dentro dessa faixa, apesar de um período razoável de tempo, com medidas de estilo de vida.	IIa	B	266, 267
Recomenda-se tratamento farmacológico em doentes idosos hipertensos quando a PAS é ≥160 mmHg.	I	A	141, 265
Tratamento farmacológico anti-hipertensor também pode ser considerado em idosos (pelo menos, se têm menos de 80 anos), quando a PAS se encontra em 140-159 mmHg, desde que o tratamento anti-hipertensor seja bem tolerado.	IIb	C	-
A menos que se obtenham as provas necessárias, não é recomendado iniciar a terapêutica anti-hipertensora com a PA normal alta.	III	A	265
A falta de evidência também não permite recomendar o início da terapêutica anti-hipertensora em indivíduos jovens com elevação isolada da PAS braquial, mas estes indivíduos devem ser seguidos de perto com recomendações de estilo de vida.	III	A	142

CV, cardiovascular; DCV, doença cardiovascular; DRC, doença renal crónica; LOA, lesões de órgão; PA, pressão arterial; PAS, pressão arterial sistólica.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferência(s) que suportam os níveis de evidência.



abaixo de 130 mmHg. O único estudo em doentes com diabetes em que se atingiram valores de PAS pouco abaixo de 130 mmHg, no grupo mais intensivamente tratado, foi o estudo “em normotensos” ABCD, um pequeno estudo em que os eventos CV (apenas um objetivo secundário) não foram consistentemente reduzidos [274]. Apesar de ter de algum modo um fraco poder, um estudo muito maior apelidado *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) foi incapaz de encontrar uma redução significativa na incidência de eventos CV *major* em doentes com diabetes cuja PAS foi reduzida para uma média de 119 mmHg, em comparação com doentes cuja PAS se manteve numa média de 133 mmHg [295].

4.3.4.2 Eventos cardiovasculares prévios

Em dois estudos de doentes que sofreram eventos cerebrovasculares prévios [279,296], a redução mais agressiva da PA, embora associada com reduções significativas no acidente vascular cerebral e eventos CV, não alcançou valores médios da PAS inferiores a 130 mmHg: um terceiro estudo, muito maior, não foi capaz de encontrar diferenças de resultados entre os grupos que alcançaram a PAS de 136 vs. 140 mmHg [297]. Entre os vários estudos clínicos com doentes que tiveram eventos coronários prévios, os valores da PAS inferiores a 130 mmHg foram obtidos através de tratamento mais intensivo em cinco estudos, mas com resultados inconsistentes (houve uma redução significativa de eventos cardiovasculares em um deles [298], uma redução significativa por um fármaco anti-hipertensor, mas não por outro, num segundo estudo [299], e sem qualquer redução significativa nos resultados CV principais em três outros estudos) [300-302].

4.3.4.3 Doença renal

Em doentes com doença renal crónica – com ou sem diabetes – existem dois objetivos para o tratamento: (i) a prevenção de eventos CV (a complicação mais frequente da DRC) e (ii) a prevenção ou atraso de deterioração renal adicional ou insuficiência. Infelizmente, a evidência sobre a PA alvo nestes doentes é escassa e confundida com incerteza acerca dos papéis respetivos da redução da PA e os efeitos específicos dos bloqueadores do SRA [303]. Em três estudos de doentes com DRC, quase exclusivamente sem diabetes [304-306], os doentes randomizados para um alvo menor da PA (125-130 mmHg) não apresentaram diferenças significativas na DRT ou morte, em relação aos doentes escolhidos aleatoriamente para um alvo mais elevado (<140 mmHg). Apenas num seguimento observacional prolongado de dois destes estudos houve uma tendência para menor incidência de eventos, que foi mais evidente em doentes com proteinúria [307, 308]. Os dois grandes estudos em doentes com nefropatia diabética não são informativos sobre o suposto benefício de uma PAS alvo abaixo de 130 mmHg [309, 310], já que a média da PAS obtida nos grupos com tratamento mais intensivo foi de 140 e 143 mmHg. Apenas um estudo cooperativo recente reportou uma redução de eventos renais (redução da TFG e DRT) em crianças randomizadas para uma PA alvo abaixo do percentil 50 e não acima [311], mas estes valores,

nas crianças, dificilmente podem ser comparados com os valores dos adultos. Além disso, deve considerar-se que, no ACCORD, embora a TFG basal estivesse em valores normais, a redução mais intensa da PA (119/67 vs. 134/73 mmHg) associou-se a uma quase duplicação dos casos com TFG <30 ml / min / 1,73 m² [295]. Finalmente, meta-análises recentes de ensaios que investigaram diferentes alvos da PA em doentes com DRC não conseguiram demonstrar benefícios concretos com o alcançar de metas de PA mais baixas, em termos de eventos clínicos CV ou renais [312, 313].

4.3.5 O “quanto mais baixo, melhor” vs. a hipótese da curva em J

O conceito de que “quanto menor a PAS e PAD conseguidas, melhor o resultado” tem a ver com a relação direta entre a PA e a incidência de eventos, até pelo menos 115 mmHg para a PAS e 75 mmHg para a PAD, descrita numa grande meta-análise de 1 milhão de indivíduos livres de DCV no início dos estudos e, posteriormente, seguidos durante cerca de 14 anos [3] – o que não é a situação habitual em estudos na hipertensão. O conceito pressupõe que a relação PA/resultados em relação aos valores mais baixos da PA também seja observada quando as diferenças na PA são induzidas pela terapêutica medicamentosa e que a relação em doentes com DCV possa ser sobreposta ao descrito em indivíduos livres de complicações CV.

Na ausência de estudos que tenham especificamente investigado valores baixos da PAS (ver acima), os únicos dados disponíveis em favor do conceito “quanto mais baixo, melhor” são os de uma meta-análise de estudos aleatorizados, mostrando que a redução da PAS para uma média de 126 mmHg, em comparação com 131 mmHg, teve os mesmos benefícios, proporcionais aos de uma redução para uma média de 140 mmHg, em comparação com 145 mmHg [281]. Claro que isto foi uma análise post-hoc, em que a aleatorização se perdeu porque a divisão dos doentes em categorias para a PA não foi considerada na fase de aleatorização. Uma demonstração da hipótese de “quanto mais baixo, melhor” também é dificultada pelo facto de que a curva que relaciona a PA com os eventos adversos CV poder achatar para valores baixos da PA e, portanto, a demonstração de benefícios requerer estudos muito maiores e mais longos do que aqueles que estão presentemente disponíveis. Isto é consistente com a natureza semilogarítmica da relação demonstrada em estudos observacionais [3], mas também pode levantar a questão de saber se um pequeno benefício vale um grande esforço.

Uma alternativa para o conceito “quanto mais baixo, melhor” é a hipótese de uma relação em curva J, de acordo com a qual os benefícios da redução da PAS ou PAD para valores marcadamente baixos, são menores do que os conseguidos com reduções mais moderadas. Esta hipótese continua a ser muito popular por várias razões: (i) senso comum indica que um valor limiar da PA deve existir, abaixo do qual a sobrevivência é prejudicada, (ii) a fisiologia mostrou que existe um limiar da PA baixo (bem como um elevado) para a auto-regulação do fluxo sanguíneo para os órgãos e, esse limite, pode ser elevado quando há doença vascular, e (iii) existe uma reminiscência persistente de uma velha crença que olha a PA elevada como um

mecanismo compensatório para preservar a função do órgão (a natureza “essencial” da hipertensão) [314]. Uma investigação correta da curva em J requer uma comparação aleatorizada de três alvos da PA, que até agora só foi tentada pelo estudo *Hypertension Optimal Treatment* (HOT), realizado em hipertensos de baixo risco e usando alvos de PAD [290]. Devido à falta de evidência direta, o recurso tem sido feito através da abordagem observacional indireta relacionando os resultados com o valor da PA alcançado. Uma série de estudos têm sido assim analisados e os seus resultados [314] recentemente revistos. Algumas das análises dos estudos concluíram que não existe uma curva em J [280, 290, 315], enquanto que outros concluíram a favor da sua existência [316-319], embora em alguns estudos também tenha sido observada em doentes tratados com placebo [320, 321]. Além disso, dois estudos recentes que investigavam a redução mais ou menos intensa pelas Estatinas, do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade, também encontraram uma curva em J relacionada com a PA em relação com eventos CV adversos, apesar dos protocolos não incluírem intervenções para baixar a PA [322, 323]. A abordagem utilizada para investigar a curva em J levanta hipóteses importantes, embora com limitações óbvias: (i) transforma um estudo aleatorizado num estudo observacional, (ii) o número de doentes e eventos em grupos com a PA mais baixa são geralmente muito pequenos, (iii) os doentes nos grupos com PA mais baixa têm frequentemente um maior risco basal e, apesar de ajustes estatísticos, a causalidade inversa não pode ser excluída, e (iv) os valores mais baixos da PAS e PAD (valores em que o risco começa a aumentar) são extremamente diferentes de estudo para estudo, mesmo quando o risco CV basal é semelhante [314]. Algumas análises dos estudos também levantaram a questão de que uma curva em J poder existir para eventos coronários, mas não para AVC –, mas isso não é um achado consistente em vários estudos [317, 318, 324-326].

Deve ser considerado se o risco subjacente é ou não mais importante do que a redução excessiva da PA. As limitações da abordagem atual para investigar a curva em J, obviamente, também se aplicam às suas meta-análises [327]. No entanto, a hipótese da curva em J é uma questão importante: ela tem uma lógica fisiopatológica e merece ser investigada num estudo corretamente desenhado.

4.3.6 Evidência sobre pressão arterial alvo a partir de estudos com lesão dos órgãos alvo

Seria de algum interesse receber orientação sobre a PA alvo a partir dos estudos de LOA, mas, infelizmente, esta informação tem de ser avaliada com grande cuidado. De facto, estudos utilizando as LOA como resultado final podem, muitas vezes, não ter poder estatístico suficiente para medir com segurança os efeitos sobre os eventos CV e os dados que eles fornecem sobre eventos CV fatais e não-fatais estão sujeitos aos efeitos do acaso. Por exemplo, um estudo de 1100 doentes hipertensos não diabéticos, com seguimento a 2 anos, mostrou que a incidência de HVE eletrocardiográfica é reduzida pelo controlo mais apertado da PA (cerca de 132/77 mm Hg) versus controlo menos apertado (cerca de 136/79 mm Hg) e relata-

ram uma redução paralela de eventos CV (embora houvesse apenas cerca de 40 eventos principais) [328]. Por outro lado, o recente estudo *Randomized Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention* (ROADMAP) [329] em doentes diabéticos, mostrou uma redução significativa da microalbuminúria de novo em doentes mais intensamente tratados (olmesartan vs placebo), mas o grupo mais intensamente tratado também apresentou uma maior incidência de eventos CV [329]. Devido ao pequeno número de eventos cardiovasculares nos dois estudos, é provável que a sua redução e o seu aumento sejam devidos a efeitos do acaso. Além disso, quando a análise de LOA e os efeitos dos eventos são observados em grandes estudos, a dissociação dos dois tipos de efeitos foi descrita: no estudo *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertensives* (LIFE), a regressão da HVE está linearmente relacionada com as mudanças da PA induzidas pelo tratamento (quanto mais baixo, melhor) [330], ao passo que, no mesmo estudo, a PA alcançada e os eventos CV morbidos e fatais estavam relacionados numa forma de curva em J [319]. No estudo *ON-going Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint* (ONTARGET), as PA menores alcançadas pela combinação ramipril-telmisartan foram associadas a uma redução da proteinúria, mas com um maior risco de insuficiência renal aguda e um risco CV semelhante [331]. O significado clínico das mudanças induzidas pelo tratamento nas LOA é discutido na Secção 8.4.

4.3.7 Alvos da Pressão arterial clínica vs. em casa e no ambulatório

Não há nenhuma evidência direta de estudos aleatorizados para eventos, em relação à PA alvo, quando as medições em casa ou no ambulatório são utilizadas [332], embora exista alguma evidência disponível que diz que as diferenças com a PA de consultório podem não ser muito pronunciadas quando a mesma PA é efetivamente reduzida [333]. As medições fora do consultório devem ser sempre avaliadas conjuntamente com as medições na clínica. Notavelmente, contudo, o ajustamento da terapêutica anti-hipertensiva com base num alvo semelhante da PA ambulatória ou em casa levou a um tratamento medicamentoso menos intenso, sem uma diferença significativa nas LOA [334-336]. O menor custo de medicamentos nos grupos da medição da PA fora do consultório foi parcialmente contrabalançado por outros custos nos grupos em que se mediu a PA em casa [335, 336].

4.3.8 Sumário das recomendações sobre as PA alvo em doentes hipertensos

Recomendações sobre as PA alvo encontram-se resumidas na Figura 2 e na página 31.

5. ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

5.1 Mudanças do estilo de vida

As mudanças adequadas do estilo de vida são fundamentais para a prevenção da hipertensão. São também importantes para o seu



Metas da pressão arterial em doentes hipertensos

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Uma PAS alvo <140 mmHg:			
a) é recomendada em doentes com risco CV baixo-moderado;	I	B	266, 269, 270
b) é recomendada em doentes com diabetes;	I	A	270, 275, 276
c) deve ser considerada em doentes com AVC prévio ou AIT;	IIa	B	296, 297
d) deve ser considerada em doentes com DCC;	IIa	B	141, 265
e) deve ser considerada em doentes com DRC diabética ou não-diabética.	IIa	B	312, 313
Em hipertensos idosos com menos de 80 anos de idade e com PAS ≥ 160mmHg existe uma sólida evidência para recomendar a redução da PAS para valores entre 150 e 140 mmHg.	I	A	265
Em hipertensos idosos saudáveis com menos de 80 anos os valores da PAS <140 mmHg podem ser considerados, ao passo que as metas da PAS na população idosa frágil deve ser adaptada à tolerabilidade individual.	IIb	C	-
Em indivíduos com mais de 80 anos e com PAS inicial ≥ 160mmHg, recomenda-se reduzir a PAS para valores entre 150 e 140 mmHg, desde que estejam em boas condições físicas e mentais.	I	B	287
Uma PAD alvo <90 mmHg é sempre recomendada, exceto em pacientes com diabetes, nos quais os valores <85 mmHg são recomendados. Deve, contudo, ser considerado que os valores de PAD entre 80 e 85 mmHg são seguros e bem tolerados.	I	A	269, 290, 293

AIT, acidente isquémico transitório; CV, cardiovascular; DRC, doença crónica renal; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferência(s) que suportam os níveis de evidência.

tratamento, embora nunca devam atrasar o início da terapêutica medicamentosa em doentes com um nível de risco elevado. Estudos clínicos mostram que os efeitos anti-hipertensores das modificações do estilo de vida podem ser equivalentes à monoterapia com medicamentos [337], embora a grande desvantagem seja o baixo nível de adesão ao longo do tempo – o que exige uma ação especial para haver êxito. As mudanças do estilo de vida adequadas podem atrasar ou prevenir, com segurança e eficácia, a hipertensão em indivíduos não-hipertensos, atrasar ou evitar o tratamento médico em doentes hipertensos de grau 1 e contribuir para a redução da PA em indivíduos hipertensos já em tratamento medicamentoso, o que permite a diminuição do número e doses dos agentes anti-hipertensores [338]. Além do efeito de descida da PA, as alterações do estilo de vida contribuem para o controlo de outros fatores de risco CV e de outras situações clínicas [50].

As medidas de estilo de vida recomendadas e que mostraram ser capazes de reduzir a pressão arterial são: (i) a restrição de sal, (ii) a moderação do consumo de álcool, (iii) o elevado consumo de legumes e frutas, dietas com baixo teor de gordura e outros tipos de dieta, (iv) a redução de peso e respetiva manutenção e (v) o exercício físico regular [339]. Além disso, a insistência na interrupção do hábito de fumar é obrigatória, a fim de melhorar o risco CV, e porque o cigarro tem um efeito vasoconstritor agudo, que pode aumentar a PA diurna ambulatoria [340-342].

5.1.1 Restrição de sal

Há evidência de uma relação causal entre a ingestão de sal e a PA e o consumo excessivo de sal pode contribuir para a hipertensão resistente. Os mecanismos que relacionam o consumo de sal e a

elevação da PA incluem um aumento no volume extracelular – mas também uma elevação da resistência vascular periférica, em parte devido à ativação simpática [343].

A ingestão habitual de sal varia entre 9 e 12 g/dia em muitos países e tem sido demonstrado que a redução para cerca de 5 g/dia tem um efeito modesto (1-2 mm Hg) de redução da PAS em normotensos e um efeito mais pronunciado (4-5 mmHg) em indivíduos hipertensos [339, 344, 345]. A ingestão diária de 5-6 g de sal é, portanto, recomendada para a população em geral. O efeito da restrição de sódio é maior em indivíduos de raça negra, idosos e em indivíduos com diabetes, síndrome metabólica ou DRC, e a restrição de sal pode reduzir o número e doses dos fármacos anti-hipertensores [345, 346]. O efeito da redução do sal na dieta no que se refere a eventos CV mantém-se pouco claro [347-350], embora o acompanhamento a longo prazo do estudo *Trials of Hypertension Prevention* (TOHP) tenha documentado que uma ingestão reduzida de sal está associada a um menor risco de eventos CV [351]. Em geral, não há nenhuma evidência de que a redução de sódio, de uma ingestão alta para moderada, cause prejuízo [352]. A nível individual, uma redução eficaz do sal, não é fácil de alcançar. Devia ser dada orientação para se evitar a adição de sal e o consumo de alimentos ricos em sal. A redução no consumo exagerado de sal pela população continua a ser uma prioridade de saúde pública, mas exige um esforço combinado da indústria dos alimentos, dos governos e do público em geral, uma vez que 80% do consumo de sal se relaciona com o “sal escondido”. Calcula-se que a redução de sal nos processos de fabricação do pão, carne processada e queijo, margarina e cereais irá resultar num aumento da qualidade dos anos de vida [353].

5.1.2 Moderação de consumo de álcool

A relação entre o consumo de álcool, os níveis de pressão arterial e a prevalência da hipertensão é linear. O consumo regular de álcool aumenta a PA em indivíduos hipertensos tratados [354]. Embora o consumo moderado possa não causar prejuízo, a mudança de consumo moderado para excessivo está associada tanto com a PA mais elevada, como com um risco acrescido de acidente vascular cerebral. O estudo *The Prevention And Treatment of Hypertension Study* (PATHS) investigou os efeitos da redução de consumo de álcool na PA. O grupo de intervenção teve uma maior redução de cerca de 1.2/0.7 mmHg na pressão arterial do que o grupo de controlo, no final do período de seis meses, [355]. Nenhum estudo foi projetado para avaliar o impacto da redução do álcool em eventos CV. Homens hipertensos que bebem álcool devem ser aconselhados a limitar o seu consumo a não mais do que 20-30 g, e mulheres hipertensas não devem beber mais de 10-20 g de etanol por dia. O consumo total de álcool não deve exceder 140 g por semana para os homens e 80 g por semana para as mulheres.

5.1.3 Outras mudanças dietéticas

Os doentes hipertensos devem ser aconselhados a comer legumes, produtos láteos com baixo teor de gordura, fibras alimentares solúveis dietéticas, grãos integrais e proteínas de fontes vegetais, com redução de gordura saturada e colesterol. Os frutos frescos também são recomendados – embora com precaução em doentes com excesso de peso, pois o seu alto teor de carboidratos pode, por vezes, levar a aumento de peso [339, 356]. A dieta de tipo mediterrânico, especialmente, tem suscitado muito interesse nos últimos anos. Uma série de estudos e meta-análises têm relatado o efeito protetor CV da dieta mediterrânica [357, 358]. Os doentes com hipertensão devem ser aconselhados a comer peixe pelo menos duas vezes por semana e 300-400 g/dia de frutos e legumes. O leite de soja parece diminuir a PA quando comparado com o leite de vaca desnatado [359]. O ajuste da dieta deve ser acompanhado por outras mudanças de estilo de vida. Em doentes com PA elevada, comparando a dieta isolada dos doentes do estudo *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), com aqueles em que se utiliza a combinação da dieta DASH com o exercício e a perda de peso, pôde concluir-se que houve maiores reduções na PA e MVE nestes últimos [360]. No que diz respeito ao consumo de café, uma revisão sistemática recente concluiu que a maioria dos estudos disponíveis (10 ECCA e 5 estudos de coorte) eram de qualidade insuficiente para permitir uma recomendação firme, dada a favor ou contra o consumo de café, em relação à hipertensão [361].

5.1.4 Redução de peso

A hipertensão está intimamente relacionada com o excesso de peso [362] e a redução de peso é seguida por uma descida da pressão arterial. Numa meta-análise, as reduções médias da PAS e da PAD associadas a uma perda de peso média de 5,1 kg foram de 4,4 e 3,6 mmHg, respetivamente [363]. A redução de peso é recomendada

em doentes hipertensos com excesso de peso e obesidade para o controlo dos fatores de risco, mas a estabilização de peso pode ser uma meta razoável para muitos deles. Em doentes com evidência de DCV estabelecida, os dados observacionais indicam um prognóstico pior após a perda de peso. Isto parece ser verdade também nos idosos. A manutenção de um peso corporal saudável (IMC de cerca de 25 kg/m² e circunferência da cintura (<102 cm para homens e <88 cm para mulheres) é recomendada para indivíduos não hipertensos para a prevenção da hipertensão e para doentes hipertensos para reduzir a PA.

É de salientar, contudo, que o IMC ótimo não é claro, com base em duas grandes meta-análises de estudos prospetivos observacionais. *The Prospective Studies Collaboration* concluiu que a mortalidade era menor para um IMC de cerca de 22,5-25 kg/m² [364], enquanto que uma meta-análise mais recente concluiu que a mortalidade era menor em indivíduos com excesso de peso [365]. A perda de peso também pode melhorar a eficácia dos fármacos anti-hipertensivos e o perfil de risco CV. A perda de peso deve socorrer-se de uma abordagem multidisciplinar que inclui aconselhamento dietético e exercício regular. Os programas de perda de peso podem não ser bem sucedidos e as influências sobre a PA podem ser sobreestimadas. Além disso, os resultados a curto prazo não são muitas vezes mantidos ao longo do tempo. Numa revisão sistemática de doentes diabéticos [366], a perda média de peso depois de 1-5 anos foi de 1,7 kg. Em doentes “pré-diabéticos”, a combinação de intervenções dietéticas com a atividade física, levou a uma redução extra de peso de 2,8 kg após 1 ano e a uma redução adicional de 2,6 kg após 2 anos: embora não seja impressionante, é suficiente para se ter um efeito protetor no que se refere à incidência de diabetes [367]. Na diabetes mellitus (DM) estabelecida, de tipo 2, a perda de peso intencional – de acordo com o estudo *Action for HEalth in Diabetes* (AHEAD) – não reduziu os eventos CV, de modo que um controlo geral dos fatores de risco é provavelmente mais importante do que a perda de peso por si só. A perda de peso também pode ser promovida com medicamentos anti-obesidade, como o orlistat e, em maior grau, pela cirurgia bariátrica, o que parece diminuir o risco CV em doentes com obesidade grave [368]. Os detalhes estão disponíveis num documento recente da ESH e da Associação Europeia para o Estudo da Obesidade [368].

5.1.5 Exercício físico regular

Estudos epidemiológicos sugerem que a atividade física aeróbica regular pode ser benéfica tanto para a prevenção, como para o tratamento da hipertensão e para a redução do risco e da mortalidade CV. Uma meta-análise de estudos clínicos aleatorizados mostrou que o treino de resistência aeróbica reduz a PAS e a PAD em repouso de 3.0/2.4 mmHg em geral e até mesmo em 6.9/4.9 mmHg em hipertensos participantes [369]. Mesmo a atividade física regular de menor intensidade e duração, tem mostrado estar associada a uma diminuição de 20% na mortalidade em estudos de coorte [370, 371], e este também é o caso quando se constata



uma boa condição física [372]. Os doentes hipertensos devem ser aconselhados a participar em pelo menos 30 minutos de exercício aeróbico dinâmico de intensidade moderada (caminhada, corrida, ciclismo ou natação) em 5-7 dias por semana [373]. O treino aeróbico intervalado também demonstrou uma redução da PA [374]. O impacto sobre os valores da PA com outras formas de exercício, como o treino de resistência isométrica (desenvolvimento de força muscular sem movimento) e exercícios de resistência dinâmica (desenvolvimento de força associado com o movimento) foi revisto recentemente [375, 376]. Ao treino de resistência dinâmica seguiu-se uma redução significativa da PA, assim como melhorias noutros parâmetros metabólicos, e a realização de exercícios de resistência em 2-3 dias por semana, pode ser aconselhável. Os exercícios isométricos não são recomendados, uma vez que temos dados disponíveis de poucos estudos.

5.1.6 Cessação do tabagismo

O tabagismo é um importante fator de risco para doença cardiovascular aterosclerótica.

Embora a taxa de tabagismo esteja em declínio na maioria dos países europeus (em que a proibição de fumar é eficaz), ainda é comum em muitas regiões e grupos etários, em parte devido às desigualdades na cessação do tabagismo relacionadas com a educação [377]. Existem também evidências sobre os efeitos nocivos à saúde do tabagismo passivo [378]. Fumar provoca um aumento agudo da pressão arterial e da frequência cardíaca, que persiste por mais de 15 minutos depois de fumar um cigarro [340], como consequência da estimulação do sistema nervoso simpático, a nível central e nas terminações nervosas [379]. Uma mudança em paralelo nas catecolaminas plasmáticas e na PA, além de um comprometimento do barorreflexo, têm sido descritos como relacionados com o tabagismo [379-381]. Estudos que usam a MAPA mostraram que, tanto fumadores normotensos como hipertensos não tratados, apresentam valores da PA diária mais elevados do que os não-fumadores [341, 342, 382]. Nenhum efeito crónico de fumar foi relatado em relação à PA do consultório [383], que não baixa por se deixar de fumar. Além do impacto sobre os valores da PA, o tabagismo é um fator de risco CV poderoso e parar de fumar é provavelmente a medida mais eficaz de estilo de vida para a prevenção de doenças CV, incluindo, acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio e doença vascular periférica [384-386]. Portanto, os hábitos tabágicos devem ser relatados em cada visita do doente e os fumadores hipertensos devem ser aconselhados a deixar de fumar. Mesmo em doentes motivados, programas para parar de fumar têm um sucesso (em 1 ano), de apenas 20-30% [387]. Sempre que necessário, medicamentos para cessação do tabagismo, como a terapêutica de reposição da nicotina, bupropiom ou vareniclina, devem ser considerados. Uma meta-análise de 36 estudos que compararam as taxas de cessação a longo prazo, utilizando o bupropiom vs controlo resultaram numa taxa de sucesso relativo de 1,69 (1,53-1,85) [388], ao passo que a evidência de qualquer efeito adicional

da adição de bupropiom à terapêutica de reposição da nicotina foi inadequada [389]. O agonista parcial dos recetores da nicotina, vareniclina, demonstrou um benefício modesto em comparação com a terapêutica de reposição da nicotina e ou o bupropiom [388], mas a *US Food & Drug Administration* (FDA) emitiram recentemente um alerta sobre o perfil de segurança da vareniclina (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm>). Embora esses medicamentos tenham demonstrado eficácia em estudos clínicos, são sub-utilizados devido aos efeitos adversos, contra-indicações, pouca aceitação, e falta de reembolso em muitos países. A prevenção de recaídas é um marco na luta contra o vício da nicotina, mas este campo não está devidamente estudado e a evidência existente é decepcionante [388]. Não há evidência suficiente para apoiar o uso de qualquer intervenção comportamental específica; podem ser esperados alguns resultados positivos a partir de intervenções centradas na identificação e resolução de situações de tentação, bem como estratégias que levem os doentes a mudanças de comportamento, tais como entrevistas motivacionais. Um tratamento prolongado com a vareniclina pode prevenir recaídas, mas estudos de tratamento prolongado com reposição de nicotina não estão disponíveis [390].

5.1.7 Sumário das recomendações sobre a adoção de mudanças de estilo de vida

As seguintes medidas de mudança do estilo de vida são recomendadas em todos os doentes com hipertensão de modo a reduzir a PA e/ou o número de fatores de risco CV.

Adoção de mudanças de estilo de vida

Recomendações	Classe ^a	Nível ^{b,d}	Nível ^{b,e}	Ref. ^C
É recomendado a restrição de sal para 5-6 g por dia.	I	A	B	339, 344-346, 351
Recomenda-se a moderação do consumo de álcool, no máximo, 20-30 g de etanol por dia, em homens, e não mais do que 10-20 g de etanol por dia, em mulheres.	I	A	B	339, 354, 355
Recomenda-se o aumento do consumo de legumes, frutos e produtos láteos com baixo teor de gordura.	I	A	B	339, 356-358
É recomendada a redução de peso para IMC de 25 kg/m ² e circunferência de cintura <102 cm nos homens e <88 cm nas mulheres, a menos que contra-indicado.	I	A	B	339, 363-365
O exercício regular, isto é, pelo menos 30 min de exercício dinâmico moderado, é recomendado 5 a 7 dias por semana.	I	A	B	339, 369, 373, 376
É recomendado dar a todos os fumadores conselhos para deixarem de fumar e oferecer ajuda.	I	A	B	384-386

IMC, Índice de massa corporal.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência

^cReferência(s) que apoiam o nível de evidência.

^dBaseado no efeito da PA e/ou perfil de risco CV.

^eBaseado em resultados de estudos.

5.2 Terapêutica farmacológica

5.2.1 Escolha de fármacos anti-hipertensores

Nas versões 2003 e 2007 [1, 2], as *Guidelines* da ESH/ESC analisaram um grande número de estudos clínicos aleatorizados com terapêutica anti-hipertensiva e concluíram que os principais benefícios do tratamento anti-hipertensivo devem-se à diminuição da pressão arterial *per se* e são, em grande parte, independentes dos fármacos utilizados. Embora as meta-análises pareçam, ocasionalmente, alegar superioridade de uma classe de agentes em detrimento de outra, para alguns resultados [391-393], isso depende muito da seleção enviesada dos estudos e, as maiores meta-análises disponíveis, não mostram diferenças clinicamente relevantes entre as classes de medicamentos [284, 394, 395]. Portanto, as atuais recomendações confirmam que os diuréticos (incluindo tiazidas, clortalidona e indapamida), beta-bloqueadores, antagonistas do cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e bloqueadores dos recetores da angiotensina, são todos adequados para o início e manutenção do tratamento anti-hipertensivo, quer em monoterapia ou em algumas combinações. Contudo, algumas questões relacionadas com a terapêutica, são discutidas abaixo.

5.2.1.1 Beta-bloqueadores

As razões pelas quais, em desacordo com algumas recomendações, os beta-bloqueadores foram mantidos como uma escolha possível para o tratamento anti-hipertensivo, encontram-se resumidas nas *Guidelines* de 2007 da ESH/ESC e posteriormente discutidas no documento de reavaliação de 2009 [2, 141]. Embora reconhecendo que a qualidade da prova era fraca, uma meta-análise Cochrane (reproduzindo substancialmente a meta-análise de 2006 pelo mesmo grupo) [396, 397] relatou que os beta-bloqueadores podem ser inferiores a algumas – mas não todas – outras classes de medicamentos no que se refere a alguns resultados. Especificamente, eles parecem ser piores do que os antagonistas do cálcio (mas não diuréticos e bloqueadores do SRA) em relação à mortalidade total e eventos cardiovasculares, pior do que os antagonistas do cálcio e bloqueadores do SRA para o acidente vascular cerebral e iguais a antagonistas do cálcio, bloqueadores do SRA e diuréticos para a DCC. Por outro lado, a grande meta-análise de Law *et al.* demonstrou que o início da terapêutica com beta-bloqueadores pode ser (i) tão eficaz como com as outras classes principais de agentes anti-hipertensivos na prevenção de eventos coronários e (ii) altamente eficaz na prevenção de eventos CV em doentes com enfarte do miocárdio recente, e nos com insuficiência cardíaca [284]. Uma incidência semelhante de eventos CV com beta-bloqueadores e/ou diuréticos ou as suas combinações, em comparação com outras classes de medicamentos, também tem sido relatada na meta-análise da colaboração dos trialistas no tratamento para redução da PA [394].

Uma eficácia um pouco menor dos beta-bloqueadores na prevenção do acidente vascular cerebral [284] tem sido atribuída a uma menor capacidade de reduzir a PAS central e a pressão de

pulso [398, 399]. No entanto, uma menor eficácia na prevenção do acidente vascular cerebral também é compartilhada pelos inibidores da ECA [284], embora tenha sido referido que estes compostos reduzem a PA central melhor do que os beta-bloqueadores [398]. Os beta-bloqueadores também parecem (i) ter mais efeitos secundários (embora a diferença em relação a outros medicamentos seja menos pronunciada em estudos duplamente cegos) [400] e (ii) serem um pouco menos eficazes do que os bloqueadores do SRA e os antagonistas do cálcio na regressão ou atraso das LOA, como HVE, EIM carotídea, rigidez aórtica e a remodelação arterial das pequenas artérias [141]. Além disso, os beta-bloqueadores tendem a aumentar o peso corporal [401] e, particularmente, quando usados em combinações com diuréticos, facilitam o aparecimento de diabetes de novo, em doentes com essa predisposição [402]. Este fenómeno pode ter sido sobreenfatizado pelo facto de todas as análises dos estudos terem sido limitadas a doentes sem diabetes ou com glucose <7,0 mmol/L, ignorando o facto de um número considerável de doentes com um diagnóstico de diabetes na avaliação basal, não ter este diagnóstico reconfirmado no final do estudo, o que obviamente reduz o peso da diabetes induzida pelo tratamento e levanta dúvidas sobre a precisão da definição da diabetes utilizada nas análises acima [403]. Algumas das limitações dos beta-bloqueadores tradicionais não parecem ser compartilhadas por alguns dos beta-bloqueadores com efeito vasodilatador, como os celiprolol, carvedilol e nebivolol – mais amplamente utilizados atualmente – e que reduzem a pressão de pulso central e a rigidez aórtica melhor do que o atenolol ou o metoprolol [404-406] e interferem com a sensibilidade à insulina menos do que o metoprolol [407, 408].

O nebivolol tem demonstrado recentemente que não piora a tolerância à glucose em comparação com o placebo, e quando adicionado à hidroclorotiazida [409]. Ambos carvedilol e nebivolol, foram favoravelmente testados em estudos clínicos aleatorizados, embora na insuficiência cardíaca em vez de na hipertensão arterial [410]. Por fim, chegou-se à conclusão, recentemente, que os beta-bloqueadores não aumentam, antes reduzem, o risco de exacerbações e diminuem a mortalidade em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica [411].

5.2.1.2 Diuréticos

Os diuréticos mantiveram-se como pilar do tratamento anti-hipertensivo, pelo menos desde o primeiro relatório *Joint National Committee* (JNC) em 1977 [412] e o primeiro relatório da WHO, em 1978 [413], e ainda, em 2003, foram classificados como o único medicamento de primeira escolha pelo qual se devia começar o tratamento, tanto no JNC-7 [264] como nas *Guidelines* da WHO/Sociedade Internacional para a Hipertensão [55, 264]. A utilização generalizada de diuréticos deve ter em conta a observação do estudo *Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) [414], em que a sua associação com um inibidor ECA foi menos eficaz na redução de eventos CV do que a associação do mesmo inibidor ECA com um antagonista de cálcio. Os resultados interessantes



do ACCOMPLISH serão discutidos na Secção 5.2.2, mas precisam de ser replicados, porque nenhum outro estudo aleatorizado demonstrou uma superioridade significativa de um antagonista do cálcio sobre um diurético. Portanto, as evidências apresentadas pelo ACCOMPLISH parecem não ter peso suficiente para excluir os diuréticos da escolha como primeira linha.

Também foi argumentado que os diuréticos, tais como a clortalidona ou a indapamida, devem ser utilizados em detrimento dos diuréticos tiazídicos convencionais, tal como a hidroclorotiazida [271]. A afirmação de que “há evidência limitada sobre os eventos clínicos que confirme o benefício da terapêutica inicial com baixas doses de hidroclorotiazida” [271] não é suportada por uma das mais amplas revisões das evidências disponíveis [332,415]. As meta-análises que afirmam que a hidroclorotiazida tem uma menor capacidade para reduzir a PA ambulatoria do que outros agentes, ou reduz menos os eventos do que a clortalidona [416, 417], limitam-se a um número circunscrito de estudos e não incluem comparações frente a frente de diferentes diuréticos (nenhum grande estudo aleatorizado está disponível). No *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT), a clortalidona e a hidroclorotiazida não foram comparadas por alocação aleatorizada e, em geral, a clortalidona foi utilizada em doses mais elevadas do que a hidroclorotiazida [418]. Portanto, nenhuma recomendação pode ser dada a favor de um agente diurético em particular.

Descobriu-se que a espironolactona tem efeitos benéficos na insuficiência cardíaca [419] e, embora nunca tenha sido testada em estudos clínicos aleatorizados sobre a hipertensão, pode ser usada como um medicamento de terceira ou quarta linha (ver Secção 6.14) e ajuda a tratar eficazmente os casos não-detetados de aldosteronismo primário. A eplerenona mostrou também um efeito protetor na insuficiência cardíaca e pode ser usada como uma alternativa à espironolactona [420].

5.2.1.3 Antagonistas do cálcio

Os antagonistas do cálcio foram alvo de uma clarificação, a partir da suspeita de causarem um excesso relativo de eventos coronários, pelos mesmos autores que levantaram a questão.

Algumas meta-análises sugerem que estes agentes podem ser um pouco mais eficazes na prevenção do acidente vascular cerebral [284, 394, 421], embora não seja claro se isto pode ser atribuído a um efeito protetor específico sobre a circulação cerebral ou a ligeira melhoria ou controlo mais uniforme da PA, com esta classe de medicamentos [141]. A questão sobre se os antagonistas do cálcio podem ser menos eficazes do que os diuréticos, beta-bloqueadores e inibidores da ECA na prevenção da insuficiência cardíaca incipiente ainda está em aberto. Na maior meta-análise disponível [284], os antagonistas do cálcio reduziram a insuficiência cardíaca de novo em cerca de 20% em comparação com o placebo, mas, quando comparados com os diuréticos, os beta-bloqueadores e os inibidores da ECA, foram inferiores em cerca de 20% (o que significa 19 % em vez de 24% de redução). A menor eficácia dos antagonistas do cálcio sobre a insuficiência cardíaca inicial também pode ser uma

consequência do desenho dos estudos que apontam para esta conclusão, e que exigem a prevenção ou a retirada de agentes essenciais no tratamento da insuficiência cardíaca, tais como diuréticos, beta-bloqueadores e inibidores da ECA, em doentes aleatorizados para os antagonistas do cálcio [422]. Na verdade, em todos os estudos em que o desenho permitia ou prescrevia o uso simultâneo de diuréticos, beta-bloqueadores ou inibidores da ECA [269, 299, 301, 423], os antagonistas do cálcio não foram inferiores aos tratamentos de comparação na prevenção da insuficiência cardíaca. Os antagonistas do cálcio têm mostrado maior eficácia do que os beta-bloqueadores no retardar da progressão da aterosclerose carotídea e na redução da hipertrofia ventricular esquerda em vários estudos controlados (ver Secções 6.11.4 e 6.12.1).

5.2.1.4 Inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos recetores da angiotensina

Ambas as classes estão entre as mais amplamente utilizadas na terapêutica anti-hipertensiva. Algumas meta-análises têm sugerido que os inibidores da ECA podem ser um pouco inferiores a outras classes na prevenção do acidente vascular cerebral [284, 395, 421] e que os bloqueadores dos recetores da angiotensina podem ser inferiores aos inibidores da ECA na prevenção do enfarte do miocárdio [424] ou todas as causas de mortalidade [393]. As hipóteses avançadas por estas meta-análises não tiveram em linha de conta os resultados do grande estudo ONTARGET, em que se fez a comparação direta, no que se refere aos eventos, com o inibidor da ECA ramipril e o bloqueador dos recetores da angiotensina telmisartan (Secção 5.2.2.2.). O ONTARGET mostrou que o telmisartan não é estatisticamente inferior ao ramipril, na medida em que a incidência de eventos cardíacos *major*, acidente vascular cerebral e todas as causas de morte, estava englobada. O ONTARGET também refutou a hipótese de que a atividade dos recetores activados pelo peroxisoma (PPAR) pelo telmisartan possa tornar este composto mais eficaz para prevenir ou atrasar o aparecimento da diabetes: a incidência da diabetes de novo não foi significativamente diferente entre o telmisartan e o ramipril no ONTARGET. Mais recentemente, foi levantada a hipótese acerca de uma relação entre bloqueadores dos recetores da angiotensina e o aparecimento de cancro [425]. Uma meta-análise muito maior, incluindo todos os principais estudos clínicos aleatorizados que investigaram todos os principais compostos da classe, não encontrou nenhuma evidência de aumento da incidência de cancro [426], para a qual também não existe qualquer base a partir de um ponto de vista mecanicista [427]. Entre as propriedades mais conhecidas dos inibidores da ECA e dos bloqueadores dos recetores da angiotensina, está a sua eficácia peculiar a reduzir a proteinúria (ver Secção 6.9) e a melhorar os resultados na insuficiência cardíaca crónica (Secção 6.11.2).

5.2.1.5 Inibidores da renina

O aliscireno, um inibidor direto da renina no local da sua ativação, está disponível para o tratamento de doentes hipertensos, tanto como monoterapia como em combinação com outros agentes anti-

hipertensivos. Até à data, as evidências disponíveis indicam que, quando usado isoladamente, o aliscireno reduz a PAS e a PAD, em doentes jovens e mais idosos com hipertensão [428]; que tem um maior efeito anti-hipertensor quando administrado em combinação com um diurético tiazídico, um bloqueador do SRA em outros locais, ou um antagonista do cálcio [429,430]; e que a administração prolongada em tratamento combinado pode ter um efeito favorável (i) em assintomáticos com LOA, como aqueles que têm excreção urinária de proteínas [431], ou (ii) nos com bio-marcaadores de prognóstico na insuficiência cardíaca, como os peptídeos natriuréticos de tipo B [432].

Não está disponível nenhum estudo sobre o efeito do aliscireno em eventos CV ou renais mórbidos e fatais relacionados com a hipertensão. Um estudo em grande escala em doentes diabéticos, *ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-renal Endpoints* (ALTITUDE), em que o aliscireno foi administrado no topo de um bloqueador do SRA, foi recentemente interrompido porque, nesses doentes com alto risco de eventos CV e renais, houve maior incidência de eventos adversos, complicações renais (insuficiência renal terminal e morte renal), hipercaliemia e hipotensão [433]. Esta estratégia de tratamento é, portanto, contra-indicada nestas condições específicas, o que é semelhante à contra-indicação para a combinação de inibidores ECA com antagonistas dos receptores da angiotensina, resultante do estudo ONTARGET (ver Secção 5.2.2) [331]. Outro estudo em grande escala, o estudo *Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major Cardiovascular Events in Elderly People* (APOLLO), em que o aliscireno foi utilizado isoladamente ou em combinação com um diurético tiazídico ou um bloqueador dos canais de cálcio, também foi interrompido, apesar de não haver evidências de malefícios no grupo tratado com o aliscireno. Não estão previstos, num futuro próximo, estudos anti-hipertensivos baseados em aliscireno, para avaliação de resultados importantes. Não foi demonstrado recentemente, nenhum efeito benéfico pela adição de aliscireno ao tratamento padrão na insuficiência cardíaca [434].

5.2.1.6 Outros agentes anti-hipertensivos

Os medicamentos ativos centralmente e os bloqueadores dos receptores alfa também são agentes eficazes. Hoje em dia, eles são utilizados mais frequentemente em combinações múltiplas de medicamentos. O bloqueador alfa doxazosina foi efetivamente utilizado como terapêutica de terceira linha no *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT). Isso será discutido na secção sobre hipertensão resistente (6.14).

5.2.1.7 Agentes anti-hipertensivos e variabilidade da pressão arterial visita a visita

Recentemente, foi chamada a atenção para a associação da variabilidade da PA visita a visita, intra-individual durante o tratamento anti-hipertensivo e a incidência de eventos CV (em particular o acidente vascular cerebral), em doentes de alto risco, [435]. Em

doentes hipertensos, coronários, a consistência do controlo da pressão arterial entre as visitas é acompanhada por morbidade e mortalidade CV menos frequentes, independentemente do nível da PA média [436].

No entanto, na hipertensão ligeira, nos doentes de baixo risco CV do estudo ELSA, a média da PA com o tratamento, em vez das variações da PA visita a visita, previu tanto a progressão da aterosclerose carotídea, como a incidência de eventos CV [437]. Assim, a importância clínica da variabilidade da PA visita a visita nos indivíduos tratados, comparada com a pressão arterial média a longo prazo, não está ainda indiscutivelmente comprovada.

Uma análise do estudo ASCOT sugeriu que a variabilidade da PA visita a visita pode ser mais baixa, com a combinação de um antagonista do cálcio e um inibidor da ECA, do que com a combinação de um beta-bloqueador e um diurético [438]. Adicionalmente, a partir de uma meta-análise de vários estudos, chegou-se à conclusão de que a variabilidade da PA visita a visita é mais pronunciada em doentes com beta-bloqueadores do que com outras classes de medicamentos [439, 440]. No entanto, a causa da variabilidade da PA visita a visita não é conhecida – se é realmente farmacologicamente induzida, ou apenas, um marcador de adesão ao tratamento. Além disso, as acima referidas meta-análises baseiam os seus resultados sobre a variabilidade da PA inter-individual (ou seja, o alcance dos efeitos do tratamento da PA em todo o grupo de doentes), em vez da variabilidade intra-individual. O uso da variabilidade inter-individual da PA como um substituto da variabilidade intra-individual para classificar agentes anti-hipertensivos como associados com variações da PA, maiores ou menores, visita a visita, ou controlo da PA mais ou menos consistente [439, 440] parece injustificado, uma vez que têm sido relatadas discrepâncias entre os dois tipos de medições [441]. Além disso, apesar de alguma correlação possível, os dois tipos de variabilidade medem com pouca probabilidade o mesmo fenómeno [442]. Em termos práticos, até que a variabilidade intra-individual da medição da PA visita a visita de novos estudos em larga escala seja analisada, a variabilidade inter-individual visita a visita não deve ser usada como critério para a escolha de fármacos anti-hipertensivos.

Fica, no entanto, como um assunto interessante para uma investigação mais aprofundada.

5.2.1.8 Devem os agentes anti-hipertensores ser classificados por ordem de escolha?

Uma vez que é geralmente aceite que (i) o mecanismo principal dos benefícios da terapêutica anti-hipertensiva é reduzir a PA *per se*, (ii) os efeitos sobre os eventos causados pela HTA dos vários agentes são semelhantes ou diferem por apenas um grau menor, (iii) o tipo de evento relacionado com um dado doente é imprevisível, e (iv) todas as classes de agentes anti-hipertensivos têm as suas vantagens, mas também contra-indicações (Tabela 14), é evidente que qualquer proposta para posicionar por ordem de utilização os medicamentos anti-hipertensores nos doentes hipertensos não é



TABELA 14. Contra-indicações obrigatórias e possíveis para o uso de drogas anti-hipertensivas

Medicamentos	Obrigatórias	Possíveis
Diuréticos (tiazidas)	Gota	Síndrome metabólica Intolerância à glicose Gravidez Hipercalemia Hipocaliemia
Beta-bloqueadores	Asma Bloqueio A-V (grau 2 ou 3)	Síndrome metabólica Intolerância à glicose Atletas e doentes fisicamente ativos Doença pulmonar obstrutiva crónica (exceto para beta-bloqueadores vasodilatadores)
Antagonistas do cálcio (dihidropiridinas)		Taquiarritmia Insuficiência cardíaca
Antagonistas do cálcio (verapamil, diltiazem)	Bloqueio A-V (grau 2 ou 3, bloqueio trifascicular) Disfunção ventricular esquerda severa Insuficiência cardíaca	
Inibidores da ECA	Gravidez Edema angioneurótico Hipercalemia Estenose da artéria renal bilateral	Mulheres com potencial para engravidar
Bloqueadores dos recetores da angiotensina	Gravidez Hipercalemia Estenose bilateral das artérias renais	Mulheres com potencial para engravidar
Antagonistas dos recetores mineralocorticóides	Insuficiência renal aguda ou grave (TFGe <30 mL/min) Hipercalemia	

A-V, aurículo-ventricular; VE, ventrículo esquerdo; TFG_e, taxa de filtração glomerular estimada.

baseada em evidências [141, 443]. Em vez de ceder a uma classificação para estes fins, o grupo de trabalho decidiu confirmar (com pequenas alterações) a tabela publicada nas *Guidelines* de 2007 da ESH/ESC [2], com os medicamentos a serem considerados em condições específicas, com base no facto de que algumas classes foram preferencialmente utilizadas em estudos com condições específicas ou que tenham demonstrado maior eficácia em tipos específicos de LOA (ver Mancia *et al.* para provas detalhadas) [2] (Tabela 15). No entanto, não existem evidências disponíveis que indiquem que diferentes escolhas devam ser feitas com base na idade ou género (exceto para o cuidado no uso de bloqueadores do SRA em mulheres em idade fértil devido a possíveis efeitos teratogénicos) [444, 445]. Em qualquer caso, os médicos devem prestar atenção aos efeitos adversos dos medicamentos – mesmo aqueles puramente subjetivos – pois são obstáculos poderosos para a adesão ao tratamento. Se necessário, as doses ou medicamentos devem ser alterados, de modo a combinar eficácia com tolerabilidade.

5.2.2 Monoterapia e terapêutica combinada

5.2.2.1 Prós e contras das duas abordagens

As *Guidelines* de 2007 da ESH/ESC, sublinharam que, quaisquer que sejam os medicamentos empregues, a monoterapia pode efetivamente reduzir a PA em apenas um número limitado de doentes

hipertensos e que a maioria dos doentes requerem a combinação de pelo menos dois medicamentos para conseguirem o controlo da pressão arterial [2]. Portanto, a questão não é saber se a terapêutica combinada é útil, mas se ela deve ser sempre precedida de uma tentativa de usar a monoterapia, ou se – e quando – a terapêutica combinada pode ser a abordagem inicial.

A vantagem óbvia de iniciar o tratamento com monoterapia é a de utilizar o único agente, sendo-se assim capaz de atribuir a eficácia e os efeitos adversos a esse agente. As desvantagens são que, quando a monoterapia com um agente não é eficaz ou não é suficientemente eficaz, encontrar uma monoterapia alternativa que seja mais eficaz ou mais bem tolerada pode ser um processo trabalhoso e desencoraja a adesão. Adicionalmente, uma meta-análise de mais de 40 estudos mostrou que, a combinação de dois agentes de quaisquer duas classes de medicamentos anti-hipertensivos amplia a redução da PA muito mais do que o aumento da dose de um agente [446]. A vantagem de se iniciar a terapêutica com combinações consiste numa resposta mais rápida num maior número de doentes (potencialmente benéfica em doentes de alto risco), numa maior probabilidade de alcançar a PA alvo em doentes com valores mais elevados da PA e uma menor probabilidade de desencorajar a adesão do doente com muitas mudanças do tratamento. De facto, uma pesquisa recente mostrou que os doentes que receberam terapêutica combinada tiveram uma menor taxa de abandono do que os doentes que

TABELA 15. Medicamentos a preferir em condições específicas

Condição	Medicamento
Lesões de órgão assintomáticas	
HVE	Inibidor da ECA , antagonista do cálcio, ARA
Aterosclerose assintomática	Antagonista do cálcio, inibidor da ECA
Microalbuminúria	Inibidor da ECA, ARA
Disfunção renal	Inibidor da ECA, ARA
Evento clínico CV	
AVC prévio	Qualquer agente que reduza efetivamente a PA
Enfarte do miocárdio prévio	BB, inibidor da ECA, ARA
Angina de peito	BB, antagonista do cálcio
Insuficiência cardíaca	Diurético, BB, inibidor da ECA, ARA, antagonista de receptores mineralocorticóides
Aneurisma da aorta	BB
Fibrilhação auricular, prevenção	Considere ARA, inibidor da ECA, BB ou antagonista de receptores mineralocorticóides
Fibrilhação auricular, controlo da frequência ventricular	BB, antagonista do cálcio não-hidropiridínico
DRT/proteinúria	Inibidor da ECA, ARA
Doença arterial periférica	Inibidor da ECA, antagonista do cálcio
Outras	
HSI (idosos)	Diurético, antagonista do cálcio
Síndrome metabólica	Inibidor da ECA, ARA, antagonista do cálcio
<i>Diabetes mellitus</i>	Inibidor da ECA, ARA
Gravidez	Metildopa, BB, antagonista do cálcio
Negros	Diurético, Antagonista do cálcio

ARA,antagonista dos receptores da angiotensina; BB, beta-bloqueadores; CV, cardiovascular; DRT, doença renal terminal; ECA, enzima conversora da angiotensina; PA, pressão arterial; HVE, hipertrofia ventricular esquerda; HSI, hipertensão sistólica isolada.

receberam qualquer monoterapia [447]. Uma outra vantagem é que existem sinergias fisiológicas e farmacológicas entre diferentes classes de fármacos, que podem não só justificar uma maior redução da PA, mas também causar menos efeitos colaterais e poderem proporcionar benefícios maiores do que aqueles que são oferecidos por um único agente. A desvantagem de se iniciar com uma combinação de medicamentos é que um deles pode ser ineficaz.

Em geral, a sugestão, dada nas *Guidelines* de 2007 da ESH/ESC [2], de considerar o início com uma combinação de medicamentos em doentes de alto risco ou com a PA acentuadamente elevada de base, pode ser reconfirmada.

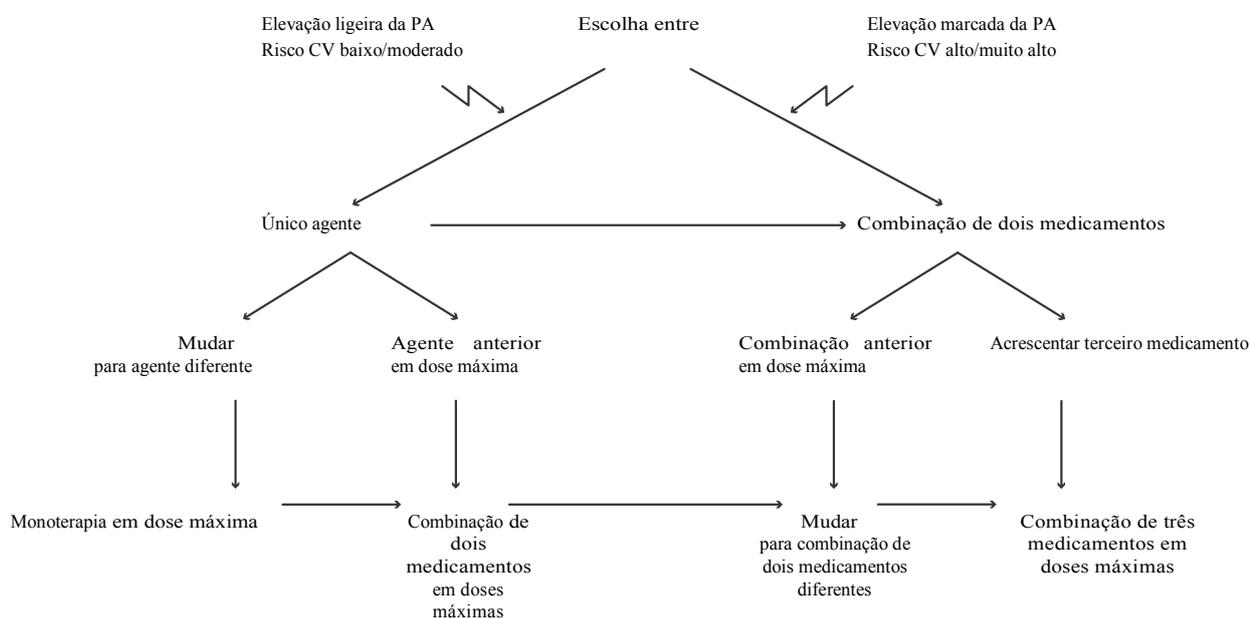
Ao iniciar com monoterapia ou com uma combinação de dois medicamentos, as doses podem ser intensificadas, se necessário, para atingir o valor alvo da PA; se o alvo não for atingido com uma combinação de dois medicamentos em doses máximas, a mudança para uma outra combinação de dois medicamentos pode ser considerada ou acrescentado um terceiro medicamento.

No entanto, em doentes com hipertensão resistente, a adição de medicamentos a outros medicamentos deve ser executada com atenção aos resultados e, qualquer composto claramente ineficaz ou minimamente eficaz deve ser substituído, em vez de conservado

numa abordagem automática em sequência de múltiplos medicamentos (fig. 3).

5.2.2.2 Combinações preferenciais de medicamentos

Estão disponíveis apenas dados indiretos a partir de estudos clínicos aleatorizados, fornecendo informações sobre combinações de medicamentos que são eficazes na redução dos eventos CV. Entre o grande número de estudos clínicos aleatorizados utilizando terapêutica anti-hipertensiva, apenas três usaram sistematicamente uma determinada combinação de dois medicamentos em pelo menos um braço: o estudo ADVANCE comparou um inibidor da ECA combinado com um diurético contra placebo (mas adicionado à terapêutica de base) [276], o FEVER comparou uma combinação de antagonista do cálcio com diurético contra diurético isoladamente (mais placebo) [269] e o ACCOMPLISH que comparou o mesmo inibidor da ECA em combinação com um diurético ou com um antagonista do cálcio [414]. Em todos os outros estudos, o tratamento foi iniciado pela monoterapia em ambos os braços e um outro medicamento (e, às vezes, mais de um medicamento) foi posteriormente adicionado em alguns doentes. Em alguns estudos, o segundo medicamento foi escolhido pelo investigador entre aqueles



CV = cardiovascular; PA = pressão arterial.

FIGURA 3 Monoterapia vs. estratégias de combinação de medicamentos para conseguir a PA alvo. Mudança de estratégia terapêutica de menor intensidade para uma mais intensa deve ser feito sempre que a PA alvo não for alcançada.

não usados nos outros braços de tratamento, como no *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart ATack (ALLHAT)* [448].

Com esta reserva importante, a Tabela 16 mostra que, com a exceção de um bloqueador do recetor da angiotensina e um antagonista do cálcio (nunca utilizados sistematicamente num estudo de eventos), todas as combinações foram utilizadas em pelo menos um braço ativo de estudos controlados por placebo, em que o braço ativo foi associado a um benefício significativo [269, 276, 287, 296, 449-454]. Em ensaios clínicos comparando regimes diferentes, todas as combinações têm sido utilizadas numa proporção maior ou menor de doentes, sem grandes diferenças nos benefícios [186, 445, 448, 455, 456, 458-461]. As únicas exceções são dois estudos em que uma grande parte dos doentes recebeu ou uma combinação de bloqueador do recetor da angiotensina-diurético ou uma combinação de inibidor da ECA-antagonista do cálcio [423, 457], tendo sido ambas superiores em comparação com beta-bloqueador-diurético, na redução de eventos CV. Constatou-se que a combinação beta-bloqueador-diurético foi tão eficaz quanto as outras combinações, em vários outros estudos [448, 455, 460, 461], e mais eficaz do que o placebo em três estudos [449, 453, 454]. No entanto, a combinação beta-bloqueador e diurético parece provocar mais casos de diabetes de novo em indivíduos suscetíveis, em comparação com outras combinações [462].

O único estudo que compara diretamente duas combinações em todos os doentes (ACCOMPLISH) [414] demonstrou uma supe-

rioridade significativa de uma combinação antagonista do cálcio-inibidor da ECA contra a combinação de inibidor da ECA-diurético, apesar de não haver diferença da PA entre os dois braços do estudo. Estes resultados inesperados merecem ser repetidos, porque os estudos comparando uma terapêutica à base de um antagonista do cálcio, com uma terapêutica baseada em diurético nunca mostraram superioridade do antagonista de cálcio. No entanto, a possibilidade de que os resultados do ACCOMPLISH possam ser devidos a uma redução mais eficaz da PA central, pela associação de um bloqueador do SRA com um antagonista do cálcio, merece ser investigada [398, 399, 464].

A única combinação que não pode ser recomendada com base nos resultados dos estudos é a que associa dois bloqueadores diferentes do SRA.

Dados do ONTARGET [331, 463], em que a combinação de um inibidor da ECA e um bloqueador do recetor da angiotensina é acompanhada por um aumento significativo de casos de DRT, foram recentemente apoiados pelos resultados do estudo ALTITUDE, em doentes diabéticos [433]. Este estudo foi interrompido prematuramente devido a um excesso de casos de DRT, e acidentes vasculares cerebrais, no braço em que o inibidor da renina, aliscireno, foi adicionado ao tratamento preexistente que consistia num inibidor da ECA ou um bloqueador do recetor da angiotensina. Deve-se notar, no entanto, que a PA foi menos cuidadosamente monitorizada para efeitos hipotensores no ALTITUDE. As combinações de dois medicamentos mais amplamente utilizadas estão indicadas no

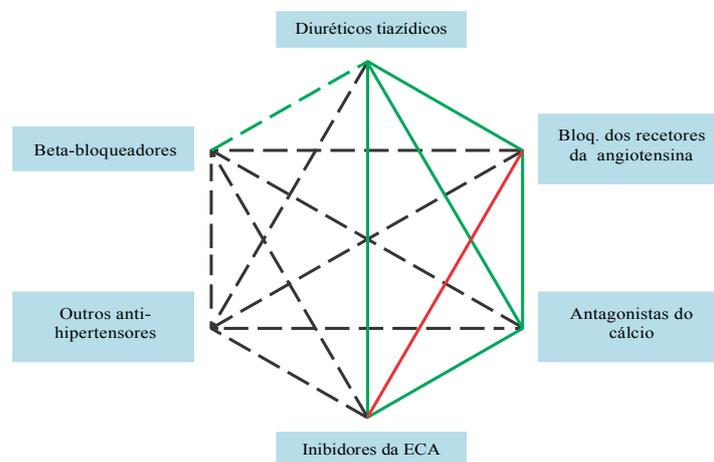
TABELA 16. As principais combinações de medicamentos utilizadas em estudos de tratamento anti-hipertensivo numa abordagem escalonada ou em combinações aleatorizadas

Estudo	Comparador	Tipo de doentes	Difer. PAS (mmHg)	Eventos
I-ECA em combinação com diurético				
PROGRESS296	Placebo	AVC prévio ou AIT	-9	-28% AVC ($P < 0.001$)
ADVANCE276	Placebo	Diabetes	-5.6	-9% micro/macro eventos vasculares ($P = 0.04$)
HYVET287	Placebo	Hipertensos com idade ≥ 80 anos	-15	-34% eventos CV ($P < 0.001$)
CAPPP455	BB + D	Hipertensos	+3	+5% eventos CV ($P = NS$)
Bloqueadores do recetor da angiotensina em combinação com diurético				
COPE450	D + placebo	Hipertensos com idade ≥ 70 anos	-3.2	-28% AVC não-fatal ($P = 0.04$)
LIFE457	BB + D	Hipertensos com HVE	-1	-26% AVC ($P < 0.001$)
Antagonistas do cálcio em combinação com diurético				
FEVER269	D + placebo	Hipertensos	-4	-27% eventos CV ($P < 0.001$)
ELSA186	BB + D	Hipertensos	0	Diferença NS em eventos CV
CONVINCE458	BB + D	Hipertensos com fatores de risco	0	Diferença NS em eventos CV
VALUE456	ARA + D	Hipertensos de alto risco	-2.2	-3% eventos CV ($P = NS$)
I-ECA em combinação com antagonista do cálcio				
SystEur451	Placebo	Idosos com HSI	-10	-31% eventos CV ($P < 0.001$)
SystChina452	Placebo	Idosos com HSI	-9	-37% eventos CV ($P < 0.004$)
NORDIL461	BB + D	Hipertensos	+3	Diferença NS em eventos CV
INVEST459	BB + D	Hipertensos com DCC	0	Diferença NS em eventos CV
ASCOT423	BB + D	Hipertensos com fatores de risco	-3	-16% eventos CV ($P < 0.001$)
ACCOMPLISH414	I-ECA + D	Hipertensos com fatores de risco	-1	-21% eventos CV ($P < 0.001$)
BB em combinação com diurético				
Coope & Warrender453*	Placebo	Hipertensos idosos	-18	-42% AVC ($P < 0.03$)
SHEP449	Placebo	Idosos com HSI	-13	-36% AVC ($P < 0.001$)
STOP454	Placebo	Hipertensos idosos	-23	-40% eventos CV ($P = 0.003$)
STOP 2460	I-ECA ou AC	Hipertensos	0	Diferença NS em eventos CV
CAPPP455	I-ECA + D	Hipertensos	-3	-5% eventos CV ($P = NS$)
LIFE457	ARA + D	Hipertensos com HVE	+1	+26% AVC ($P < 0.001$)
ALLHAT448	I-ECA + BB	Hipertensos com fatores de risco	-2	Diferença NS em eventos CV
ALLHAT448	AC + BB	Hipertensos com fatores de risco	-1	Diferença NS em eventos CV
CONVINCE458	AC + D	Hipertensos com fatores de risco	0	Diferença NS em eventos CV
NORDIL461	I-ECA + AC	Hipertensos	-3	Diferença NS em eventos CV
INVEST459	I-ECA + AC	Hipertensos com DCC	0	Diferença NS em eventos CV
ASCOT423	I-ECA + AC	Hipertensos com fatores de risco	+3	+16% eventos CV ($P < 0.001$)
Combinação de dois bloqueadores do sistema renina-angiotensina / I-ECA + ARA ou bloqueador do SRA + inibidor da renina				
ONTARGET463	I-ECA ou ARA	Doentes de alto risco	-3	Mais eventos renais
ALTITUDE433	I-ECA ou ARA	Diabéticos de alto risco	-1.3	Mais eventos renais

AC, antagonista do cálcio; AIT, acidente isquémico transitório; ARA, bloqueador do recetor da angiotensina; BB, beta-bloqueador; CV, cardiovascular; D, diurético; DCC, doença cardíaca coronária; HSI, hipertensão sistólica isolada; HVE, hipertrofia ventricular esquerda; I-ECA, inibidor do enzima conversor da angiotensina; NS, Não Significativo; SRA, sistema renina-angiotensina.



esquema exibido na FIG. 4.



ECA = enzima conversora da angiotensina.

FIGURA 4 Possíveis combinações de classes de medicamentos anti-hipertensivos. Linhas verdes contínuas: combinações preferidas; linha verde tracejada: combinação útil (com algumas limitações); linhas negras tracejadas: combinações possíveis, mas menos bem testadas; linha contínua vermelha: combinação não recomendada. Apesar de verapamil e diltiazem, serem por vezes utilizados com um beta-bloqueador para melhorar o controlo da frequência ventricular na fibrilhação auricular permanente, apenas os antagonistas do cálcio diidropiridínicos, devem ser normalmente combinados com beta-bloqueadores.

5.2.2.3 Combinações de dose fixa ou em comprimido único

Como nas *guidelines* anteriores, as *Guidelines* de 2013 da ESH/ESC favorecem o uso de combinações de dois medicamentos anti-hipertensores em doses fixas num único comprimido, pois a redução do número de comprimidos a serem tomados diariamente melhora a adesão, que infelizmente é baixa na hipertensão, e aumenta a taxa de controlo da PA [465, 466].

Esta abordagem está atualmente facilitada pela disponibilidade de combinações de doses fixas diferentes dos mesmos dois medicamentos, o que minimiza um dos seus inconvenientes, nomeadamente a incapacidade para aumentar a dose de um medicamento, independentemente do outro. Isso vale também para as combinações de dose fixa de três medicamentos (habitualmente um bloqueador do SRA, um antagonista do cálcio e um diurético), que estão cada vez mais disponíveis. A disponibilidade estende-se à chamada polipílula (ou seja, uma combinação de dose fixa de vários medicamentos anti-hipertensores com uma estatina e uma dose baixa de aspirina), com a justificação de que os doentes hipertensos apresentam frequentemente dislipidemia e não raramente têm um alto risco CV [12, 13]. Um estudo mostrou que, quando combinados numa polipílula, diferentes agentes mantêm a totalidade ou a maioria dos seus efeitos esperados [467]. A simplificação do tratamento associada a este método só pode ser considerada, no entanto, quando a necessidade de cada componente da polipílula tenha sido previamente estabelecida [141].

5.2.3 Sumário das recomendações sobre estratégias de tratamento e escolha de fármacos

Estratégias de tratamento e escolha de fármacos

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Diuréticos (tiazidas, clortalidona e indapamida), beta-bloqueadores, antagonistas do cálcio, inibidores da ECA e bloqueadores dos recetores da angiotensina são todos adequados e recomendados para o início e a manutenção do tratamento anti-hipertensivo, quer como monoterapia ou em algumas combinações entre eles.	I	A	284, 332
Alguns agentes devem ser considerados como escolha preferencial em condições específicas porque utilizadas nos estudos nessas condições, ou por causa de uma maior eficácia em tipos específicos de LOA.	IIa	C	-
O início da terapêutica anti-hipertensiva com uma combinação de dois medicamentos pode ser considerado em doentes com PA acentuadamente elevada de base ou de alto risco CV.	IIb	C	-
A combinação de dois antagonistas do SRA não é recomendada e deve ser desencorajada.	III	A	331, 433, 463
Outras combinações de medicamentos devem ser consideradas e, provavelmente, são benéficas em proporção com o grau de redução da PA. No entanto, as combinações que têm sido utilizadas com sucesso em estudos devem ser preferidas.	IIa	C	-
Combinações de dois fármacos anti-hipertensores em doses fixas num único comprimido podem ser recomendadas e favorecidas, pois a redução do número de comprimidos diários melhora a adesão, que é baixa em doentes com hipertensão.	IIb	B	465

CV, cardiovascular; ECA, enzima conversora da angiotensina; LOA, lesões em órgãos; PA, pressão arterial; SRA, sistema renina-angiotensina.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferência(s) apoiando os níveis de evidência.

6. ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO EM CONDIÇÕES ESPECIAIS

6.1 Hipertensão da bata branca

Se a evidência que favorece o tratamento medicamentoso em hipertensos de grau 1 com risco baixo a moderado é escassa (ver Secção 4.2.3), a evidência é ainda mais fraca em hipertensos da bata branca.

Nestes indivíduos, nenhum estudo aleatorizado investigou se a administração de medicamentos anti-hipertensores conduz a uma redução da morbidade e de eventos CV fatais. Até ao momento, a informação é em grande parte limitada a uma análise de subgrupo do Estudo da Hipertensão Sistólica na Europa (SYSTEUR), que concluiu, com base num pequeno número de eventos, que o tratamento medicamentoso reduz menos a PA ambulatoria e a morbidade e mortalidade CV em hipertensos da bata branca do que em indivíduos hipertensos sustentados [468].

As seguintes considerações podem ajudar a orientar a decisão terapêutica em casos individuais. Indivíduos com hipertensão da bata branca podem, frequentemente, ter fatores de risco dismetabólicos e algumas LOA assintomáticas (ver Secção 3.1.3), cuja presença aumenta o risco CV. Nestes indivíduos de alto risco com hipertensão da bata branca, para além das mudanças adequadas do estilo de vida, o tratamento medicamentoso pode ser considerado. Ambos, as mudanças do estilo de vida e o tratamento medicamentoso podem ser considerados também quando os valores normais da PA ambulatoria são acompanhados por valores da PA em casa anormais (ou vice-versa), pois esta condição é também caracterizada pelo aumento do risco CV [105]. Na ausência de fatores de risco CV, a intervenção pode ser limitada a apenas mudanças do estilo de vida, mas esta decisão deve ser acompanhada por um acompanhamento rigoroso dos doentes (incluindo monitorização periódica da PA fora do consultório) porque, em indivíduos hipertensos da bata branca, a PA fora do consultório é muitas vezes maior do que em indivíduos verdadeiramente normotensos e os hipertensos da bata branca têm um risco maior de desenvolver LOA e progredir para diabetes e hipertensão sustentada (ver Secção 3.1.3). Deverá também ser realçado que, devido à sua alta prevalência (principalmente na hipertensão ligeira a moderada), a hipertensão da bata branca ter sido presumivelmente bem representada em estudos com medicamentos anti-hipertensores que estabeleceram a redução da PA clínica como orientação para o tratamento. Recomendações sobre estratégias de tratamento da hipertensão da bata branca encontram-se listadas abaixo.

6.2 Hipertensão mascarada

A hipertensão ambulatoria isolada ou mascarada é pouco diagnosticada porque, ao encontrar-se uma PA clínica normal, só excepcionalmente se sugere medição da PA em casa ou medições ambulatorias. Quando esta condição é identificada, no entanto, ambas as medidas de estilo de vida e tratamento anti-hipertensor devem ser consideradas, porque a hipertensão mascarada tem sido consistentemente ligada a um risco cardiovascular muito próximo ao da hipertensão no consultório e fora do consultório [109, 112, 117, 469]. Tanto no momento da decisão do tratamento como durante o seguimento, a atenção aos fatores de risco dismetabólicos e LOA devem ser considerados, uma vez que estas situações são muito mais comuns na hipertensão mascarada do que em indivíduos normotensos. A eficácia do tratamento anti-hipertensor deve ser avaliada pela MAPA e/ou AMPA.

6.2.1 Sumário das recomendações sobre estratégias de tratamento na hipertensão da bata branca e hipertensão mascarada

Estratégias de tratamento da hipertensão da bata branca e da hipertensão mascarada

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b
Em hipertensos da bata branca, sem fatores de risco adicionais, a intervenção terapêutica deve ser considerada como limitada a mudanças de estilo de vida apenas, mas essa decisão deve ser acompanhada por um seguimento próximo.	IIa	C
Em hipertensos da bata branca com um risco CV mais elevado, devido a alterações metabólicas ou a LOA assintomáticas, o tratamento medicamentoso pode ser considerado, em adição às mudanças de estilo de vida.	IIb	C
Na hipertensão mascarada, ambas as medidas, modificação do estilo de vida e tratamento anti-hipertensor devem ser consideradas, porque este tipo de hipertensão tem, consistentemente, um risco cardiovascular muito próximo ao da hipertensão dentro e fora do consultório.	IIa	C

CV, cardiovascular; LOA, lesões de órgãos.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

6.3 Idosos

Nas secções anteriores (4.2.5 e 4.3.3), mencionámos que existem fortes evidências de benefícios da redução da PA pelo tratamento anti-hipertensor em idosos, limitadas a indivíduos com PAS inicial > 160 mmHg, em que a PAS foi reduzida para valores <150, mas não <140 mmHg. Portanto, a recomendação de reduzir a PAS <150 mmHg em indivíduos idosos com PAS >160 mmHg é fortemente baseada em evidências. No entanto, pelo menos em indivíduos idosos com idade inferior a 80 anos, o tratamento anti-hipertensor pode ser considerado para valores de PAS >140 mmHg e destina-se a atingir valores <140 mmHg, se os indivíduos se encontrarem bem fisicamente e o tratamento for bem tolerado.

A evidência direta do efeito do tratamento anti-hipertensor em hipertensos idosos (acima de 80 anos) ainda estava em falta na altura das *Guidelines* de 2007 da ESH/ESC. A publicação posterior dos resultados do estudo *HYpertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) [287], comparando o tratamento ativo (o diurético indapamida suplementado, se necessário, pelo inibidor da ECA perindopril) com placebo em octogenários, com PAS inicial >160 mmHg, mostrou uma redução significativa nos principais eventos CV e na mortalidade por qualquer causa, apontando para valores de PAS <150 mmHg (PAS média alcançada: 144 mmHg). O HYVET recrutou deliberadamente doentes em boas condições físicas e mentais e excluiu indivíduos doentes e frágeis, que são situação comum entre os octogenários, e excluiu também doentes com hipotensão ortostática clinicamente relevante. A duração do seguimento também foi bastante curta (média: 1,5 anos) porque o estudo foi interrompido



prematuramente pelo comité de monitorização de segurança. Os ECCA que têm demonstrado efeitos benéficos no tratamento anti-hipertensivo em idosos têm utilizado diferentes classes de compostos e, assim, não há evidência preferencial em favor de diuréticos [287, 449, 454, 470, 471], beta-bloqueadores [453, 454], antagonistas do cálcio [451, 452, 460], inibidores da ECA [460] e bloqueadores dos recetores da angiotensina [450].

Os três estudos sobre a hipertensão sistólica isolada usaram um diurético [449] ou um antagonista do cálcio [451, 452].

Uma meta-análise prospetiva, comparando os benefícios de diferentes regimes anti-hipertensores em doentes mais jovens ou com idade superior a 65 anos, confirmou que não há nenhuma evidência de que diferentes classes sejam eficazes de modo diferente nos mais jovens versus os mais idosos [444].

6.3.1 Sumário das recomendações sobre estratégias de tratamento anti-hipertensor em idosos

Estratégias de tratamento anti-hipertensor em idosos

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Em hipertensos idosos com PAS \geq 160 mmHg há evidência sólida para recomendar a redução da PAS para entre 150 e 140 mmHg.	I	A	141, 265
Em doentes idosos, bem fisicamente, de idade <80 anos, o tratamento anti-hipertensivo pode ser considerado para valores de PAS \geq 140 mmHg com uma PAS alvo <140 mmHg, se o tratamento for bem tolerado.	IIb	C	-
Em indivíduos com mais de 80 anos com uma PAS inicial \geq 160 mmHg é recomendado reduzir a PAS para entre 150 e 140 mmHg, desde que estejam em boas condições físicas e mentais.	I	B	287
Em pacientes idosos frágeis, recomenda-se deixar as decisões sobre a terapêutica anti-hipertensiva para o médico assistente, com base na monitorização dos efeitos clínicos do tratamento.	I	C	-
Deve ser considerada a continuação do tratamento anti-hipertensor bem tolerado, quando um indivíduo tratado se tornar octogenário.	IIa	C	-
Todos os agentes anti-hipertensores são recomendados e podem ser usados nos idosos, embora diuréticos e antagonistas de cálcio possam ser preferidos no tratamento da hipertensão sistólica isolada.	I	A	444, 449, 451, 452

PAS, pressão arterial sistólica.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferência(s) que suportam níveis de evidência

6.4 Adultos jovens

Em adultos jovens, com PA moderadamente elevada, é quase impossível fornecer recomendações baseadas diretamente nos resultados de estudos de intervenção, uma vez que os eventos só acontecem após um período considerável de anos. Os resultados de um importante estudo observacional em 1,2 milhões de homens na Suécia, inicialmente investigados com uma idade média de 18,4 anos no momento do exame de recrutamento militar e acompanhados

por uma média de 24 anos, foram relatados recentemente [472]. A relação da PAS com a mortalidade total foi em forma de curva em U com um nadir à volta de 130 mm Hg, mas a relação com a mortalidade CV aumentou de maneira linear (quanto maior a PA, maior o risco).

Nestes homens jovens (sem artérias rígidas e doentes) a relação da PAD com a mortalidade total e CV foi ainda mais forte do que a da PAS, com um limite aparente em torno de 90 mmHg. Cerca de 20% da mortalidade total nestes homens jovens pode ser explicada pela sua PAD. Hipertensos jovens, por vezes, podem apresentar uma elevação isolada da PAD. Apesar da ausência de evidências nos ECCA sobre os benefícios do tratamento anti-hipertensivo nestes indivíduos jovens, o seu tratamento com medicamentos pode ser considerado prudente e, especialmente, quando outros fatores de risco estão presentes, a PA deve ser reduzida para <140/90 mmHg. O processo pode ser diferente para os jovens indivíduos nos quais a PAS braquial é elevada com valores normais da PAD (<90 mm Hg). Como discutido nas secções 3.1.6 e 4.2.4, estes indivíduos têm, por vezes, uma PAS central normal e podem ser seguidos com recomendação apenas sobre as medidas de estilo de vida.

6.5 Mulheres

A representação das mulheres nos estudos clínicos aleatorizados na hipertensão é de 44% [473], mas apenas 24% de todos os estudos CV relatam os resultados específicos por género [474-475]. A análise de subgrupos por género de 31 estudos clínicos aleatorizados, reportaram reduções semelhantes da PA para homens e mulheres e nenhuma evidência de que os dois géneros obtenham diferentes níveis de proteção ao reduzir-se a PA, ou que os regimes baseados em inibidores da ECA, antagonistas do cálcio, bloqueadores dos recetores da angiotensina ou diuréticos/beta-bloqueadores sejam mais eficazes num género do que no outro [445].

Em mulheres em idade fértil, os inibidores da ECA e os bloqueadores dos recetores da angiotensina devem ser evitados, devido a possíveis efeitos teratogénicos. Este é também o caso do aliscireno, um inibidor direto da renina, embora não tenha havido um único relato de casos de exposição ao aliscireno na gravidez.

6.5.1 Contracetivos orais

O uso de contracetivos orais (CO) está associado a alguns aumentos, pequenos mas significativos, da pressão arterial e, ao desenvolvimento de hipertensão, em cerca de 5% das utilizadoras [476, 477]. É de referir que estes estudos avaliaram a geração mais antiga de CO, com doses de estrogénio relativamente mais elevadas em comparação com os atualmente utilizados (contendo <50 mg de estrogénio, que são na maioria das vezes 20-35 mg de etinil estradiol e uma dose baixa de segunda ou terceira geração de progesterona). O risco de desenvolver hipertensão diminuiu rapidamente com a interrupção dos contracetivos orais e as antigas utilizadoras pareciam ter apenas um ligeiro aumento do risco [2]. Resultados semelhantes foram posteriormente apresentados pelo estudo *Prevention of RE-*

nal and Vascular ENstage Disease (PREVEND) em que a segunda e terceira gerações de CO foram avaliadas separadamente [478]: neste estudo, após um aumento inicial, a excreção urinária de albumina caiu assim que a terapêutica com CO foi interrompida. A drospirenona (3 mg), um progestativo mais recente tem um efeito diurético anti-mineralocorticóide, e quando combinada com o etinilestradiol, em várias doses, reduziu a PAS em 1-4 mmHg entre os grupos avaliados [479]. Infelizmente, há evidências crescentes de que a drospirenona está associada a um maior risco de tromboembolismo venoso de que o levonorgestrel (um progestativo sintético de segunda geração) [480].

A associação entre contraceptivos orais combinados e o risco de enfarte do miocárdio tem sido intensamente estudada e as conclusões são controversas. Estudos prospetivos anteriores, mostraram consistentemente um risco aumentado de enfarte agudo do miocárdio entre as mulheres que usam CO e, particularmente, em utilizadoras de CO que fumam, e estendeu essa observação para antigas fumadoras a fazer CO [481]. Existem dois estudos de caso-controlo, utilizando a segunda e terceira gerações de contraceptivos orais, mas com resultados conflituosos [482, 483]. Um estudo prospetivo sueco, de base populacional, em grande escala, em que a maioria das atuais utilizadoras de CO estavam a tomar doses baixas de estrogénio de segunda ou terceira gerações de progesterona, não encontrou associação entre o uso de contraceptivos orais e um risco aumentado de enfarte do miocárdio [484]. Os dados de estudos observacionais com CO apenas com progestagénio sugeriram não haver um aumento do risco de enfarte do miocárdio [485].

Três meta-análises separadas, resumindo mais de 30 anos de estudos, mostraram que as utilizadoras de CO têm um risco cerca de duas vezes maior de acidente vascular cerebral em relação às não utilizadoras [486-488]. Num estudo de coorte de base populacional realizado em Israel, os CO contendo drospirenona não estiveram associados com um risco aumentado de AIT e acidente vascular cerebral [489].

Não existem dados acerca dos eventos relacionados com as mais recentes formulações não-orais utilizadas na contraceção hormonal (vias injetáveis, tópicas, vaginais). No entanto, os sistemas transdérmicos e os anéis vaginais foram associados a um aumento do risco de trombose venosa, em comparação com controlos da mesma idade [490]. Embora a incidência de enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral isquémico seja baixa, na faixa etária de utilizadoras de anticoncepcionais orais, o risco dos CO é pequeno em termos absolutos, mas tem um efeito importante sobre a saúde das mulheres, já que 30-45% das mulheres em idade reprodutiva usam CO. As recomendações atuais indicam que os CO devem ser selecionados e iniciados, pesando riscos e benefícios para a doente individual [491]. A PA deve ser avaliada através de medições colhidas adequadamente e uma única leitura da PA não é suficiente para diagnosticar hipertensão [492]. Em mulheres com 35 anos ou mais devem ser avaliados os fatores de risco CV, incluindo a hipertensão. Não é recomendável que os CO sejam utilizados em mulheres com hiper-

tensão não controlada. A interrupção da utilização de CO em combinação nas mulheres com hipertensão pode melhorar o controlo da sua PA [493]. Em mulheres que fumam e têm mais de 35 anos, os CO devem ser prescritos com cautela [494].

6.5.2 Terapêutica de substituição hormonal

A terapêutica de substituição hormonal (TSH) e os moduladores seletivos dos recetores do estrogénio não devem ser utilizados para a prevenção primária ou secundária das DCV [495]. Se, ocasionalmente, se utilizar o tratamento em mulheres jovens na perimenopausa, para alívio de sintomas severos relacionados com a menopausa, os benefícios devem ser pesados em relação aos riscos potenciais da TSH [490, 496]. A probabilidade da PA aumentar com a TSH em mulheres hipertensas na menopausa é baixa [497].

6.5.3 Gravidez

As doenças hipertensivas na gravidez foram revistas recentemente nas *Guidelines* da ESC sobre o tratamento das DCV durante a gravidez [498] e também por outras organizações [499].

Na ausência de ECCA, as recomendações só podem ser orientadas em função da opinião de especialistas. Embora haja consenso na necessidade e benefício do tratamento medicamentoso da hipertensão grave na gravidez (> 160 para PAS ou > 110 mmHg para PAD), os benefícios da terapêutica anti-hipertensora são incertos na PA com elevação ligeira a moderada na gravidez (<160/110 mmHg), quer em relação à sua pré-existência ou quando induzida pela gravidez, exceto no que se refere a um risco menor de desenvolver hipertensão grave [500]. As *guidelines* internacionais e nacionais variam em relação aos limites para o início do tratamento e aos alvos da PA na gravidez. A sugestão nas *Guidelines* de 2007 da ESH/ESC [2] de se considerar o tratamento medicamentoso em todas as mulheres grávidas com elevação persistente da pressão arterial >150/95 mmHg é suportada por dados recentes dos EUA, que mostram uma tendência de aumento na taxa de hospitalizações na gravidez relacionadas com AVC – especialmente durante o período pós-parto – de 1994 a 2007 [501], e por uma análise das vítimas de acidente vascular cerebral com pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia [502]. Apesar da falta de evidências, o grupo de trabalho de 2013 reconfirma que os médicos devem considerar o início precoce do tratamento anti-hipertensivo para valores >140/90 mmHg em mulheres com (i) hipertensão gestacional (com ou sem proteinúria), (ii) hipertensão pré-existente com sobreposição de hipertensão gestacional ou (iii) hipertensão com LOA assintomáticas ou sintomas em qualquer momento durante a gravidez.

Nenhuma informação adicional foi fornecida, após a publicação das *Guidelines* anteriores [2], sobre os medicamentos anti-hipertensivos a ser utilizados em mulheres grávidas hipertensas: portanto, as recomendações de utilização de metildopa, labetalol e de nifedipina como o único antagonista do cálcio realmente testado na gravidez podem ser confirmadas. Os beta-bloqueadores (possivelmente causando atraso do crescimento fetal, se dados no início da gravidez) e



os diuréticos (se preexistente redução do volume plasmático) devem ser usados com cautela.

Como mencionado acima, todos os agentes que interferem com o sistema renina-angiotensina (inibidores da ECA, ARA, inibidores da renina) devem ser completamente evitados. Em caso de emergência (pré-eclâmpsia), o labetalol intra-venoso é o medicamento de eleição podendo em alternativa ser utilizados o nitroprussiato de sódio ou a nitroglicerina em infusão intravenosa.

Existe uma considerável controvérsia sobre a eficácia da aspirina em baixa dose para a prevenção da pré-eclâmpsia. Apesar de uma grande meta-análise relatando um pequeno benefício da aspirina na prevenção da pré-eclâmpsia [503], duas outras análises muito recentes chegaram a conclusões opostas. Rossi e Mullin utilizaram dados obtidos a partir de cerca de 5000 mulheres de alto risco e 5000 de baixo risco para pré-eclâmpsia e não relataram nenhum efeito da aspirina em baixa dose na prevenção da doença [504].

Bujold *et al.* [505], no entanto, analisaram dados obtidos a partir de mais de 11 000 mulheres inscritas em ECCA com aspirina em baixas doses, utilizada em mulheres grávidas, e concluiu que as mulheres que iniciaram o tratamento com <16 semanas de gestação, tiveram uma redução significativa e acentuada do risco relativo de desenvolver pré-eclâmpsia (risco relativo: 0,47) e pré-eclâmpsia grave (risco relativo: 0,09), em comparação com os controlos [505]. Confrontando estes dados discrepantes, o único conselho prudente é: mulheres com alto risco de pré-eclâmpsia (a partir de hipertensão numa gravidez anterior, DRC, doença auto-imune como o lúpus eritematoso sistémico ou a síndrome antifosfolipídica, diabetes tipo 1 ou 2 ou hipertensão crónica) ou com mais de um fator de risco moderado para a pré-eclâmpsia (primeira gravidez, >40 anos, o intervalo de >10 anos entre gravidezes, IMC >35 kg/m² na primeira consulta, história familiar de pré-eclâmpsia e gravidez múltipla), podem ser aconselhadas a tomar 75 mg de aspirina diariamente a partir das 12 semanas até ao nascimento do bebé, desde que tenham baixo risco para hemorragia gastrointestinal.

6.5.4 Consequências cardiovasculares a longo prazo da hipertensão gestacional

Por causa do seu *stress* metabólico e CV, a gravidez é uma oportunidade única para avaliar o risco de uma mulher pela vida fora; a pré-eclâmpsia pode ser um indicador precoce do risco de DCV. Numa meta-análise, grande e recente, constatou-se que as mulheres com história de pré-eclâmpsia têm aproximadamente o dobro do risco de doença isquémica do coração subsequente, acidente vascular cerebral e eventos venosos tromboembólicos durante 5-15 anos após a gravidez [506]. O risco de desenvolver hipertensão é quase quatro vezes maior [507]. Mulheres com início precoce de pré-eclâmpsia (parto antes das 32 semanas de gestação), com nado morto ou atraso do crescimento fetal são consideradas de maior risco. Os fatores de risco antes da gravidez, para o desenvolvimento de doenças hipertensivas são, idade materna avançada, PA elevada, dislipidemia, obesidade, história familiar de doenças cardiovasculares, síndrome anti-

fosfolipídico e intolerância à glicose. As doenças hipertensivas têm sido reconhecidas como um fator de risco importante para DCV em mulheres [495]. Portanto, as modificações do estilo de vida e *check-ups* regulares da PA e fatores metabólicos, são recomendados após o parto, para reduzir futuras DCV.

6.5.5 Sumário das recomendações sobre estratégias de tratamento em mulheres hipertensas

Estratégias de tratamento em mulheres hipertensas

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
A terapêutica hormonal e os moduladores seletivos dos recetores do estrogénio não são recomendados e não devem ser utilizados para a prevenção primária ou secundária das DCV. Se o tratamento de mulheres mais jovens na perimenopausa for considerado para os sintomas da menopausa severos, os benefícios devem ser pesados contra os riscos potenciais.	III	A	495, 496
É recomendado o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial grave na gravidez (PAS > 160 mmHg ou PAD > 110 mmHg).	I	C	-
O tratamento medicamentoso também pode ser considerado em mulheres grávidas com elevação persistente da pressão arterial ≥ 150/95 mmHg, e naquelas com pressão arterial ≥ 140/90 mmHg na presença de hipertensão gestacional. LOA subclínica ou sintomas.	IIb	C	-
Em mulheres com alto risco de pré-eclâmpsia, desde que sejam de baixo risco de hemorragia gastrointestinal, pode ser considerado o tratamento com doses baixas de aspirina a partir de 12 semanas até ao parto.	IIb	B	503, 504, 505
Em mulheres com idade fértil potencial, os bloqueadores do SRA não são recomendados e devem ser evitados.	III	C	-
Metildopa, labetalol e nifedipina devem ser considerados anti-hipertensivos preferenciais na gravidez. O Labetalol intravenoso ou a infusão de nitroprussiato devem ser considerados, em caso de emergência (pré-eclâmpsia).	IIa	B	498

DCV, doenças cardiovasculares; LOA, lesões de órgãos; PA, pressão arterial; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica; SRA, sistema renina-angiotensina.

^aClasse de recomendação.

^bNível de provas.

^cReferência(s) que suportam os níveis de evidência.

6.6 Diabetes mellitus

A PA elevada é uma característica comum da diabetes de tipo 1 e de tipo 2 e a hipertensão mascarada não é infrequente [121], de modo que a monitorização de 24h da PA ambulatoria em doentes aparentemente normotensos com diabetes, pode ser um procedimento de diagnóstico útil. Secções anteriores (4.2.6 e 4.3.4) mencionaram que não há evidência clara de benefícios em geral ao iniciar o tratamento anti-hipertensivo para níveis de PAS <140 mmHg (pressão arterial normal alta), nem existem evidências de benefícios visando alvos <130 mmHg. Isto sucede devido à falta de estudos apropriados que investiguem corretamente estes problemas. Se a presença de doença microvascular (insuficiência renal, ocular ou neural) na diabetes, requer tratamento inicial e alvos para valores de PA inferiores, é algo

que também não está claro.

A microalbuminúria é atrasada ou reduzida pelo tratamento, mas os estudos em populações diabéticas, incluindo normotensos e hipertensos, têm sido incapazes de demonstrar de forma consistente que a redução da proteinúria também é acompanhada por uma redução nos eventos CV (ver também Secção 6.9) [274, 276, 329]. Não houve efeito reportado da terapêutica anti-hipertensiva na retinopatia diabética em doentes normotensos e hipertensos no estudo *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) [508] e, nos normotensos diabéticos de tipo 1 do *Diabetic Retinopathy Candesartan Trials* (DIRECT) [509]. Por fim, os medicamentos anti-hipertensivos não parecem afetar substancialmente a neuropatia [510]. Portanto, as recomendações baseadas em evidências apontam para que se deve iniciar o tratamento anti-hipertensivo em todos os doentes com diabetes cuja média da PAS seja >160 mmHg. O tratamento também é fortemente recomendado em doentes diabéticos quando a PAS for > 140 mmHg, com o objetivo de a reduzir consistentemente para < 140 mmHg. Conforme mencionado na Secção 4.3.4.1, a PAD alvo entre 80-85 mmHg é suportada pelos resultados dos estudos HOT e *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [290, 293]. Não está claro quão abaixo de 140 mmHg a PAS alvo deve estar em doentes com diabetes, uma vez que os únicos dois grandes estudos mostrando redução nos eventos CV na diabetes pela redução da PAS para <140 mmHg, reduziram realmente a PAS para uma média de 139 mmHg [270, 275]. Uma comparação da redução de eventos CV em vários estudos indica que, para diferenças da PAS semelhantes, o benefício da redução mais acentuada da PAS torna-se progressivamente mais pequeno, quando as diferenças da PAS estão na parte inferior da faixa de 139-130 mmHg [314]. As evidências contra a redução da PAS < 130 mmHg vêm do estudo ACCORD [295], uma análise post-hoc de estudos clínicos aleatorizados e um estudo observacional referido a todo o país, na Suécia, que sugere que os benefícios não aumentam abaixo de 130 mmHg [326, 511, 512]. A situação em que o doente diabético tem aumento da excreção urinária de proteínas é discutida na Secção 6.9.

A escolha de fármacos anti-hipertensores deve ser baseada na eficácia e tolerabilidade. Todas as classes de agentes anti-hipertensores são úteis, de acordo com uma meta-análise [394], mas a escolha individual deve tomar em conta as co-morbilidades para que a terapêutica seja prescrita à medida. Dado que o controlo da PA é mais difícil na diabetes [324], a maioria dos doentes em todos os estudos receberam uma terapêutica de combinação e esta deve ser muitas vezes considerada no tratamento de diabéticos hipertensos. Por causa de um efeito maior dos bloqueadores do SRA sobre a excreção urinária de proteínas (ver Secção 6.9) [513], afigura-se razoável ter um inibidor da ECA ou um ARA na combinação. No entanto, a administração simultânea de dois bloqueadores do sistema renina-angiotensina (incluindo o inibidor da renina, aliscireno) deve ser evitada em doentes de alto risco, devido ao aumento do risco relatado no ALTITUDE e no ONTARGET [433, 463]. Os diuréticos tiazídicos ou tiazídicos aparentados, são úteis e frequentemente

utilizados em conjunto com bloqueadores do SRA. Os antagonistas do cálcio revelaram-se úteis, especialmente quando combinados com um bloqueador do SRA. Os beta-bloqueadores, embora possam potencialmente prejudicar a sensibilidade à insulina, são úteis para o controlo da pressão arterial em terapêutica de combinação, especialmente em doentes com DCC e insuficiência cardíaca.

6.6.1 Sumário das recomendações sobre estratégias de tratamento em doentes com diabetes

Estratégias de tratamento em doentes com diabetes

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Embora o início do tratamento anti-hipertensivo em doentes diabéticos cuja PAS é ≥ 160 mmHg seja obrigatório, é altamente recomendável iniciar o tratamento com medicamentos também quando a PAS for ≥ 140 mmHg.	I	A	275, 276 290-293
O objetivo da PAS <140 mmHg é recomendado em doentes com diabetes.	I	A	270,275, 276,295
Recomenda-se que a PAD alvo em doentes com diabetes seja <85 mm Hg.	I	A	290, 293
Todas as classes de agentes anti-hipertensivos são recomendadas e podem ser usadas em doentes com diabetes; os bloqueadores do SRA podem ser preferidos, especialmente na presença de microalbuminúria ou proteinúria.	I	A	394, 513
Recomenda-se que a escolha individual de medicamentos tenha em conta as co-morbilidades.	I	C	-
Não é recomendada e deve ser evitada a administração simultânea de dois bloqueadores do SRA em doentes com diabetes.	III	B	433

PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica; SRA, sistema renina-angiotensina.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferência(s) que suportam os níveis de evidência

6.7 Síndrome metabólica

A síndrome metabólica é definida de maneira variável, especialmente devido a diferentes definições da obesidade central, embora a chamada definição harmonizada tenha sido apresentada em 2009 [514]. Se a síndrome metabólica é um conceito clínico útil ou não, está a ser atualmente discutido, principalmente porque tem sido difícil provar se ela acrescenta algo ao poder preditivo dos fatores individuais [515, 516]. A PA normal alta e a hipertensão constituem componentes frequentes e possíveis da síndrome metabólica [517], embora a síndrome também possa ser diagnosticada na ausência de uma PA alta. Isto é consistente com a constatação de que a hipertensão, a PA normal alta e a hipertensão da bata branca são frequentemente associadas ao aumento da circunferência da cintura e à resistência à insulina. A co-existência da hipertensão com distúrbios metabólicos aumenta o risco global e a recomendação (Secção 4.2.3) para prescrever medicamentos anti-hipertensores (após um período adequado de mudanças de estilo de vida) a indivíduos com PA > 140/90 mmHg deve ser implementada com cuidado espe-



cial, em doentes hipertensos com distúrbios metabólicos. Não existe evidência disponível de que os medicamentos anti-hipertensores tenham um efeito benéfico sobre os eventos CV em indivíduos com síndrome metabólica com PA normal alta [277, 278]. Como a síndrome metabólica pode frequentemente ser considerada como um estado “pré-diabético”, agentes tais como os bloqueadores do SRA e antagonistas do cálcio são os preferidos, já que eles potencialmente melhoram ou, pelo menos, não pioram, a sensibilidade à insulina, enquanto que os beta-bloqueadores (com exceção dos beta-bloqueadores vasodilatadores) [407-409] e diuréticos devem ser considerados apenas como medicamentos adicionais, de preferência em doses baixas. Se são utilizados diuréticos, deve ser considerada a associação com um agente poupador de potássio [409], já que há evidências de que a hipocaliemia piora a intolerância à glicose [518]. Recomendam-se mudanças de estilo de vida, particularmente a perda de peso e o aumento da atividade física, para todos os indivíduos com síndrome metabólica. Isto irá melhorar não só a PA, mas também os componentes metabólicos da síndrome e retardar o aparecimento de diabetes [369, 519, 520].

6.7.1 Sumário das recomendações sobre estratégia de tratamento em doentes hipertensos com síndrome metabólica

Estratégias de tratamento em doentes hipertensos com síndrome metabólica

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Mudanças de estilo de vida, particularmente a perda de peso e exercício físico, devem ser recomendadas para todos os indivíduos com síndrome metabólica. Estas intervenções melhoram não só a PA, mas também os componentes da síndrome metabólica e atrasam o início da diabetes.	I	B	369, 519, 520
Como a síndrome metabólica pode ser considerada um estado “pré-diabético”, os agentes anti-hipertensivos que potencialmente melhoram ou pelo menos não agravam a sensibilidade à insulina, tais como os antagonistas do SRA e os antagonistas do cálcio, devem ser considerados como os medicamentos preferidos. Os beta-bloqueadores (com exceção dos beta-bloqueadores vasodilatadores) e os diuréticos devem ser considerados apenas como medicamentos adicionais, de preferência, em associação com um agente poupador de potássio.	IIa	C	-
Recomenda-se a prescrição de medicamentos anti-hipertensores com cuidado especial em doentes hipertensos com distúrbios metabólicos quando a PA é $\geq 140/90$ mmHg, após um período adequado de mudanças de estilo de vida, e para manter a PA $<140/90$ mmHg.	I	B	141
Os fármacos hipotensores não são recomendados em indivíduos com síndrome metabólica e PA normal alta.	III	A	277, 278

PA, pressão arterial; SRA, sistema renina-angiotensina.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferência(s) suportando níveis de evidência.

6.8 Apneia obstrutiva do sono

Este tema foi recentemente objeto de um documento de consenso da ESH e da *European Respiratory Society* [521]. A associação entre a apneia obstrutiva do sono e a hipertensão está bem documentada, especialmente no que diz respeito à hipertensão noturna.

A apneia obstrutiva do sono parece ser responsável por uma grande proporção de casos de aumento da PA ou ausência de redução da PA durante a noite. Embora poucos estudos prospetivos tenham ligado a apneia obstrutiva grave do sono a eventos CV fatais e não fatais e à mortalidade de qualquer causa, esta associação, parece ser mais forte, no que se refere à associação com o acidente vascular cerebral do que com a DCC e, ser mais fraca, no que se refere à apneia obstrutiva do sono de gravidade ligeira a moderada [521]. Se a monitorização CV e das variáveis respiratórias durante a noite de sono deve ser empregue sistematicamente em indivíduos com hipertensão resistente, está aberta à discussão, não tendo sido realizada nenhuma análise de custo-eficácia. Atualmente, estes métodos complexos devem ser precedidos de uma MAPA que documente anomalias da PA durante a noite ou por oximetria no decorrer da noite. Devido à relação entre obesidade e apneia obstrutiva do sono, a perda de peso e o exercício são comumente recomendadas, mas, infelizmente, não se encontram disponíveis estudos clínicos controlados em grande escala [521]. Uma terapêutica, utilizando pressão positiva respiratória contínua, constitui um procedimento bem-sucedido para reduzir a apneia obstrutiva do sono; no entanto, com base em quatro meta-análises disponíveis, o efeito prolongado da terapêutica contínua de pressão positiva, na PA ambulatória é muito pequeno (redução 1-2 mmHg) [522-525]. Isto pode ser devido à baixa adesão a este procedimento complexo ou a um limitado período de acompanhamento, mas um estudo recente com um acompanhamento de mais de 3 anos, não encontrou qualquer diferença na PA ou no uso de medicamentos entre os doentes com apneia do sono que continuaram, ou aqueles que desistiram da terapêutica de pressão positiva contínua respiratória [526]. No entanto, dois estudos prospetivos recentes reportaram que (i) indivíduos normotensos com apneia obstrutiva do sono foram referidos para um acompanhamento de mais de 12 anos e tiveram um aumento significativo do risco de desenvolver hipertensão [527] e (ii) o risco de hipertensão de novo foi menor nos indivíduos tratados com pressão respiratória positiva contínua [528], embora o benefício pareça restringido àqueles que têm sonolência diurna [527]. Em conclusão, apesar do potencial de impacto na saúde da apneia obstrutiva do sono, são muito poucos os estudos terapêuticos bem desenhados. As duas questões mais urgentes a serem investigadas são: se a apneia obstrutiva do sono realmente aumenta o risco CV relacionado com a hipertensão e se a correção terapêutica a longo prazo da apneia obstrutiva do sono leva a uma redução da PA e dos eventos CV [529].

6.9 Nefropatia diabética e não diabética

Em estudos observacionais, a relação entre a PA e a progressão da DRC e incidência de DRT é direta e progressiva [530]. Além disso,

na população masculina japonesa em geral, a PA normal alta foi associada ao aumento da prevalência de DRC [531]. Da mesma forma, numa meta-análise de estudos de intervenção em doentes com nefropatia não diabética, a progressão da DRC correlacionou-se com a PA alcançada, com uma progressão mais lenta observada em doentes com PAS tratada na faixa de 110-119 mmHg [532].

Infelizmente (ver Secção 4.3.4.3), estes dados observacionais não são suportados pelos resultados de três estudos em que doentes com DRC foram escolhidos aleatoriamente para uma PA baixa (<125-130 mmHg) ou mais elevada (<140 mmHg) [304-306]: não houve diferença na insuficiência renal ou morte entre os dois grupos, exceto no seguimento observacional de dois destes estudos, em que os grupos inicialmente escolhidos aleatoriamente para a PA mais baixa tiveram menos casos de insuficiência renal terminal ou morte, desde que a proteinúria estivesse presente [307, 308, 313]. Em doentes com doença renal diabética ou não diabética, a PAS deve ser reduzida para <140 mmHg e quando a proteinúria é evidente devem ser atingidos valores <130 mmHg, desde que as mudanças na TFGe sejam monitorizadas.

Em doentes com DRT em diálise, uma meta-análise recente, mostrou uma redução de eventos CV, morte CV e mortalidade por todas as causas, relacionada com a diminuição da PAS e da PAD [533]. No entanto, não há informações sobre os valores absolutos da PA obtidos e a redução da mortalidade foi observada apenas em doentes com insuficiência cardíaca. Assim, uma recomendação sobre a PA alvo precisa não pode ser fornecida.

A redução da proteinúria (microalbuminúria e proteinúria evidente) é amplamente considerada como um alvo terapêutico, uma vez que as análises observacionais de dados de estudos clínicos aleatorizados têm relatado que as mudanças na excreção urinária de proteínas preveem eventos adversos renais e CV [534-536]. Uma vez mais, há falta de evidências sólidas nos estudos que compararam eventos CV ou renais em grupos aleatorizados para reduções mais ou menos agressivas da proteinúria. Vários estudos clínicos aleatorizados indicaram claramente que o bloqueio do SRA é mais eficaz na redução da albuminúria do que o placebo ou outros agentes anti-hipertensores na nefropatia diabética, nefropatia não-diabética e doentes com DCV [513, 537], e também é eficaz na prevenção da microalbuminúria incidente [329, 538]. Nenhum destes estudos teve poder estatístico suficiente para avaliar os efeitos sobre os eventos CV.

Atingir os alvos da PA geralmente requer uma terapêutica combinada e os bloqueadores do SRA devem ser combinados com outros agentes anti-hipertensores. Um sub-análise do estudo ACCOMPLISH relatou que a associação de um inibidor da ECA com um antagonista do cálcio, em vez de um diurético tiazídico, é mais eficaz na prevenção da duplicação da creatinina sérica e da doença renal terminal, embora menos eficaz na prevenção da proteinúria [539]. Conforme relatado na Secção 6.6, a combinação de dois bloqueadores do SRA, embora potencialmente mais eficazes na redução da proteinúria, não é geralmente recomendada [433, 463]. Os antagonistas dos recetores mineralocorticóides não podem ser recomendados na DRC, especialmente em combinação com um bloqueador do SRA, por causa do

risco da excessiva redução da função renal e da hipercaliemia [540]. Os diuréticos de ansa devem substituir as tiazidas se a creatinina sérica for de 1,5 mg/dL ou a TFGe for <30 ml/min/1.73 m².

6.9.1 Sumário das recomendações sobre as estratégias terapêuticas em doentes hipertensos com nefropatia

Estratégias terapêuticas em doentes hipertensos com nefropatia

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
A diminuição da PAS <140 mmHg deve ser considerada.	IIa	B	303, 313
Quando a proteinúria evidente estiver presente, os valores da PAS <130 mmHg podem ser considerados, desde que as mudanças na TFGe sejam monitorizadas.	IIIb	B	307, 308, 313
Os bloqueadores do SRA são mais eficazes na redução da albuminúria do que outros agentes anti-hipertensivos e são indicados em doentes hipertensos, na presença de microalbuminúria ou proteinúria evidente.	I	A	513, 537
Atingir as metas da PA geralmente requer terapêutica de combinação e recomenda-se combinar bloqueadores do SRA com outros agentes anti-hipertensivos.	I	A	446
A combinação de dois bloqueadores do SRA, apesar de ser potencialmente mais eficaz na redução da proteinúria, não é recomendada.	III	A	331, 433, 463
Os antagonistas da aldosterona não podem ser recomendados na DRC, especialmente em combinação com um bloqueador do SRA, por causa do risco de excessiva redução da função renal e da hipercaliemia.	III	C	-

DRC, doença renal crónica; PA, pressão arterial; PAS, pressão arterial sistólica; SRA, sistema renina-angiotensina; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferência(s) que suporta os níveis de evidência.

6.9.2 Doença renal crónica em estágio 5D

A hipertensão arterial é um achado omnipresente em doentes em hemodiálise e tem implicações importantes para a sobrevivência. Recomendações detalhadas sobre como lidar com a PA elevada em doentes em hemodiálise estão disponíveis em *guidelines* emitidas por sociedades científicas de nefrologia e apenas algumas considerações gerais serão feitas aqui. Em primeiro lugar, a medição exata da pressão arterial é essencial para o tratamento de doentes em hemodiálise. No entanto, uma PA pré-hemodiálise pode não refletir a PA média experimentada pelo doente. Assim, a questão de como e onde as medições devem ser feitas é de particular importância, com clara evidência da superioridade da PA por auto-medição em casa sobre os valores da PA pré-hemodiálise. Em segundo lugar, a PA a ser alcançada pelo tratamento em doentes em hemodiálise não foi claramente estabelecida neste contexto. Uma dificuldade específica é a de que grandes alterações no balanço de sódio e da água tornam a PA particularmente variável e que o grau de redução da PA pode



depende da presença de complicações, tais como cardiomiopatia, mais do que estar relacionada com a toma de medicamentos. Em terceiro lugar, todos os medicamentos anti-hipertensivos, exceto os diuréticos, podem ser utilizados nos doentes em hemodiálise, com as doses determinadas pela instabilidade hemodinâmica e pela capacidade do medicamento ser dialisado. Medicamentos que interferem com ajustamentos homeostáticos relacionados com a depleção de volume (já severamente comprometida na insuficiência renal) devem ser evitados para minimizar a hipotensão durante a redução rápida e intensa do volume de sangue associado com as manobras dialíticas.

Os ECCA são raros em hemodiálise e devem ser incentivados. Uma diálise mais longa ou frequente pode resolver os problemas hemodinâmicos associados à restrição de sal e a diálises curtas [541].

6.10 Doença cerebrovascular

6.10.1 AVC agudo

O tratamento da PA durante a fase aguda do acidente vascular cerebral é uma questão de preocupação constante. Os resultados de um pequeno estudo chamado *Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post-Stroke* (CHHIPS) sugeriram um impacto benéfico pela administração de lisinopril ou atenolol em doentes com AVC agudo e PAS > 160 mmHg [542]. O mesmo foi o caso para o estudo *Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survival* (ACCESS) [543], que sugeriu benefícios do candesartan administrado durante 7 dias após o AVC agudo. Esta última hipótese foi devidamente testada no estudo *Angiotensin-Receptor Blocker Candesartan for Treatment of Acute Stroke* (SCAST), envolvendo mais de 2.000 doentes com AVC agudo [544]. O SCAST foi neutro para os eventos funcionais e parâmetros CV, incluindo o AVC recorrente, e não conseguiu identificar qualquer subgrupo com benefício significativo. Uma revisão recente dá-nos uma atualização útil nesta difícil área [545].

6.10.2 Acidente vascular cerebral prévio ou ataque isquémico transitório

As secções 4.2.6 e 4.3.4.2 mencionaram os dados de três grandes estudos clínicos aleatorizados controlados por placebo com tratamento anti-hipertensor em doentes com AVC ou AIT recentes (mas não agudos) [279, 296, 297], que forneceram evidências um pouco conflituosas. Não há evidências disponíveis de que o AVC recorrente seja prevenido ao iniciar a terapêutica quando a PA estiver na gama normal alta, nem há evidências em relação à redução da SBP <130 mmHg.

Como a prevenção do acidente vascular cerebral é o benefício mais consistente da terapêutica anti-hipertensora e foi observado em quase todos os grandes estudos clínicos aleatorizados, usando diferentes regimes medicamentosos, todos os regimes são aceitáveis para a prevenção do AVC, desde que a PA seja efetivamente reduzida [546]. Meta-análises e análises de meta-regressão sugerem que os antagonistas do cálcio podem ter uma eficácia um pouco maior na

prevenção do AVC [284, 395, 421], mas os dois estudos com sucesso na prevenção secundária do acidente vascular cerebral utilizaram um diurético ou um diurético em combinação com um inibidor da ECA [279, 296]. Efeitos protetores cerebro-vasculares maiores também foram relatados para os ARA contra uma variedade de outros medicamentos em estudos individuais e meta-análises [547, 548].

6.10.3 Disfunção cognitiva e lesões da substância branca

A importância da hipertensão na prevenção da demência vascular foi confirmada num estudo observacional recente, conduzido cuidadosamente no Japão [549], mas a evidência relacionada com os efeitos da redução da PA é escassa e confusa. Pouca informação foi adicionada por um sub-estudo de cognição do HYVET em octogenários hipertensos, por causa da inadequada duração do seguimento e uma meta-análise acompanhante mostrou um benefício muito limitado [550]. São necessários estudos, com alguma urgência, relacionados com a prevenção da disfunção cognitiva e com o retardar da demência, quando a disfunção cognitiva já se iniciou. Apesar das lesões da substância branca (hiperdensidades na RM) serem conhecidas por estarem associadas com aumento do risco de acidente vascular cerebral, declínio cognitivo e demência (ver Secção 3.7.5), quase não há informação disponível sobre se o tratamento anti-hipertensor pode modificar estas evoluções. Um pequeno sub-estudo do PROGRESS e um estudo observacional prospetivo recente sugerem que a prevenção das hiperdensidades da substância branca, pela redução da PA, é possível [551, 552], mas essa sugestão requer verificação num grande ECCA.

6.10.4 Sumário das recomendações sobre as estratégias terapêuticas em doentes hipertensos com doença cerebrovascular

Estratégias terapêuticas em doentes hipertensos com doença cerebrovascular

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Não é recomendado intervir com terapêutica de redução da PA durante a primeira semana após o acidente vascular cerebral agudo, independentemente do nível da PA, embora avaliação clínica deva ser usada em face de valores muito elevados da PAS.	III	B	544, 545
O tratamento anti-hipertensor é recomendado em doentes hipertensos com história de AVC ou AIT, mesmo quando a PAS inicial está na faixa de 140-159 mmHg.	I	B	280, 296
Em doentes hipertensos com história de AVC ou AIT, uma meta da PAS <140 mmHg deve ser considerada.	IIa	B	280, 296, 297
Em hipertensos idosos com AVC ou AIT anteriores, os valores da PAS de intervenção e o objetivo a atingir podem ser considerados um pouco mais elevados.	IIb	B	141, 265
Todos os regimes de medicamentos são recomendados para a prevenção do AVC, desde que a PA seja efetivamente reduzida.	I	A	284

AIT, ataque isquémico transitório; PA, pressão arterial; PAS, pressão arterial sistólica.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferência(s) suportando os níveis de evidência.

6.11 Doença cardíaca

6.11.1 Doença cardíaca coronária

Vários fatores de risco contribuem para a DCC, mas o nível da PA ao longo de uma gama larga e contínua é um dos fatores a considerar, com uma associação mais acentuada com uma PAS acima de 140 mmHg. O estudo *The Effect of Potentially Modifiable Risk Factors associated with Myocardial Infarction* em 52 países (INTERHEART) mostrou que cerca de 50% do risco atribuível de um enfarte numa população pode ser explicado pelos lípidos, com a hipertensão a relacionar-se com cerca de 25% [553]. Vários fatores de risco para DCC, particularmente a PAS e a PAD, estão fortemente relacionados com o IMC [554], uma descoberta enfatizando a urgência de travar a atual subida inexorável da obesidade na população em geral.

As secções 4.2.6 e 4.3.4.2 mencionam que os ECCA que abordam o tratamento anti-hipertensivo não fornecem evidências consistentes de que a PAS alvo deva ser <130 mmHg em doentes hipertensos com DCC evidente, nem há evidências consistentes de que o tratamento anti-hipertensor deva ser iniciado com a PA normal alta. Pelo contrário, um número de análises correlativas levanta a suspeita acerca da existência da relação de uma curva J entre a PA alcançada e os eventos CV, quando está incluída uma elevada percentagem de doentes com DCC [317, 318, 322, 323], e não é despropositado que, se uma curva em J existe, ela pode ocorrer particularmente em doentes com doença coronária obstrutiva. A recomendação para reduzir a PAS <140 mmHg é indiretamente reforçada por uma análise post-hoc do estudo *INternational VErApamil SR/T Trandolapril* (INVEST) (em que todos os doentes tinham doença arterial coronária), mostrando que a incidência de eventos estava inversamente relacionada com o controlo consistente da PAS (i.e. <140 mmHg) durante as visitas de seguimento [436].

Em relação aos medicamentos que possam ser melhores em doentes hipertensos, existe evidência para maiores benefícios dos beta-bloqueadores, após um enfarte do miocárdio recente [284], uma situação em que os inibidores da ECA também foram testados com sucesso [555, 556]. Mais tarde, todos os agentes anti-hipertensivos podem ser utilizados [284]. Os beta-bloqueadores e antagonistas do cálcio devem ser os preferidos, pelo menos por razões sintomáticas, em casos de angina.

6.11.2 Insuficiência cardíaca

A hipertensão arterial é o principal fator de risco atribuível para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, que atualmente é considerada uma complicação da hipertensão, quase tão frequente como o acidente vascular cerebral [557]. A prevenção da insuficiência cardíaca é o maior benefício associado com a utilização de medicamentos anti-hipertensores [395], inclusive em pessoas muito idosas [287]. Isto tem sido observado utilizando diuréticos, beta-bloqueadores, inibidores da ECA e ARA, com os antagonistas de cálcio a serem aparentemente menos eficazes em testes comparativos, pelo menos nos estudos em que substituíram os diuréticos

cos [395]. No ALLHAT [448], um inibidor da ECA mostrou ser menos eficaz do que um diurético, mas o desenho do estudo implicou a retirada do diurético inicial e o pequeno excesso de episódios iniciais de insuficiência cardíaca pode ter resultado desta retirada. Nos estudos *Prevention Regimen for Effectively Avoiding Secondary Strokes* (PROFESS) e *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease* (TRANSCEND) [297,558], um ARA não reduziu as hospitalizações por insuficiência cardíaca abaixo das que ocorreram no grupo placebo (em que o tratamento consistiu na utilização de agentes não-bloqueadores do SRA), e no ONTARGET [463] um ARA pareceu (não significativamente) menos eficaz do que um inibidor da ECA. Apesar da história de hipertensão ser comum em doentes com insuficiência cardíaca, a PA elevada pode desaparecer quando a insuficiência cardíaca por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo se desenvolve.

Nenhum ECCA foi realizado nestes doentes com a intenção específica de testar os efeitos de redução da PA (na maioria dos estudos com terapêutica anti-hipertensiva os doentes com insuficiência cardíaca têm sido geralmente excluídos). Nestes doentes a evidência a favor da administração de beta-bloqueadores, inibidores da ECA, ARA e antagonistas dos recetores mineralocorticóides, obtidas a partir dos estudos em que esses agentes tinham como objetivo corrigir o estímulo cardíaco exagerado exercido pelo sistema simpático e pelo SRA, em vez de diminuir a PA (e, de facto, em muitos destes estudos as modificações da PA não foram referidas) [411]. Numa meta-análise de 10 estudos observacionais prospetivos de doentes com insuficiência cardíaca, descobriu-se que a PAS elevada está associada a melhores resultados [559].

A hipertensão é mais comum em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção do VE preservada. No entanto, em estudos de objetivos, incluindo especificamente estes doentes, poucos tinham hipertensão não controlada, provavelmente porque tinham sido medicados à partida com muitos fármacos anti-hipertensivos. Num desses estudos, *Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function* (I-PRESERVE) [560], o bloqueador dos recetores da angiotensina, irbesartan, não conseguiu diminuir eventos CV em comparação com o placebo. Contudo, a terapêutica aleatorizada foi adicionada com o objetivo de otimizar a terapêutica anti-hipertensora já existente (incluindo 25% de inibidores ECA) e a PA inicial foi de apenas 136/76 mmHg, assim, reforçando a questão se a redução da PAS abaixo de 140 mmHg terá algum benefício adicional.

6.11.3 Fibrilhação auricular

A hipertensão arterial é a doença concomitante mais prevalente em doentes com fibrilhação auricular, tanto na Europa, como nos EUA [561]. Mesmo a PA normal alta está associada ao desenvolvimento de fibrilhação auricular [562], e a hipertensão é suscetível de ser um fator causal reversível [154]. As relações da hipertensão e da terapêutica anti-hipertensiva com a fibrilhação auricular foram



recentemente discutidas num artigo de opinião de um grupo de trabalho da ESH [563].

Doentes hipertensos com fibrilhação auricular devem ser avaliados em relação ao risco de tromboembolismo pelo score mencionado nas *Guidelines* recentes da ESC [561] e, a menos que existam contra-indicações, a maioria deles deve receber uma terapêutica anti-coagulante oral para prevenir o acidente vascular cerebral e outros eventos embólicos [564, 565]. A terapêutica atual é baseada em antagonistas da vitamina K, mas os medicamentos mais recentes, quer os inibidores diretos da trombina (dabigatran) ou os inibidores do fator Xa (rivaroxaban, apixaban) mostraram não ser inferiores e, por vezes até, superiores à varfarina [561, 563]. Eles são novos fármacos promissores neste campo terapêutico, embora o seu valor, fora dos ensaios clínicos, ainda esteja por demonstrar. Em doentes que recebem terapêutica anticoagulante, um bom controlo da PA tem a vantagem adicional da redução de eventos hemorrágicos [566]. A maioria dos doentes tem uma frequência ventricular elevada, quando em fibrilhação auricular [565]. Os beta-bloqueadores e os antagonistas do cálcio não-diidropiridínicos são, portanto, recomendados como os agentes anti-hipertensores em doentes com fibrilhação auricular e frequência ventricular elevada.

As consequências da fibrilhação auricular incluem aumentos da mortalidade, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e das hospitalizações em geral; por isso, a prevenção ou atraso do aparecimento de fibrilhação auricular de novo, é desejável [154]. As análises secundárias dos estudos em doentes com hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão descobriram que os ARA (losartan, valsartan) são melhores na prevenção da primeira ocorrência de fibrilhação auricular do que o beta-bloqueador (atenolol) ou a terapêutica com o antagonista do cálcio (amlodipina), de acordo com análises semelhantes em doentes com insuficiência cardíaca [567-571]. Este achado não foi confirmado em alguns dos estudos mais recentes, em doentes de alto risco com doença aterosclerótica estabelecida, tais como o PROFESS e o TRANSCEND [297, 558]; e o irbesartan não melhorou a sobrevivência no estudo *Auricular Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events* (ACTIVE I) em doentes com fibrilhação auricular estabelecida [572]. Os ARA não impediram recorrências da fibrilhação auricular paroxística ou persistente [estudos *Candesartan in the Prevention of Relapsing Auricular Fibrillation* (CAPRAF) [573], *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Auricular Fibrillation* (GISSI-AF) [574], *ANGioTensin II Antagonist In Paroxysmal Auricular Fibrillation* (ANTIPAF) [575]]. Dada a heterogeneidade dos dados disponíveis, tem sido sugerido que os efeitos benéficos dos ARA podem ser limitados à prevenção da fibrilhação auricular paroxística em doentes com hipertensão e doença cardíaca estrutural, tais como os com hipertrofia ou disfunção do VE ou de alto risco em geral, mas sem história de fibrilhação auricular [568, 576]. Em doentes com insuficiência cardíaca, os beta-bloqueadores e os antagonistas mineralocorticóides também podem prevenir a fibrilhação auricular [577, 578].

A sugestão é indiretamente apoiada pelos resultados de um banco de dados de clínica geral no Reino Unido, com cerca de 5 milhões de registos de doentes, relatando que os inibidores da ECA e os ARA foram associados a um menor risco de fibrilhação auricular, em comparação com os antagonistas do cálcio [579]. Isto tem sido demonstrado também para os beta-bloqueadores na insuficiência cardíaca. Assim, estes agentes podem ser considerados como os fármacos anti-hipertensores preferidos em doentes hipertensos com LOA cardíaca, para prevenir a incidência de fibrilhação auricular.

6.11.4 Hipertrofia ventricular esquerda

O documento de reavaliação da ESH de 2009 resumiu a evidência sobre o porquê da HVE, especialmente do tipo concêntrico, estar associada a um maior risco de DCV maior que 20% em 10 anos (ou seja, alto risco CV) [141]. Um certo número de pequenos estudos, mas em particular o estudo LIFE [330], relataram que a redução da HVE está intimamente relacionada com a redução da PA. Para reduções semelhantes da PA, ARA, inibidores da ECA e antagonistas do cálcio levaram à conclusão, em estudos comparativos aleatorizados, de que eram mais eficazes do que os beta-bloqueadores [580]. No estudo LIFE, que selecionou apenas os doentes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda, a redução terapêuticamente induzida da massa do VE foi significativamente associada à redução de eventos CV [261]. Este tópico é discutido na Secção 8.4.

6.11.5 Sumário das recomendações sobre as estratégias terapêuticas em doentes hipertensos com doença cardíaca

Veja “Estratégias terapêuticas em doentes hipertensos com doença cardíaca” na página 52.

6.12 Aterosclerose, arteriosclerose e doença arterial periférica

6.12.1 Aterosclerose carotídea

As *Guidelines* de 2007 da ESH/ESC concluíram que a progressão da aterosclerose carotídea pode ser atrasada reduzindo a PA [2], com a indicação de que os antagonistas do cálcio têm uma maior eficácia do que os diuréticos e os beta-bloqueadores [186], e os inibidores da ECA mais do que os diuréticos [581]. Existem muito poucos dados disponíveis sobre se os antagonistas do cálcio têm um maior efeito sobre a EIM da carótida do que os bloqueadores do SRA.

6.12.2 Aumento da rigidez arterial

Todos os medicamentos anti-hipertensores reduzem a rigidez arterial, uma vez que a redução da PA reduz a carga sobre os componentes rígidos da parede arterial, conduzindo a uma diminuição passiva da VOP. Uma meta-análise recente e análises de meta-regressão dos ECCA documentaram que os inibidores da ECA e os ARA reduzem a VOP [582, 583]. No entanto, devido à falta de ECCA de alta qualidade e com poderes de evidência apropria-

Estratégias terapêuticas em doentes hipertensos com doença cardíaca

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Em doentes hipertensos com doença coronária, deve ser considerada uma meta da PAS <140 mmHg.	IIa	B	141, 265
Em doentes hipertensos com enfarte do miocárdio recente são recomendados beta-bloqueadores. No caso de outra DCC, todos os outros agentes anti-hipertensores podem ser usados, mas os beta-bloqueadores e os antagonistas do cálcio devem ser preferidos, por razões sintomáticas (angina de peito).	I	A	284
Diuréticos, beta-bloqueadores, inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina e/ou antagonistas dos recetores dos mineralocorticóides são recomendados em doentes com insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda severa para reduzir a mortalidade e a hospitalização.	I	A	411
Em doentes com insuficiência cardíaca e FE preservada, não há nenhuma evidência de que a terapêutica anti-hipertensiva, por si só, ou qualquer droga em particular, seja benéfica. No entanto, nestes doentes, assim como em doentes com hipertensão e disfunção sistólica, devemos considerar baixar a PAS para cerca de 140 mmHg. O tratamento guiado pelo alívio dos sintomas (congestão com diuréticos, ritmo cardíaco elevado com beta-bloqueadores, etc) também deve ser considerado.	IIa	C	-
Inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina (e beta-bloqueadores e antagonistas dos recetores mineralocorticóides se coexistir insuficiência cardíaca) devem ser considerados como agentes anti-hipertensores em doentes com risco de fibrilhação auricular de novo ou recorrente.	IIa	C	-
Recomenda-se que todos os doentes com HVE recebam agentes anti-hipertensivos.	I	B	458
Em doentes com HVE, o início do tratamento com um dos agentes que demonstraram uma maior capacidade para fazer regressar a HVE devem ser considerados, por exemplo, inibidores da ECA, bloqueadores dos recetores da angiotensina e os antagonistas do cálcio.	IIa	B	580

DCC, doença cardíaca coronária; ECA, enzima conversora da angiotensina; FE, fração de ejeção; HVE, hipertrofia ventricular esquerda; PAS, pressão arterial sistólica; VE, ventrículo esquerdo.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferência(s) que suportam os níveis de evidência.

dos, não está claro se são superiores a outros agentes anti-hipertensores no seu efeito sobre a rigidez arterial. A capacidade dos bloqueadores do SRA para reduzir a rigidez arterial, tal como avaliado pela VOP parece ser independente da sua capacidade de reduzir

a PA [582-584]. No entanto, embora a combinação amlodipina-valsartan tenha diminuído a PAS central de uma forma mais eficaz do que a combinação amlodipina-atenolol, no estudo *Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure more Effectively than the Amlodipine-Atenolol Combination* (EXPLOR) ambas as combinações diminuíram a VOP em 0,95 m/s, sem diferenças significativas durante o estudo de 24 semanas de duração [399]. Além disso, num estudo aleatorizado na hipertensão ligeira a moderada, o vasodilatador beta-bloqueador nebilolol diminuiu a pressão de pulso central de uma maneira mais acentuada do que o beta-bloqueador não vasodilatador metoprolol, após 1 ano de tratamento, embora sem serem detetadas alterações significativas no índice de aumento ou na VOP carotídeo-femoral com qualquer um dos medicamentos [406]. Tem sido documentada uma melhoria da rigidez arterial com o tratamento a longo prazo [585]. Uma relação entre a redução da rigidez arterial e a redução da incidência de eventos CV foi relatada em apenas um estudo, num número limitado de doentes com doença renal avançada [586].

6.12.3 Doença arterial periférica

A análise observacional prospetiva do UKPDS mostra que as incidências de amputação e morte relacionada com a DAP em doentes com diabetes estão fortemente e inversamente associadas com a PAS alcançada com o tratamento [315, 587]. A escolha do agente anti-hipertensor é menos importante do que o controlo da pressão arterial atual em doentes com DAP [199]. Os inibidores da ECA mostraram ser benéficos numa análise de um subgrupo de mais de 4000 doentes com DAP envolvidos no estudo *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) [588], mas o braço recebendo o inibidor da ECA tinha uma PA inferior à do braço comparativo. Houve a preocupação de que o uso de beta-bloqueadores em doentes com DAP pudesse agravar os sintomas de claudicação. Duas meta-análises de estudos publicados em doentes com DAP, com isquémia ligeira a moderada dos membros, não confirmaram que a toma de beta-bloqueadores estivesse associada à exacerbação dos sintomas da DAP [589, 590].

A incidência de estenose da artéria renal aumenta em doentes com DAP. Assim, este diagnóstico deve ser tido em consideração quando for diagnosticada hipertensão resistente nestes doentes [587].

6.12.4 Sumário das recomendações sobre as estratégias terapêuticas em doentes hipertensos com aterosclerose, arteriosclerose e doença arterial periférica

Veja “Estratégias terapêuticas em doentes hipertensos com aterosclerose, arteriosclerose e doença arterial periférica” na página 53.

6.13 Disfunção sexual

A disfunção sexual é mais prevalente em doentes hipertensos que em normotensos, mas a maior parte das informações disponíveis dizem respeito a homens. A disfunção erétil é considerada um fator



Estratégias terapêuticas em doentes hipertensos com aterosclerose, arteriosclerose e doença arterial periférica

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Na presença de aterosclerose carotídea, deve ser considerada a prescrição de antagonistas do cálcio e inibidores da ECA, pois estes agentes têm mostrado uma maior eficácia em atrasar a progressão da aterosclerose do que os diuréticos e os betabloqueadores.	IIa	B	186, 581
Em doentes hipertensos com uma VOP acima de 10 m/s todos os fármacos anti-hipertensivos devem ser considerados, desde que a redução da PA <140/90 mmHg seja consistentemente alcançada.	IIa	B	138, 582, 586
A terapêutica anti-hipertensora é recomendada em doentes hipertensos com DAP para alcançar uma meta de <140/90 mmHg, por terem alto risco de ocorrência de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e morte cardiovascular.	I	A	284
Apesar de ser necessário um cuidadoso acompanhamento, os betabloqueadores podem ser considerados para o tratamento da hipertensão arterial, em doentes com DAP, uma vez que a sua utilização não parece estar associada à exacerbação dos sintomas da DAP.	IIb	A	589, 590

CV, cardiovascular; DAP, doença arterial periférica; ECA, enzima conversora de angiotensina; PA, pressão arterial; VOP, velocidade da onda de pulso.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferência(s) suportando os níveis de evidência.

de risco CV independente e um indicador de diagnóstico precoce para LOA assintomáticas ou clínicas [591]. Assim, uma história completa deve incluir a disfunção sexual. As modificações do estilo de vida podem melhorar a função erétil [592]. Comparados com medicamentos anti-hipertensores mais antigos, os agentes mais recentes (ARA, inibidores da ECA, antagonistas do cálcio e betabloqueadores vasodilatadores) têm efeitos neutros ou até mesmo benéficos na função erétil [593]. Os inibidores da 5-fosfodiesterase podem ser administrados com segurança em hipertensos, mesmo aqueles com regimes de medicação utilizando vários fármacos (com a possível exceção dos alfa-bloqueadores e na ausência de administração de nitratos) [594] e podem melhorar a adesão ao tratamento anti-hipertensor [595]. Estudos sobre os efeitos da hipertensão e da terapêutica anti-hipertensora sobre a disfunção sexual feminina estão ainda no início e devem ser incentivados [596].

6.14 Hipertensão resistente

A hipertensão é definida como resistente ao tratamento quando uma estratégia terapêutica que inclui medidas adequadas de estilo de vida, mais um diurético e dois outros fármacos anti-hipertensores que pertençam a classes diferentes, em doses adequadas (mas não necessariamente incluindo um antagonista dos recetores

mineralocorticóides), não consegue reduzir os valores da PAS e da PAD para <140 e 90 mmHg, respetivamente. Dependendo da população examinada e do rastreio com exames médicos, a prevalência da hipertensão resistente tem sido relatada, variando entre 5-30% da população hipertensa em geral, com valores inferiores a 10%, provavelmente representando a verdadeira prevalência. A hipertensão resistente está associada a um alto risco de eventos CV e renais [597-600].

A hipertensão resistente pode ser real ou apenas aparente ou falsa. Uma causa frequente da falsa hipertensão resistente é a incapacidade em aderir ao tratamento prescrito, um fenómeno notoriamente comum que é responsável pela fraca taxa de controlo da pressão arterial na população hipertensa em todo o mundo. A falta de controlo da pressão arterial pode, no entanto, também depender da (i) persistência de uma reação de alerta para o procedimento de medição da PA, com uma elevação da PA do consultório (embora não fora do consultório), (ii) utilização de pequenas braçadeiras em braços grandes, com a compressão inadequada do vaso sanguíneo e (iii) pseudo-hipertensão, isto é, rigidez arterial marcada (mais comum nos idosos, especialmente com artérias muito calcificadas), o que impede a oclusão da artéria braquial.

A verdadeira hipertensão resistente pode ser proveniente de: (i) fatores de estilo de vida, tais como a obesidade ou grandes ganhos de peso, o consumo excessivo de álcool (mesmo em forma de grandes excessos ocasionais) e alta ingestão de sódio, que podem opor-se ao efeito redutor da pressão arterial exercida pelos medicamentos anti-hipertensores via vaso-constricção sistémica, retenção de sódio e água e, para a obesidade, o efeito estimulante através do simpático levando a resistência à insulina e aumento dos níveis da insulina, (ii) ingestão crónica de vasopressores ou substâncias que causem retenção de sódio, (iii) apneia obstrutiva do sono (geralmente, mas nem sempre associada com a obesidade) [521], possivelmente devido a hipoxia noturna, estimulação dos quimiorreceptores e privação do sono que podem ter um efeito vaso-constritor duradouro, (iv) formas secundárias de hipertensão não detetadas e (v) LOA avançada e irreversível, em particular quando envolve a função renal ou conduz a um aumento acentuado na relação da dimensão parede-lúmen arteriolar ou a redução da distensibilidade das grandes artérias.

A abordagem diagnóstica correta para a hipertensão resistente requer informações detalhadas sobre a história do doente (incluindo as características do estilo de vida), exame físico minucioso e exames laboratoriais para detetar fatores de risco associados, LOA e as alterações do metabolismo da glicose, bem como de disfunção renal avançada – via retenção de sódio – que possa impedir o efeito dos medicamentos anti-hipertensores. A possibilidade de uma causa secundária de hipertensão arterial deve ser sempre considerada: o aldosteronismo primário pode ser mais frequente do que se acreditava anos atrás [601], e a estenose da artéria renal de natureza aterosclerótica tem demonstrado ser bastante comum em idosos. Finalmente, a MAPA deve ser realizada regularmente, não apenas

para excluir a falsa resistência, mas também para quantificar de uma maneira mais adequada a elevação da PA e o efeito subsequente das modificações do tratamento [598, 602].

Na prática clínica, a identificação da baixa adesão ao tratamento pode apresentar dificuldades especiais, porque (i) as informações fornecidas pelo doente podem ser enganadoras e (ii) os métodos para medir objetivamente a adesão ao tratamento têm pouca aplicabilidade na medicina do dia-a-dia. Um estilo de vida não saudável pode representar um indício, como pode a expressão de sentimentos negativos de um doente sobre medicamentos em geral. Em última análise, os médicos podem ter de considerar parar todos os medicamentos à data atual e reiniciar um regime de tratamento mais simples sob supervisão médica apertada. Esta abordagem também pode evitar o uso inútil de medicamentos ineficazes. Embora a hospitalização no que se refere à hipertensão seja considerada inadequada na maioria dos países europeus, alguns dias no hospital podem ser necessários, para verificar o efeito dos fármacos anti-hipertensores sobre a PA sob estrito controle.

Embora na hipertensão resistente se possa conseguir uma redução da PA se a dose de diurético for aumentada (ver abaixo), a maioria dos doentes nesta situação necessitam da administração de mais do que três fármacos. As análises de subgrupos em estudos de grande dimensão e estudos observacionais, têm fornecido evidências de que todas as classes de medicamentos com mecanismos de ação parcial ou totalmente diferentes daqueles referidos nos três esquemas terapêuticos existentes, podem reduzir a pressão arterial em pelo menos alguns indivíduos hipertensos resistentes [603]. Foi demonstrada uma boa resposta para a utilização de antagonistas dos recetores mineralocorticóides, ou seja, a espironolactona, mesmo em baixas doses (25-50 mg/dia) a eplerenona, o bloqueador alfa 1 doxazosina e um aumento adicional da dose de diurético [604-608], diurético de ansa substituindo tiazidas ou clortalidona, se a função renal estiver diminuída. Dado que o volume de sangue pode estar elevado na hipertensão refratária [609], o amiloride pode adicionar efeito ao de um diurético administrado anteriormente, tiazídico ou semelhante a tiazida, embora a sua utilização possa favorecer a hipercalemia e não estar indicado para doentes com redução acentuada da TFGe. A resposta da PA à espironolactona ou à eplerenona pode ser explicada pelos níveis elevados de aldosterona plasmática que frequentemente acompanham a hipertensão resistente, quer porque a secreção de aldosterona sofre um mecanismo de escape à redução precoce associada ao bloqueio do SRA [610], ou por causa do aldosteronismo primário não-detetado.

Diferentemente em relação a uma descrição anterior [611], não se provou que os antagonistas da endotelina reduzissem eficazmente a PA no consultório, na hipertensão resistente e, a sua utilização também tem sido associada a uma taxa considerável de efeitos secundários [612]. Novos medicamentos anti-hipertensores (doadores de óxido nítrico, antagonistas da vasopressina, inibidores da endopeptidase neutra, inibidores da aldosterona sintase, etc.) estão a passar por estádios iniciais de investigação [613]. Nenhuma outra nova abordagem

no que se refere ao tratamento medicamentoso dos doentes hipertensos resistentes está disponível atualmente.

6.14.1 Estimulação do barorreceptor carotídeo

Foi divulgado recentemente que a estimulação elétrica crónica dos nervos do seio carotídeo por meio de dispositivos implantados pode reduzir a PAS e a PAD em indivíduos hipertensos resistentes [614-616]. A redução foi bastante acentuada quando os valores iniciais da PA eram muito altos e o efeito incluía a avaliação por PA ambulatória e persistia até cerca de 53 meses [615]. No entanto, as observações a longo prazo, até agora, envolveram apenas um número restrito de doentes e, outros dados sobre um número maior de indivíduos com elevação da PA que não responda a vários tratamentos com medicamentos, são necessários para confirmar a eficácia persistente do procedimento. Embora apenas alguns efeitos colaterais remediáveis de natureza local (infecção, lesões dos nervos, dor na origem do nervo glossofaríngeo, etc.) tenham sido relatados até agora, também é necessário um banco de dados maior para estabelecer de forma conclusiva a sua segurança. Estão a ser testadas melhorias técnicas contínuas para reduzir os inconvenientes representados pela implantação cirúrgica dos dispositivos de estimulação, e para prolongar a duração da bateria que providencia a estimulação.

6.14.2 Desnervação renal

Está em crescimento uma abordagem terapêutica não medicamentosa, para a hipertensão resistente, que consiste na destruição bilateral dos nervos renais que viajam ao longo da artéria renal, por ablação com radiofrequência com recurso a cateteres de vários modelos, por via percutânea, inseridos pela artéria femoral [617-621]. O racional para a desnervação renal reside na importância da influência do simpático sobre a resistência vascular renal, a libertação da renina e a reabsorção do sódio, o aumento do tônus simpático para o rim e para outros órgãos, descrito em doentes hipertensos [622-624], e o efeito pressor das fibras aferentes renais, documentado em animais de experimentação [625, 626]. O procedimento tem mostrado induzir uma redução acentuada na PA do consultório, que se descobriu ser mantida após um ano, e num pequeno número de doentes dois a três anos após o procedimento de desnervação. Têm sido observadas reduções limitadas na MAPA e na AMPA, e na necessidade de anti-hipertensores [627], enquanto alguma evidência de benefícios adicionais, como a diminuição da rigidez arterial, a reversão da HVE e da disfunção diastólica, a proteção renal e a melhoria da tolerância à glicose, têm sido obtidas [628-630]. Exceto nos raros problemas relacionados com o procedimento da cateterização (hematoma local, disseção de vaso sanguíneo, etc.) não foram relatadas complicações *major* ou de deterioração da função renal.

Atualmente, o método da desnervação renal é promissor, mas precisa de dados adicionais de estudos de comparação a longo prazo, devidamente concebidos para estabelecer de forma conclusiva a



sua segurança e persistente eficácia *versus* os melhores tratamentos medicamentosos possíveis. Entender o que faz com que a desnervação renal seja eficaz ou ineficaz (características do doente ou falha na simpatectomia renal) também será importante para evitar o procedimento em indivíduos com pouca probabilidade de resposta favorável. A tomada de posição da ESH sobre a desnervação renal deve ser consultada para se obterem mais detalhes [631].

6.14.3 Outras abordagens invasivas

Estão em curso pesquisas nesta área e estão em estudo novos procedimentos invasivos. Exemplos disso são a criação de fistulas arteriovenosas e descompressão neurovascular através de intervenções neuro-cirúrgicas, em que se verificou uma redução da pressão arterial em alguns casos de hipertensão severa resistente (presumivelmente através da redução da hiperatividade simpática central) com, no entanto, uma atenuação dos efeitos após 2 anos [632]. Novos cateteres estão também disponíveis para encurtar o tempo do procedimento da ablação renal e para conseguir a desnervação renal por outros meios que não sejam os que utilizam a radiofrequência, de que são exemplo, os ultrassons. No geral, a desnervação renal e a estimulação dos barorreceptores da carótida deve ser restringida a doentes hipertensos resistentes em risco particularmente elevado, depois de se documentar completamente a ineficácia dos medicamentos anti-hipertensivos adicionais para atingir o controlo da PA. Em qualquer abordagem, será de fundamental importância determinar se as reduções da PA são acompanhadas por uma redução da incidência de eventos CV mórbidos e eventos fatais, dada a evidência recente dos estudos *FEVER* e *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) em que, em doentes sob tratamento medicamentoso com múltiplos fármacos, o risco CV (i) foi maior do que em doentes em monoterapia aleatorizada inicial e (ii) não diminuiu como resultado de uma descida da PA [633, 634]. Isso levanta a possibilidade da irreversibilidade do risco, que deve ser devidamente estudada.

6.14.4 Acompanhamento na hipertensão resistente

Os doentes com hipertensão resistente devem ser monitorizados de perto. A PA de consultório deve ser medida a intervalos frequentes e a PA ambulatória pelo menos uma vez por ano. Também podem ser consideradas medições frequentes da PA em casa e avaliações da estrutura dos órgãos e respetivas funções (particularmente do rim) instituídas numa base anual. Embora os antagonistas dos recetores dos mineralocorticóides em doses baixas, tenham sido associados a relativamente poucos efeitos colaterais, a sua utilização deve levar a uma avaliação frequente das concentrações da creatinina e do potássio no soro, pois estes doentes podem sofrer de forma aguda ou crónica de uma alteração da função renal, especialmente se houver terapêutica concomitante com um bloqueador do SRA. Até que mais evidências estejam disponíveis, sobre a eficácia e segurança a longo prazo da desnervação renal e da estimulação dos barorreceptores, a implementação destes procedimentos deve ser restringida a

operadores experientes e o diagnóstico e seguimento restringido a ser executado em centros de hipertensão [631].

6.14.5 Sumário das recomendações sobre as estratégias terapêuticas em doentes com hipertensão resistente

Estratégias terapêuticas em doentes com hipertensão resistente

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Em doentes hipertensos resistentes, recomenda-se que os médicos verifiquem se os medicamentos incluídos no regime de múltiplos medicamentos existente, têm algum efeito na redução da PA, e os retirem se o seu efeito estiver ausente ou seja mínimo.	I	C	-
Os antagonistas dos recetores mineralocorticóides, o amiloride, e a doxazosina, bloqueador alfa 1, devem ser considerados, se não existir qualquer contra-indicação.	IIa	B	604, 606, 607, 608
Em caso de ineficácia do tratamento medicamentoso, os procedimentos invasivos como a desnervação renal e a estimulação dos barorreceptores podem ser considerados.	IIb	C	-
Até que estejam disponíveis mais evidências sobre a eficácia a longo prazo e a segurança da desnervação renal e da estimulação dos barorreceptores, recomenda-se que estes procedimentos permaneçam nas mãos de operadores experientes e o diagnóstico e seguimento seja restringido a centros de hipertensão.	I	C	-
Recomenda-se que as abordagens invasivas sejam consideradas apenas nos doentes hipertensos verdadeiramente resistentes, com valores da PA de consultório ≥ 160 mmHg para a PAS ou ≥ 110 mmHg para a PAD e com elevação da PA confirmada pela MAPA.	I	C	-

MAPA, monitorização ambulatória da pressão arterial; PA, pressão arterial; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferência(s) que suportam os níveis de evidência.

6.15 Hipertensão maligna

A hipertensão maligna é uma emergência hipertensiva, definida clinicamente como a presença de PA muito elevada associada a LOA isquémica (retina, rim, coração ou cérebro). Embora a sua frequência seja muito baixa, o número absoluto de novos casos não mudou muito ao longo dos últimos 40 anos. A taxa de sobrevivência cinco anos após o diagnóstico de hipertensão maligna melhorou significativamente (era perto de zero há 50 anos), possivelmente como resultado de um diagnóstico mais precoce, metas de redução da pressão arterial mais baixas e disponibilidade de novas classes de agentes anti-hipertensivos [635]. As LOA podem regredir – pelo

menos parcialmente – com o tratamento [636], embora o prognóstico a longo prazo continue pobre, especialmente quando a função renal está severamente diminuída [637]. Devido à sua baixa incidência, não foi realizado nenhum bom estudo, controlado, com fármacos recentes. O tratamento atual baseia-se em agentes que possam ser administrados por infusão intravenosa e titulados, e assim podendo atuar rapidamente, embora gradualmente, a fim de se poder evitar uma hipotensão excessiva e mais LOA isquêmicas subsequentes. Labetalol, nitroprussiato de sódio, nicardipina, nitratos e furosemida estão entre os agentes mais administrados por via intravenosa, mas nestes doentes gravemente enfermos, o tratamento deve ser individualizado pelo médico. Quando os diuréticos são insuficientes para corrigir a retenção de volume, a ultrafiltração e a diálise temporária podem ajudar.

6.16 Emergências e urgências hipertensivas

Emergências hipertensivas são definidas como grandes elevações da PAS ou da PAD (>180 mmHg ou >120 mmHg, respectivamente) associadas com LOA iminentes ou progressivas, tais como as principais alterações neurológicas, encefalopatia hipertensiva, infarto cerebral, hemorragia intracraniana, insuficiência aguda do VE, edema pulmonar agudo, dissecação da aorta, insuficiência renal, ou eclâmpsia. Grandes elevações isoladas da PA, sem LOA agudas (urgência hipertensiva) – frequentemente associadas com a interrupção do tratamento ou a sua redução, bem como com a ansiedade – não devem ser consideradas uma emergência, mas devem ser tratadas com recurso à reinstituição ou intensificação da terapêutica medicamentosa e com o tratamento da ansiedade. Foram levantadas recentemente suspeitas sobre o possível efeito prejudicial dos valores máximos vs. valores predominantes da PA [435]. No entanto, isto requer mais informação e o excesso de tratamento deve ser evitado.

O tratamento das emergências hipertensivas depende do tipo de LOA associado e varia desde nenhuma diminuição, ou redução extremamente cautelosa, da PA no AVC agudo (veja a Secção 6.10), a redução da PA rápida e agressiva no edema pulmonar agudo ou na dissecação aórtica. Na maioria dos outros casos, sugere-se que os médicos induzam uma diminuição da PA rápida, mas parcial, visando uma redução da PA de <25% durante as primeiras horas, e procedam com cautela depois. Os medicamentos a serem utilizados, inicialmente por via intravenosa e posteriormente por via oral, são os recomendados para a hipertensão maligna (ver Secção 6.15). Todas as sugestões nesta área, exceto as referentes ao AVC agudo, são baseadas na experiência, devido à falta de quaisquer ensaios clínicos aleatorizados que comparem abaixamento agressivo *versus* redução conservadora da PA, e a decisão sobre como proceder deve ser individualizada.

6.17 Terapêutica perioperatória da hipertensão

A presença de hipertensão arterial é um dos motivos mais comuns para adiar cirurgias necessárias, mas é discutível se tal faz sentido

[638]. Estratificar o risco CV global do candidato a cirurgia pode ser mais importante [639]. Debate-se frequentemente a questão se a terapêutica anti-hipertensiva deve ser mantida imediatamente antes da cirurgia. A retirada súbita da clonidina ou dos beta-bloqueadores deve ser evitada por causa de potenciais retrocessos da PA ou da frequência cardíaca. Ambos os tipos de agentes podem manter-se durante a cirurgia e, quando os doentes são incapazes de tomar medicações orais, os beta-bloqueadores podem ser administrados por via parentérica e a clonidina por via transdérmica. Os diuréticos devem ser evitados no dia da cirurgia devido a potenciais interações adversas com a depleção de fluidos condicionada pela cirurgia. Os inibidores da ECA e os ARA também podem ser potenciados pela depleção de fluidos dependente da cirurgia e tem sido sugerido que não devem ser tomados no dia da cirurgia e reiniciados após a repleção de fluidos ter sido assegurada. Quando ocorre a elevação da PA após a cirurgia, esta é frequentemente causada pela ansiedade e pela dor após o despertar, e desaparece após o tratamento da ansiedade e da dor. Todas estas sugestões têm como base apenas a experiência (Classe IIb, Nível C).

6.18 Hipertensão renovascular

A estenose da artéria renal secundária à aterosclerose é relativamente frequente, especialmente na população idosa, mas raramente evolui para hipertensão ou insuficiência renal [640]. Ainda está em discussão se os doentes com hipertensão ou insuficiência renal beneficiam de intervenções: principalmente *stenting* percutâneo da artéria renal. Enquanto há informação convincente (apesar de não controlada) que favorece este procedimento em doentes mais jovens (principalmente do sexo feminino) com hipertensão não controlada por hiperplasia fibromuscular (82-100 % de sucesso, e reestenose em 10-11%) [641] (Classe IIa, Nível B), a questão é altamente controversa na hipertensão renovascular aterosclerótica. Dois estudos retrospectivos relataram melhorias (embora não na mortalidade) em doentes com estenose da artéria renal bilateral complicada por episódios recorrentes de insuficiência cardíaca aguda [642]. Em todas as outras situações com estenose da artéria renal, as incertezas continuam em relação ao benefício da angioplastia e implantação de *stent*, apesar de vários estudos controlados. Dois ECCA e 21 estudos de coorte publicados antes de 2007 não apresentam um padrão uniforme de benefício. O mais recente estudo *Angioplasty and STenting for Renal Artery Lesions* (ASTRAL), incluindo 806 doentes aleatorizados entre angioplastia e implante de *stent*, além da terapêutica médica *versus* a terapêutica médica por si só, não forneceram qualquer evidência de benefício clinicamente significativo na PA, função renal, ou eventos CV [643]. Embora não existam conclusões definitivas do ASTRAL, por causa de algumas limitações no seu desenho (doentes com uma forte indicação para intervenção foram excluídos da seleção aleatorizada) e falta de poder estatístico, a intervenção não é, atualmente, recomendada na estenose da artéria renal aterosclerótica, se a função renal se mantiver estável ao longo dos últimos 6-12 meses e se a hipertensão



puder ser controlada por um regime médico aceitável (Classe III, Nível B). Regimes médicos adequados podem incluir bloqueadores do SRA, exceto na estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria unilateral com evidência de importância funcional através de exames de ultrassonografia ou cintigrafia.

6.19 Aldosteronismo primário

No aldosteronismo primário unilateral documentado, causado por adenoma produtor de aldosterona ou hiperplasia adrenal unilateral, o tratamento de escolha é a adrenalectomia laparoscópica unilateral, enquanto que o tratamento com antagonistas dos recetores mineralocorticóides está indicado para doentes com doença adrenal bilateral (hiperplasia adrenal idiopática e adenoma bilateral). O aldosteronismo controlável com glucocorticóide é tratado com uma dose baixa de um glucocorticóide de longa ação, por exemplo, dexametasona.

O tratamento cirúrgico em doentes com aldosteronismo primário unilateral mostra uma melhoria na concentração do potássio sérico, no pós-operatório, em quase 100% dos doentes [644], quando o diagnóstico de – e indicação para – adrenalectomia são baseados numa amostragem venosa adrenal. A hipertensão é curada (definida como PA <140/90 mmHg, sem medicação anti-hipertensiva), em cerca de 50% (intervalo: 35-60%) dos doentes com aldosteronismo primário, após adrenalectomia unilateral. A cura é mais provável em doentes que não tenham mais do que um parente de primeiro grau com hipertensão, utilização pré-operatória de dois medicamentos anti-hipertensivos no máximo, idade mais jovem, menor duração da hipertensão e sem remodelagem vascular [645, 646].

Os antagonistas dos recetores mineralocorticóides (espirolactona, eplerenona) estão indicados em doentes com doença adrenal bilateral e em todos aqueles que, por diversas razões, não se submetem à cirurgia no aldosteronismo primário unilateral. A dose de início para a espirolactona deve ser 12,5-25 mg por dia, em dose única; a menor dose eficaz deve ser encontrada, titulando muito gradualmente, no sentido ascendente, para uma dose de 100 mg por dia ou mais. A incidência de ginecomastia com a espirolactona está relacionada com a dose, enquanto que a incidência exata de distúrbios menstruais em mulheres na pré-menopausa com espirolactona, é desconhecida. Uma pequena dose de um diurético tiazídico, triamtereno ou amiloride, pode ser adicionada para evitar uma dose maior de espirolactona, que possa provocar efeitos colaterais. A eplerenona é um antagonista mais recente e tem efeito seletivo sobre os recetores mineralocorticóides sem atividade agonista anti-androgénica e antiprogesterona, reduzindo assim a taxa de efeitos colaterais; tem 60% da potência antagonista da espirolactona. Devido à sua curta duração de ação, é necessária uma dosagem diária múltipla (com uma dose inicial de 25 mg duas vezes por dia). Num estudo recente de 16 semanas, duplamente cego, aleatorizado, comparando o efeito anti-hipertensivo da eplerenona (100-300 mg uma vez por dia) com a espirolactona (75-225 mg uma vez por dia), a espirolactona foi significativamente superior à eplerenona

na redução da PA no aldosteronismo primário [647].

7. TRATAMENTO DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS

7.1 Agentes para redução dos lípidos

Os doentes com hipertensão, e especialmente aqueles com diabetes tipo 2 ou síndrome metabólica, têm frequentemente dislipidemia aterogénica, caracterizada por níveis elevados de triglicéridos e de colesterol LDL com um colesterol HDL baixo [12, 13, 648]. O benefício em adicionar uma estatina ao tratamento anti-hipertensor foi bem estabelecido pelo estudo *Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm Anglo-Scandinavian* (ASCOT-LLA) [649], conforme resumido nas *Guidelines* de 2007 da ESH/ESC [2]. A falta de benefício estatisticamente significativo, no estudo ALLHAT, pode ser atribuída à redução insuficiente do colesterol total (11% no ALLHAT, em comparação com 20% no ASCOT) [650].

Análises adicionais dos dados do ASCOT mostraram que a adição de uma estatina a uma terapêutica anti-hipertensora de base com amlodipina pode reduzir a incidência dos eventos CV primários, ainda mais acentuada do que a adição de uma estatina à terapêutica de base com o atenolol [651]. O efeito benéfico da administração de estatinas em doentes sem eventos CV prévios [visando um valor de colesterol LDL <3,0 mmol/L; (115 mg/dL)] foi reforçado pelos resultados do estudo *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) [652], que demonstrou que a redução do colesterol LDL em 50% nos doentes com valores basais <3,4 mmol/L (130 mg/dL) mas com elevação da proteína C-reativa reduziu os eventos CV em 44%. Isto justifica o uso de estatinas em doentes hipertensos que têm um alto risco CV.

Conforme detalhado nas últimas *Guidelines* da ESC/EAS [653], quando DCC manifesta está presente, existem evidências claras de que as estatinas devem ser administradas para alcançar os níveis de colesterol LDL <1,8 mmol/L (70 mg/dL) [654]. Os efeitos benéficos da terapêutica com estatinas também têm sido demonstrados em doentes com acidente vascular cerebral prévio, com os alvos do colesterol LDL definitivamente inferiores a 3,5 mmol/L (135 mg/dL) [655]. Se estes doentes também beneficiam de um alvo <1,8 mmol/L (70 mg/dL) é um tópico aberto a futuras pesquisas. Este é o caso também dos doentes hipertensos com um risco CV baixo ou moderado, em que as evidências dos efeitos benéficos da administração de estatinas não são claras [656].

7.2 Terapêutica antiplaquetária

Na prevenção CV secundária, uma grande meta-análise publicada em 2009 mostrou que a administração de aspirina levou a uma redução absoluta nos eventos CV, muito maior do que o excesso absoluto de hemorragias *major* [657]. Na prevenção primária, no entanto, a relação entre benefício e prejuízo é diferente, porque a redução de eventos CV em valor absoluto é pequena e, apenas ligei-

ramente maior do que o excesso em valor absoluto das hemorragias *major*. Um equilíbrio mais favorável entre benefícios e prejuízos, resultantes da administração da aspirina, tem sido investigado em grupos especiais de doentes, no que se refere à prevenção primária. Até agora, os estudos sobre a diabetes não conseguiram estabelecer uma relação de benefício-prejuízo favorável, enquanto que um sub-estudo do estudo HOT, em que os doentes hipertensos foram classificados com base na TFG_e na altura da aleatorização, mostrou que a administração da aspirina esteve associada a uma tendência significativa de uma redução progressiva de eventos CV *major* e morte, quanto menores os valores de base da TFG_e. Esta redução foi particularmente acentuada em doentes hipertensos com TFG_e < 45 mL/min/1,73 m². Neste grupo de doentes, o risco de hemorragia foi modesto em comparação com o benefício CV [658]. A terapêutica com aspirina só deve ser administrada quando a PA estiver bem controlada.

Em conclusão, as recomendações prudentes das *Guidelines* de 2007 da ESH/ESC podem ser reconfirmadas [2]: a terapêutica antiplaquetária, particularmente a aspirina em baixa dose, deve ser prescrita a doentes hipertensos controlados com eventos CV prévios e considerada em doentes hipertensos com função renal reduzida ou com um alto risco CV. A Aspirina não é recomendada em doentes hipertensos de risco baixo a moderado em quem o benefício absoluto e o prejuízo são equivalentes. Devemos realçar que uma meta-análise recente mostrou menor incidência de cancro e mortalidade no braço com a aspirina (mas não com a varfarina) nos estudos de prevenção primária [659]. Se confirmada, esta ação adicional da aspirina pode levar a reconsiderar uma forma mais liberal da sua utilização. A baixa dose da aspirina na prevenção da pré-eclâmpsia é discutida na Secção 6.5.3.

7.3 Tratamento da hiperglicemia

O tratamento da hiperglicemia para a prevenção de complicações CV em doentes com diabetes tem sido avaliado em vários estudos. Para os doentes com diabetes tipo 1, o estudo *Diabetes Control and Complications* (DCCT) mostrou de forma convincente que a terapêutica insulínica intensiva era superior para a proteção vascular e para a redução de eventos, em comparação com o tratamento padrão [660, 661]. Na diabetes tipo 2, vários estudos de grande escala tiveram como objetivo investigar se um controlo glicémico mais apertado, com base em medicamentos por via oral e/ou insulina, é superior ao controlo menos apertado para a prevenção CV. No UKPDS, o controlo glicémico mais apertado conseguiu impedir complicações microvasculares, mas não macrovasculares [662], a não ser num subgrupo com obesidade tratado com metformina [663]. O alvo apropriado para um controlo glicémico foi explorado recentemente nos estudos ADVANCE [664], ACCORD [665] e *Veterans' Affairs Diabetes Trial* (VADT) [666], que aleatorizaram um dos braços dos estudos para HbA_{1c} com alvos muito baixos (<6,5 ou 6,0%). Nenhum destes estudos individualizados mostrou uma redução significativa do resultado composto

de eventos CV combinados, mas uma série de meta-análises posteriores têm demonstrado que o controlo glicémico mais intensivo é suscetível de reduzir os eventos não fatais coronários e o enfarte do miocárdio, bem como a nefropatia, mas não o acidente vascular cerebral ou todas as causas de mortalidade CV [667-669]. No entanto, especialmente no ACCORD, o alvo mais baixo para a HbA_{1c} foi associado a um excesso de episódios de hipoglicemia e a um aumento de todas as causas de mortalidade. Com base nesses dados, a *American Diabetology Association and the European Association for the Study of Diabetes* (EASD) [670] tomou, numa decisão conjunta, uma atitude prudente semelhante, recomendando que os médicos individualizem os alvos do tratamento e evitem o tratamento excessivo de doentes frágeis de alto risco, restringindo o controlo mais rigoroso da hiperglicemia a doentes jovens com diabetes de início recente, complicações vasculares *minor* e maior expectativa de vida (HbA_{1c} alvo < 7,0%), embora considerando a HbA_{1c} com menor rigor de 7,5-8,0 % ou até mais elevada, em doentes mais complicados e frágeis, particularmente doentes idosos com problemas cognitivos e uma capacidade limitada de autocuidado [670, 671]. As *Guidelines* da ESC/EASD para o tratamento da diabetes devem ser consultadas para mais detalhes [672].

7.4 Sumário das recomendações sobre o tratamento dos fatores de risco associados à hipertensão

Veja “Tratamento dos fatores de risco associados à hipertensão” na página 59.

8. SEGUIMENTO

8.1 Seguimento de doentes hipertensos

Após o início do tratamento anti-hipertensivo, é importante observar o doente a intervalos de 2 a 4 semanas para avaliar os efeitos sobre a PA e para avaliar possíveis efeitos secundários. Alguns medicamentos farão efeito ao fim de dias ou semanas, mas a continuação de uma resposta retardada pode ocorrer durante os primeiros 2 meses. Assim que o alvo é atingido, consultas intervaladas de alguns meses são razoáveis, e foi obtida evidência de que não existe nenhuma diferença entre o controle da PA com avaliações a intervalos de 3 e 6 meses [673]. Dependendo da organização local dos recursos de saúde, muitas das consultas posteriores podem ser realizadas por profissionais de saúde não médicos como, por exemplo, enfermeiros [674]. Para os doentes estáveis, a AMPA e a comunicação eletrónica com o médico (SMS, e-mail, redes sociais ou telecomunicação automatizada das leituras da PA em casa) também pode fornecer uma alternativa aceitável [675-677]. No entanto, é aconselhável avaliar os fatores de risco e as LOA assintomáticas pelo menos a cada dois anos.

8.2 Seguimento de indivíduos com pressão arterial normal alta e hipertensão da bata branca

Indivíduos com PA normal alta ou hipertensão da bata branca



Tratamento dos fatores de risco associados à hipertensão

Recomendações	Classe ^a	Nível ^b	Ref. ^c
Recomenda-se utilizar terapêutica com estatinas em doente hipertensos com risco CV moderado a elevado, tendo como alvo um valor de colesterol LDL <3,0 mmol/L (115 mg/dL).	I	A	649, 652
Quando há evidência de DCC, é recomendada a administração de terapêutica com estatinas para atingir os níveis de colesterol LDL <1,8 mmol/L (70 mg/dL).	I	A	654
A terapêutica antiplaquetária, em especial a aspirina em baixa dose, é recomendada em doentes hipertensos com eventos CV prévios.	I	A	657
A aspirina também deve ser considerada em doentes hipertensos com função renal diminuída ou com alto risco CV, desde que a PA esteja bem controlada.	IIa	B	658
A aspirina não é recomendada na prevenção CV em doentes hipertensos de risco baixo-moderado, nos quais benefício absoluto e prejuízo são equivalentes.	III	A	657
Em doentes hipertensos com diabetes, recomenda-se um alvo da HbA1c <7,0 % com o tratamento antidiabético.	I	B	670
Em doentes idosos mais frágeis com duração mais prolongada da diabetes, mais comorbidades e de alto risco, o tratamento com um alvo da HbA1c < 7,5-8,0 % deve ser considerado.	IIa	C	-

CV, cardiovascular; DCC, doença cardíaca coronária; HbA1c, hemoglobina glicada; PA, pressão arterial.

^aClasse de recomendação.

^bNível de evidência.

^cReferência(s) que suportam os níveis de evidência.

têm frequentemente fatores de risco adicionais, incluindo LOA assintomáticas, e têm mais hipóteses de desenvolver hipertensão de consultório ou sustentada, respetivamente [285, 351, 678-681] (ver Secção 3.1.3). Mesmo que não tratada, deve fazer-se agendamento para acompanhamento regular (pelo menos visitas anuais) para medir a PA no consultório e fora dele, bem como para verificar o perfil de risco CV. Visitas anuais regulares devem também servir o propósito de reforçar as recomendações de mudança de estilo de vida, que representam o tratamento adequado em muitos destes doentes.

8.3 Pressão arterial elevada em visitas de controlo

Os doentes e os médicos têm uma tendência para interpretar uma PA não controlada numa dada visita como sendo devido a fatores ocasionais e, portanto, minimizam o seu significado clínico. Isso deve ser evitado e o achado de uma pressão arterial elevada deve

sempre levar os médicos a procurar as causas, particularmente as mais comuns, como a baixa adesão ao regime de tratamento prescrito, a persistência de um efeito de bata branca, ou o consumo ocasional ou mais regular de medicamentos ou substâncias que aumentem a PA ou se oponham ao efeito anti-hipertensivo do tratamento (por exemplo, álcool, medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides). Isto pode exigir um questionário com tato, sem deixar de ser rigoroso, do doente (e seus/suas parentes), bem como medições repetidas da PA, para atenuar a resposta inicial de alerta aos procedimentos de medição da pressão arterial. Se o tratamento ineficaz for considerado como a razão para o controlo inadequado da PA, o regime de tratamento deve ser modificado sem demora, para evitar a inércia clínica – contribuição *major* para o fraco controlo da PA a nível mundial [682, 683]. Deve ser tida em consideração a evidência de que a variabilidade da PA visita a visita pode ser determinante no risco CV, independentemente dos níveis médios de pressão arterial obtidos durante o tratamento a longo prazo e que, portanto, a proteção CV pode ser maior em doentes com controlo da pressão arterial consistente durante as visitas.

8.4 Pesquisa contínua de lesões assintomáticas em órgãos

Vários estudos têm mostrado que a regressão das LOA assintomáticas, durante o tratamento, reflete a redução induzida pela terapêutica da morbilidade e dos eventos CV fatais, oferecendo assim informações valiosas sobre se os doentes estão mais ou menos eficazmente protegidos pelas estratégias de tratamento adotadas. Isto tem sido demonstrado para a regressão induzida pelo tratamento da HVE eletrocardiográfica (critérios de voltagem ou sobrecarga), a HVE ecocardiográfica e as medidas ecocardiográficas derivadas da HVE e do tamanho da aurícula esquerda [150, 151, 261, 684-686]. A menor incidência de eventos CV e a progressão mais lenta da doença renal também têm sido repetidamente associadas com a redução induzida pelo tratamento da excreção de proteínas urinárias em doentes diabéticos e não diabéticos [227, 262, 535, 536, 687, 688], mas, especialmente para a microalbuminúria, têm sido relatados resultados discordantes [329, 331]. Este também foi o caso de uma sub-análise recente do estudo ACCOMPLISH, em que a combinação de um inibidor da ECA e um antagonista do cálcio foi mais eficaz do que a combinação de um inibidor da ECA com um diurético em impedir a duplicação da creatinina sérica ou evolução para DRT, embora reduzindo a proteinúria de modo menos acentuado [539]. Uma análise recente do estudo ELSA, por outro lado, não conseguiu comprovar consistentemente um valor preditivo para a redução de eventos CV relacionado com a redução da EIM carotídea induzida pelo tratamento (possivelmente porque as alterações são mínimas e o seu impacto mascarado por grandes diferenças entre os indivíduos) [188]. Esta conclusão é apoiada por meta-análises [689-691], embora algumas delas tenham sido discutidas [692]. A evidência sobre o poder preditivo das alterações induzidas pelo tratamento em outras avaliações das LOA (TFGe,

VOP e ITB) é limitada ou inexistente. Em geral, parece razoável pesquisar, pelo menos, algumas LOA assintomáticas, não só para a estratificação inicial de risco CV, mas também durante o seguimento. A análise de custo-efetividade de quais os sinais de LOA que devem ser melhor avaliados no acompanhamento de doentes hipertensos, nunca foi feita. A avaliação das proteínas urinárias pode ser quantificada de forma fiável, numa amostra de urina da manhã e tem um baixo custo, grande disponibilidade e capacidade de mostrar um efeito induzido pelo tratamento ao fim de alguns meses. Para além disso, o baixo custo e ampla disponibilidade sugerem a repetição regular do eletrocardiograma, embora a deteção da mudança da HVE a ele devidas seja menos sensível. As mudanças induzidas pelo tratamento também são lentas nas medições ecocardiográficas da MVE, o que tem igualmente a desvantagem de menor disponibilidade, maior custo, tempo extra utilizado e necessidade de conhecimento adequado para uma avaliação precisa. A informação disponível sobre a avaliação das LOA durante o tratamento anti-hipertensivo encontra-se resumida na Fig. 5. Além disso, o seguimento deve incluir medições do perfil lipídico, glicemia, creati-

nina sérica e potássio sérico e, independentemente da sua maior ou menor capacidade para detetar com precisão e rapidez a regressão com o tratamento, todas as avaliações das LOA podem fornecer informações úteis sobre a progressão das anomalias dependentes da hipertensão, bem como no que se refere ao aparecimento de condições que necessitam de intervenções terapêuticas adicionais, tais como arritmias cardíacas, isquémia do miocárdio, placas estenóticas e insuficiência cardíaca.

8.5 Podem os medicamentos anti-hipertensivos ser reduzidos ou interrompidos?

Em alguns doentes, nos quais o tratamento é acompanhado por um controlo eficaz da PA por um período prolongado, pode ser possível reduzir o número e a dosagem dos medicamentos. Este pode ser o caso, se o controlo da PA for acompanhado por mudanças saudáveis do estilo de vida, tais como perda de peso, hábitos de exercício e uma dieta de baixo teor de gorduras e baixo teor de sal, o que corrige as influências pressoras ambientais. A redução da medicação deverá ser feita de forma gradual e o doente deve ser avaliado frequentemente, devido ao risco de reaparecimento da hipertensão.

9. MELHORIA NO CONTROLO DA PRESSÃO ARTERIAL NA HIPERTENSÃO

Apesar da evidência de que a hipertensão é um importante fator de risco cardiovascular e que as estratégias anti-hipertensoras reduzem substancialmente o risco, estudos realizados fora da Europa e em vários países europeus [16, 683] mostram consistentemente que (i) uma parte notável dos hipertensos desconhecem esta condição ou, se sabem, não se submetem a tratamento [693, 694], (ii) os níveis de pressão arterial alvo são raramente alcançados, independentemente do tratamento prescrito, quer os doentes sejam acompanhados por especialistas ou clínicos gerais [695, 696] (iii), a incapacidade de alcançar o controlo da PA está associada à persistência de um elevado risco CV, [697, 698] e (iv) a taxa de conhecimento da hipertensão e o controlo da PA está a melhorar lentamente ou mesmo nada – e este é o caso também na prevenção secundária [699, 700]. Porque, em estudos clínicos, o tratamento anti-hipertensor pode conseguir o controlo da PA na maioria dos doentes [701], esses dados refletem a grande diferença que existe entre o potencial de tratamento anti-hipertensor e a prática na vida real. Como consequência, a PA elevada, continua a ser uma das principais causas de morte e morbidade CV na Europa, tal como no resto do mundo [702]. Assim, existe uma forte necessidade de detetar e tratar mais doentes hipertensos, bem como melhorar a eficácia do tratamento utilizado.

No geral, foram identificadas três causas principais da baixa taxa de controlo da pressão arterial na vida real: (i) inércia do médico [703], (ii) baixa adesão do doente ao tratamento [704, 705] e (iii) deficiências dos sistemas de saúde no que se refere à abordagem das doenças crónicas. No entanto, o início tardio do tratamento quando

Marcador de lesão de órgãos	Sensibilidade das mudanças	Tempo até mudar	Valor prognóstico das mudanças
HVE/ECG	Baixo	Moderado (>6 meses)	Sim
HVE/eco	Moderado	Moderado (>6 meses)	Sim
HVE/ressonância magnética cardíaca	Alto	Moderado (>6 meses)	Sem dados
TFGe	Moderado	Muito lento (anos)	Sem dados
Excreção urinária das proteínas	Alto	Rápido (semanas-meses)	Moderado
Espessura da parede da carótida	Muito baixo	Lento (>12 meses)	Não
Velocidade da onda de pulso	Alto	Rápido (semanas-meses)	Dados limitados
Índice tornozelo-braço	Baixo	Sem dados	Sem dados

ECG = eletrocardiograma; eco = ecocardiograma; HVE = Hipertrofia ventricular esquerda; LOA = lesões de órgãos alvo; TFGe = taxa estimada de filtração glomerular.

FIGURA 5 Sensibilidade para detetar alterações induzidas pelo tratamento, tempo até mudar e valor prognóstico da mudança por meio de marcadores das LOA assintomáticas.



as LOA são irreversíveis ou dificilmente reversíveis também é provavelmente um fator importante [272]. A inércia do médico (ou seja, a falta de ação terapêutica quando a PA do doente não está controlada) é gerada por vários fatores: dúvidas sobre o risco representado pela PA elevada (especialmente em idosos), o medo de uma redução na perfusão de órgãos vitais quando a PA é reduzida (o fenómeno da curva J) e a preocupação com os efeitos secundários. Vários médicos mantêm também uma atitude cética em relação às recomendações por causa da sua multiplicidade e origem em diferentes fontes (sociedades científicas nacionais e internacionais, agências governamentais, hospitais locais, etc.), que apresentam as suas *guidelines*, por vezes, de forma inconsistente. As recomendações também são muitas vezes percebidas como pouco realistas, quando aplicadas ao ambiente onde os médicos operam [706].

A baixa adesão ao tratamento é uma causa ainda mais importante do mau controlo da pressão arterial, pois envolve um grande número de doentes, e a sua relação com a persistência de valores elevados da pressão arterial e o alto risco CV foi completamente documentada [704-710]. A não-adesão foi classificada em “descontinuadores” (doentes que abandonam o tratamento) e “maus utilizadores” [ou seja, aqueles que fazem o tratamento de forma irregular por causa de atrasos na toma do fármaco (s) ou que têm pequenas interrupções no que se refere à estratégia terapêutica prescrita]. Os descontinuadores representam um problema maior porque o seu comportamento é normalmente intencional e, uma vez interrompido o tratamento, torna-se mais difícil retomá-lo. Os maus utilizadores, no entanto, estão em maior risco de se tornarem descontinuadores e, assim, a sua identificação é importante.

A baixa adesão é extremamente comum no que se refere às modificações do estilo de vida, mas estende-se de modo importante à prescrição de medicamentos, para a qual se desenvolve muito rapidamente: após 6 meses, mais de um terço e, após 1 ano, cerca de metade dos doentes, pode parar o tratamento inicial; além disso, no seu dia-a-dia, 10% dos doentes esquece-se de tomar os seus medicamentos [704, 705]. Para a hipertensão (e outras doenças crónicas), investigar a adesão ao tratamento está agora facilitada pela existência de meios eletrónicos de medir a adesão e pela disponibilidade de bases de dados administrativas que fornecem informações para toda a população [709, 711].

Várias abordagens têm sido propostas para reduzir a inércia médica, o desconhecimento da hipertensão e a não-adesão ao tratamento. Programas de treino médico reduzem notavelmente a inércia, embora talvez com menos benefícios do que os esperados [712-714], e há um consenso de que, ter material informativo e simples, disponível na imprensa, consultório médico, farmácias, escolas e outros lugares públicos pode ter um efeito favorável sobre a informação e motivação das pessoas interessadas [715]. O ênfase deve ser colocado sobre a importância de medir e comunicar os valores da PA, mesmo em consultas não relacionados com a hipertensão ou problemas de natureza CV, a fim de agrupar informações sobre o estado da PA ao longo dos anos. A adesão ao tratamento também pode ser melhorada através da simplificação do tratamento [716]

e utilização da auto-medição da PA em casa [66]; pode ser obtido um efeito favorável adicional através do uso da telemetria para transmissão dos valores registados em casa [98, 99].

Os profissionais de saúde devem facilitar a implementação de recomendações como um meio de educar os médicos sobre os dados científicos recentes, em vez de as verem como um instrumento para conter custos. Devem igualmente promover uma abordagem multidisciplinar para a prevenção CV, o que pode significar que os médicos recebam a mesma mensagem de motivação com diferentes perspetivas.

A tentativa mais séria de um sistema de saúde para melhorar os contextos do diagnóstico e do tratamento da hipertensão arterial tem sido feita no Reino Unido, com base no princípio de pagamento por desempenho, ou seja, dar incentivos aos médicos para recompensar o diagnóstico e os cuidados apropriados em relação às doenças crónicas, incluindo a hipertensão. O impacto sobre a qualidade e os resultados dos cuidados para a hipertensão é incerto. Um relatório inicial mostrou que a implementação foi associada ao aumento da taxa de monitorização e controlo da pressão arterial entre os médicos de clínica geral [717], enquanto relatórios posteriores mostraram que a tendência não se manteve. Além disso, não se observaram alterações estatisticamente significativas na incidência cumulativa dos principais efeitos adversos relacionados com hipertensão ou a mortalidade, após a implementação da remuneração por desempenho, nos sub-grupos de doentes já tratados e recém-tratados [718, 719].

Uma lista das intervenções associadas com melhor adesão do doente ao tratamento é mostrada na Tabela 17.

TABELA 17. Métodos para melhorar a adesão às recomendações dos médicos

Nível do doente
Informações combinadas com estratégias motivacionais (ver Secção 5.1.6 sobre cessação do tabagismo).
Sessões de grupo
Auto-monitorização da pressão arterial.
Auto-gestão de sistemas simples de orientação para os doentes
Intervenções complexas. ^a
Nível de tratamento com fármacos
Simplificação do regime dos medicamentos
Embalagem lembrete.
Nível do sistema de saúde
Intensificação de cuidados (monitorização, acompanhamento telefónico, lembretes, visitas domiciliárias, telemonitorização da pressão arterial de casa, assistência social, conselhos e embalagens com a ajuda do computador).
Intervenções envolvendo diretamente os farmacêuticos.
Estratégias de reembolso para melhorar o envolvimento dos clínicos gerais na avaliação e tratamento da hipertensão.

^a Quase todas as intervenções que foram eficazes para cuidados de longa duração foram complexas, incluindo combinações dos cuidados de saúde mais convenientes, informações, lembretes, auto-monitorização, reforço, aconselhamento, terapia familiar, terapia psicológica, intervenção nas crises, manual de acompanhamento por telefone, cuidados de suporte, programas baseados em intervenções nas farmácias e locais de trabalho.

10. TRATAMENTO DA DOENÇA HIPERTENSIVA

Embora haja uma forte evidência de que o tratamento anti-hipertensor tem um efeito protetor (ver secção 4.1), é menos clara a evidência, em relação à organização e transposição para a comunidade dos cuidados a ter com os doentes hipertensos [720]. No entanto, parece haver pouca dúvida de que, para o tratamento eficaz da doença, é necessária uma abordagem multidisciplinar. Isto significa o envolvimento de uma variedade de profissionais de saúde [720-722]: o clínico geral, que deveria cuidar da maioria dos doentes hipertensos; médicos especialistas de diversas áreas, dependendo da natureza da hipertensão e da dificuldade representada pelo seu tratamento; enfermeiros treinados especificamente para acompanhar de perto o doente durante o seu tratamento para toda a vida; e farmacêuticos que ajudam no que se refere às prescrições dos médicos e muitas vezes têm de lidar diretamente com os problemas dos doentes e responder às suas perguntas. Num cenário ideal, todos os profissionais de saúde deveriam cooperar numa intervenção bem sucedida, para toda a vida, no combate à hipertensão. Numa revisão dos resultados de 13 estudos, a utilização de programas de tratamento da doença, resultou numa redução significativamente maior da PAS e da PAD, em comparação com os controlos. O resultado foi equivalente a um efeito adicional, de cerca de 5 mmHg e >4 mmHg sobre a PAS e PAD, respetivamente [723].

10.1 Abordagem da equipa no tratamento da doença

Existem grandes variações na organização dos sistemas de saúde em toda a Europa, mas, na maioria dos países, a hipertensão arterial é geralmente diagnosticada e tratada nos cuidados primários (ou seja, por médicos de clínica geral). Em alguns países, os especialistas com prática na avaliação destes doentes executam os exames mais complexos (ultrassons, etc.) e tratam dos casos mais difíceis, enquanto em outros países só os especialistas hospitalares e as unidades de hipertensão estão disponíveis para referência. Em alguns países, existem enfermeiros treinados para ajudarem os médicos na prescrição, consulta, encaminhamento e até mesmo internamento hospitalar de indivíduos com PA elevada. Na maioria dos países, no entanto, os enfermeiros têm pouca ou nenhuma partilha de funções com os médicos.

Estão disponíveis vários estudos para mostrar que os cuidados em equipa podem reduzir a PA em vários mmHg mais do que o tratamento padrão [724], com uma redução maior da PAS de cerca de 10 mmHg (valor médio) e uma taxa de controlo da pressão arterial aproximadamente 22% maior, numa meta-análise de 37 comparações entre os grupos baseados em cuidados de equipa e grupos de tratamento padrão [725]. Em comparação com o tratamento padrão, os cuidados em equipa têm sido eficazes se envolverem enfermeiros e/ou farmacêuticos, quer dentro de uma clínica ou na comunidade [724]. O efeito benéfico do envolvimento dos farmacêuticos e enfermeiros no tratamento da hipertensão foi obtido quando a tarefa envolveu a educação do doente, aconselhamento compor-

tamental e médico, avaliação da adesão ao tratamento, e, para os farmacêuticos, a interação com os médicos na área da terapêutica, baseada nas recomendações [724, 726, 727]. Numa revisão de 33 ensaios clínicos aleatorizados publicados entre 2005 e 2009, os alvos da PA foram mais frequentemente atingidos quando as interações incluíam um algoritmo de tratamento administrado passo a passo por enfermeiros, bem como o envolvimento do enfermeiro no acompanhamento do doente por telefone [726, 728, 729]. Claramente, as estratégias em equipa, oferecem um método potencial importante para a melhoria do tratamento anti-hipertensivo, em comparação com as estratégias que envolvem somente os médicos. Médicos, enfermeiros e farmacêuticos devem estar todos representados e os clínicos gerais devem interagir, quando necessário, com especialistas de diversas áreas, tais como internistas, cardiologistas, nefrologistas, endocrinologistas e nutricionistas. A contribuição dos enfermeiros pode ser particularmente importante para a implementação de mudanças de estilo de vida, para as quais a adesão a longo prazo é, notoriamente, extremamente baixa. Detalhes sobre como o trabalho em equipa para o controlo da hipertensão, pode ser organizado, estão disponíveis numa recente publicação dos Centros de Excelência da ESH [730].

10.2 Modo de prestação de cuidados

Os cuidados são normalmente prestados numa base de interação frente a frente, durante uma consulta no consultório no contexto dos cuidados primários, no consultório de um especialista, ou no hospital. Outros métodos para a prestação de cuidados estão, no entanto, disponíveis, tais como entrevistas telefónicas e telemedicina avançada (incluindo vídeo-conferências). Os contactos telefónicos são eficazes na mudança de comportamento do doente, com a vantagem potencial adicional que, em comparação com o contacto frente a frente [726] (i) um maior número de doentes pode ser envolvido, (ii) pouco ou nenhum tempo ou horas de trabalho são perdidos, e (iii) os contactos podem ser mais frequentes, com uma possibilidade maior de abordar as preocupações dos doentes em tempo útil, adaptando o tratamento à medida e, finalmente, melhorando a adesão. No entanto, é importante frisar que estes novos modelos de prestação de cuidados não representam uma alternativa às visitas no consultório, mas oferecem um complemento potencialmente útil para a estratégia de estabelecer uma boa relação, entre o doente e os profissionais de saúde.

10.3 O papel das tecnologias de informação e comunicação

Estudos que utilizam tecnologias de comunicação têm mostrado que existem muitas novas maneiras pelas quais as equipas de saúde podem comunicar com os doentes, com a vantagem teórica de adaptação atempada e eficaz aos planos de saúde. A tele-monitorização da PA em casa representa um exemplo apropriado: vários estudos têm demonstrado que a transmissão eletrónica da PA, ob-



tida por auto-medição, pode levar a uma melhor adesão ao regime de tratamento e a um controlo da pressão arterial mais eficaz [677, 728, 731, 732]. Outros exemplos incluem a utilização de telefones inteligentes, telemóveis, *Bluetooth*, mensagens de texto, registos de saúde eletrónicos pessoais e portais dos doentes, todos destinados a favorecer a auto-monitorização da eficácia do tratamento, a adesão à prescrição e a fornecer *feedback* aos profissionais de saúde. Deve notar-se, contudo, que nenhum dispositivo tem a eficácia comprovada num ECCA; assim a vantagem sobre as visitas médicas clássicas continua por estabelecer [723, 724, 731-734].

O impacto das tecnologias em geral, e de sistemas de apoio à decisão informatizada, em particular, sobre a gestão de risco do doente e a segurança da informação e comunicação, é analisado em detalhe no relatório do *e-Health for Safety* publicado pela Comissão Europeia em 2007 (review.epractice-en/en/library/302671). O relatório sustenta que esses sistemas podem (i) evitar erros médicos e eventos adversos, (ii) iniciar respostas rápidas a um evento, permitir o seu rastreio e fornecer *feedback* para aprendizagem, (iii) fornecer informações que podem facilitar as decisões de diagnóstico e terapêutica, e (iv) o envolvimento a favor do doente no processo de tomada de decisão, com vantagem para a co-operação e adesão [735].

Conectar os registos de saúde do doente com uma variedade de registos de saúde eletrónicos (de diferentes fornecedores, farmácias, laboratórios, hospitais ou seguradoras) pode favorecer o desenvolvimento de ferramentas à medida do doente individualizado, aumentando o seu envolvimento nos cuidados e prevenção das doenças e melhorando a ocorrência de eventos e a satisfação do doente. Outros desenvolvimentos consistem na incorporação de tecnologia computadorizada que pode ajudar no processo de tomada de decisão no tratamento da PA elevada.

11. LACUNAS DAS EVIDÊNCIAS E NECESSIDADE DE ESTUDOS FUTUROS

Com base na revisão das evidências disponíveis para as recomendações de 2013 sobre a hipertensão, é evidente que várias questões relacionadas com a terapêutica se encontram ainda em aberto e beneficiariam de uma investigação mais aprofundada:

1. Será que o tratamento medicamentoso anti-hipertensor deve ser dado a todos os doentes com hipertensão de grau 1, quando o risco CV é baixo a moderado?
2. Devem ser prescritos tratamentos com medicamentos anti-hipertensores a doentes idosos com PAS entre 140 e 160 mmHg?
3. Deve o tratamento medicamentoso ser administrado em indivíduos com hipertensão da bata branca? Pode haver diferenciação, neste contexto, dos doentes que necessitam ou não precisam de tratamento?
4. Será que o tratamento medicamentoso anti-hipertensor deve ser iniciado na faixa da PA normal alta e, em caso afirmativo, em quais doentes?
5. Quais são os valores ideais da PA de consultório (ou seja, os mais protetores e seguros) para os doentes alcançarem com o tratamento, em diferentes condições demográficas e clínicas?
6. Será que as estratégias de tratamento baseadas no controlo da PA fora do consultório fornecem uma vantagem (redução da morbilidade e mortalidade clínica, menos medicamentos, menos efeitos colaterais) sobre estratégias baseadas no controlo convencional da PA (consultório)?
7. Quais são os valores ótimos da PA (casa e ambulatório) a serem alcançados com o tratamento e será que os alvos devem ser maiores ou menores em hipertensos de alto risco?
8. Será que a PA central adiciona algo à previsão de eventos CV em doentes hipertensos não tratados e tratados?
9. Será que os procedimentos invasivos para o tratamento da hipertensão resistente se comparam favoravelmente com o melhor tratamento medicamentoso e oferecem controlo da pressão arterial a longo prazo e redução da morbilidade e de eventos fatais?
10. Será que as mudanças induzidas pelo tratamento em doentes com LOA assintomáticas preveem os eventos? Que medidas – ou combinações de medidas – são mais valiosas?
11. Será que as medidas de estilo de vida, conhecidas por reduzir a pressão arterial, são capazes de reduzir a morbilidade e mortalidade em doentes hipertensos?
12. Será que uma redução da variabilidade da PA de 24h, induzida pelo tratamento, adiciona algo à proteção CV pelo tratamento anti-hipertensivo?
13. Será que a redução da PA diminui substancialmente o risco CV na hipertensão resistente?

Enquanto que os ECCA permanecem o “padrão a seguir” para resolver questões terapêuticas, é igualmente claro que não será razoável esperar que todas estas questões possam ser realisticamente respondidas pelos ECCA num futuro previsível. A análise de algumas dessas questões, tais como a redução de eventos CV morbidos e fatais pelo tratamento de hipertensos grau 1 de baixo risco para DCV, ou a redução de eventos CV relacionada com as medidas de estilo de vida, exigiria a execução de estudos envolvendo muitos milhares de indivíduos, num prazo muito longo, podendo também levantar problemas éticos. Outras questões, como o benefício do tratamento medicamentoso para hipertensos da bata branca ou o poder preditivo adicional da PA central *versus* PA periférica, podem exigir grandes esforços experimentais para pequenos benefícios prospectivos. Parece razoável, pelo menos para os próximos anos, concentrarmo-nos em questões importantes dos ECCA – assim consideradas como mais facilmente acessíveis – tais como as metas da PA ideais a serem alcançadas pelo tratamento, os valores da PA que impliquem tratamento e que devam ser alcançados em indivíduos idosos hipertensos, a redução clínica da morbilidade e dos eventos fatais com novas abordagens para o tratamento da hipertensão resistente e, os possíveis benefícios do tratamento de

indivíduos de alto risco com PA normal alta. Outras questões importantes, como por exemplo o valor preditivo da PA fora do consultório e o que se relaciona com as LOA, podem ser abordadas de forma mais realista, adicionando essas medições ao desenho de alguns dos ECCA previstos num futuro próximo.

ANEXO 1

As seguintes entidades participaram no desenvolvimento deste documento:

ESH Scientific Council: Josep Redón (Presidente) (Espanha), Anna Dominiczak (RU), Krzysztof Narkiewicz (Polónia), Peter M. Nilsson (Suécia), Michel Burnier (Suíça), Margus Viigimaa (Estónia), Ettore Ambrosioni (Itália), Mark Caulfield (RU), Antonio Coca (Espanha), Michael Hecht Olsen (Dinamarca), Roland E. Schmieder (Alemanha), Costas Tsioufis (Grécia), Philippe van de Borne (Bélgica).

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): José Luis Zamorano (Presidente) (Espanha), Stephan Achenbach (Alemanha), Helmut Baumgartner (Alemanha), Jeroen J. Bax (Holanda), Hector Bueno (Espanha), Veronica Dean (França), Christi Deaton (RU), Cetin Erol (Turquia), Robert Fagard (Bélgica), Roberto Ferrari (Itália), David Hasdai (Israel), Arno W. Hoes (Holanda), Paulus Kirchhof (Alemanha/RU), Juhani Knuuti (Finlândia), Philippe Kolh (Bélgica), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Ales Linhart (República Checa), Petros Nihoyannopoulos (RU), Massimo F. Piepoli (Itália), Piotr Ponikowski (Polónia), Per Anton Sirnes (Noruega), Juan Luis Tamargo (Espanha), Michal Tendera (Polónia), Adam Torbicki (Polónia), William Wijns (Bélgica), Stephan Windecker (Suíça).

Revisores dos documentos: Denis L. Clement (Coordenador de revisão da ESH) (Bélgica), Antonio Coca (Coordenador de revisão da ESH) (Espanha), Thierry C. Gillebert (Coordenador de revisão da ESC) (Bélgica), Michal Tendera (Coordenador de revisão da ESC) (Polónia), Enrico Agabiti Rosei (Itália), Ettore Ambrosioni (Itália), Stefan D. Anker (Alemanha), Johann Bauersachs (Alemanha), Jana Brguljan Hitij (Eslovénia), Mark Caulfield (RU), Marc De Buyzere (Bélgica), Sabina De Geest (Suíça), Geneviève Anne Derumeaux (França), Serap Erdine (Turquia), Csaba Farsang (Hungria), Christian Funck-Brentano (França), Vjekoslav Gerc (Bósnia e Herzegovina), Giuseppe Germanò (Italy), Stephan Gielen (Germany), Herman Haller (Germany), Arno W. Hoes (Netherlands), Jens Jordan (Germany), Thomas Kahan (Sweden), Michel Komajda (France), Dragan Lovic (Serbia), Heiko Mahrhoth (Germany), Michael Hecht Olsen (Denmark), Jan Ostergren (Suécia), Gianfranco Parati (Itália), Joep Perk (Suécia), Jorge Polónia (Portugal), Bogdan A. Popescu (Roménia), Zeljko Reiner (Croácia), Lars Rydén (Suécia), Yuriy Sirenko (Ukraine), Alice Stanton (Ireland), Harry Struijker-Boudier (Netherlands), Costas Tsioufis (Greece), Philippe van de Borne (Belgium), Charalambos Vlachopoulos (Greece), Massimo Volpe (Italy), David A. Wood (UK).

Outras entidades: ESC Associations: Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Heart Rhythm Association (EHRA), ESC Working Groups: Hypertension and the Heart, Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, ESC Councils: Cardiovascular Primary Care, Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Cardiology Practice.

ANEXO 2

Filiações dos membros do grupo de trabalho

Giuseppe Mancina (Presidente)¹, Robert Fagard (Presidente)², Krzysztof Narkiewicz (Coordenador de Secção)³, Josep Redón (Coordenador de Secção)⁴, Alberto Zanchetti (Coordenador de Secção)⁵, Michael Böhm⁶, Thierry Christiaens⁷, Renata Cifkova⁸, Guy De Backer⁹, Anna Dominiczak¹⁰, Maurizio Galderisi¹¹, Diederick E. Grobbee¹², Tiny Jaarsma¹³, Paulus Kirchhof¹⁴, Sverre E. Kjeldsen¹⁵, Stéphane Laurent¹⁶, Athanasios J. Manolis¹⁷, Peter M. Nilsson¹⁸, Luis Miguel Ruilope¹⁹, Roland E. Schmieder²⁰, Per Anton Sirnes²¹, Peter Sleight²², Margus Viigimaa²³, Bernard Waerber²⁴, Faiez Zannad²⁵

¹Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Università Milano-Bicocca; IRCSS, Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italy; ²Hypertension and Cardiovascular Rehab. Unit, KU Leuven University, Leuven, Bélgica; ³Department of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Polónia; ⁴University of Valencia INCLIVA Research Institute and CIBERobn, Madrid; ⁵University of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Milão, Itália; ⁶Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Alemanha; ⁷General Practice and Family Healthcare, Ghent University, Ghent, Bélgica; ⁸Centre for Cardiovascular Prevention, Charles University Medical School I and Thomayer Hospital, Praga, Czech Republic Centre; ⁹Department of Public Health, University Hospital, Ghent, Bélgica; ¹⁰College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, RU; ¹¹Cardio-angiology with CCU, Department of Translational Medical Science, Federico II University Hospital, Nápoles, Itália; ¹²University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Netherlands; ¹³Department of Social- and Welfare Studies, Faculty of Health Sciences, University of Linköping, Linköping, Sweden; ¹⁴Centre for Cardiovascular Sciences, University of Birmingham and SWBH NHS Trust, Birmingham, RU and Department of Cardiovascular Medicine, University of Munster, Alemanha; ¹⁵Department of Cardiology, University of Oslo, Ullevaal Hospital, Oslo, Noruega; ¹⁶Department of Pharmacology and INSERM U970, European Hospital Georges Pompidou, Paris, França; ¹⁷Cardiology Department, Asklepeion General Hospital, Atenas, Grécia; ¹⁸Department of Clinical Sciences, Lund University, Scania University Hospital, Malmo, Suécia; ¹⁹Hypertension Unit, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Espanha; ²⁰Nephrology and Hypertension, University Hospital, Erlangen, Alemanha; ²¹Cardiology Practice,



Ostlandske Hjertesenter, Moss, Noruega; ²²Nuffield Department of Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, RU; ²³Heart Health Centre, North Estonia Medical Centre, Tallinn University of Technology, Tallinn, Estónia; ²⁴Physiopathologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suíça; ²⁵INSERM, Centre d'Investigation Clinique 9501 and U 1116, Université de Lorraine and CHU, Nancy, França.

Termo de responsabilidade

O conteúdo das *Guidelines* da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) e da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) foi publicado apenas para uso pessoal e educacional. Não é autorizado o seu uso comercial. Nenhuma parte das *Guidelines* da ESC pode ser traduzida ou reproduzida em qualquer forma sem permissão por escrito da ESH ou ESC. A permissão pode ser obtida mediante a apresentação de um pedido por escrito para a ESH ou ESC.

As *guidelines* da ESH/ESC representam as opiniões da ESH e ESC e foram elaboradas após uma consideração cuidadosa das evidências disponíveis na época em que foram escritas. Os profissionais de saúde são encorajados a levá-las em consideração no exercício do seu julgamento clínico. As *guidelines* não devem, no entanto, substituir a responsabilidade individual dos profissionais de saúde para tomar decisões apropriadas às circunstâncias de cada doente, nas consultas com o doente, e quando apropriado e necessário o tutor ou cuidador do doente. Também é da responsabilidade do profissional de saúde verificar as regras e regulamentos aplicáveis a medicamentos e dispositivos no momento da prescrição.

AGRADECIMENTOS

Com agradecimentos especiais à Sra. Clara Sincich e à Sra. Donatella Mihalic pelas suas contribuições.

REFERÊNCIAS

- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-1053.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105-1187.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
- Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:1129-1134.
- Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? *Kidney Int* 2010; 77:194-200.
- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003; 21:707-716.
- Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens* 2007; 20:338-341.
- Franklin SS, Gustin WIV, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Haemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:308-315.
- Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, et al., on behalf of the MORGAM Project. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MONICA, Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension* 2012; 60:1117-1123.
- Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30:1410-1415.
- Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure arterial rigidity risk of stroke. The Framingham study. *JAMA* 1981; 245:1225-1229.
- Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13:3S-10S.
- Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; 37:1256-1261.
- Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972; 52:570-583.
- Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:1719-1742.
- Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009; 27:963-975.
- Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, Chiolerio A, Paccaud F, Pecoud A, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the Co Laus study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16:66-72.
- Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Paten T study) in 2003. *J Hypertens* 2005; 23:1817-1823.
- Tugay Aytakin N, Pala K, Irgil E, Akis N, Aytakin H. Distribution of blood pressures in Gemlik District, north-west Turkey. *Health Soc Care Community* 2002; 10:394-401.
- Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, Vratsistas FA, Kirilas DE, Kontoyannis JT, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. *Am J Hypertens* 2006; 19:53-60.

21. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *J Hypertens* 2005; 23:1661–1666.
22. Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol* 2004; 33:1345–1352.
23. Sarafidis PA, Lasaridis A, Gousopoulos S, Zebekakis P, Nikolaidis P, Tziolas I, Papoulidou F. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees of factories of Northern Greece: the Naoussa study. *J Hum Hypertens* 2004; 18:623–629.
24. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, Toutouzias PK. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens* 2003; 21:1483–1489.
25. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, Leon-Munoz LM, Guallar-Castillon P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic targets in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension* 2012; 60:898–905.
26. Primatesta P, Poulter NR. Improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2003. *J Hypertens* 2006; 24:1187–1192.
27. Meisinger C, Heier M, Volzke H, Lowel H, Mitusch R, Hense HW, Ludemann J. Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. *J Hypertens* 2006; 24:293–299.
28. Agyemang C, Ujic-Voortman J, Uitenbroek D, Foets M, Droomers M. Prevalence and management of hypertension among Turkish, Moroccan and native Dutch ethnic groups in Amsterdam, the Netherlands: The Amsterdam Health Monitor Survey. *J Hypertens* 2006; 24:2169–2176.
29. Agyemang C, Bindraban N, Mairuhu G, Montfrans G, Koopmans R, Stronks K. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among Black Surinamese, South Asian Surinamese and White Dutch in Amsterdam, The Netherlands: the SUNSET study. *J Hypertens* 2005; 23:1971–1977.
30. Scheltens T, Bots ML, Numans ME, Grobbee DE, Hoes AW. Awareness, treatment and control of hypertension: the ‘rule of halves’ in an era of risk-based treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21:99–106.
31. Zdrojewski T, Szpakowski P, Bandosz P, Pajak A, Wiecek A, Krupa-Wojciechowska B, Wyrzykowski B. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J Hum Hypertens* 2004; 18:557–562.
32. Cifkova R, Skodova Z, Lanska V, Adamkova V, Novozamska E, Jozifova M, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Czech Republic. Results of two nationwide cross-sectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001, Czech Post-MONICA Study. *J Hum Hypertens* 2004; 18:571–579.
33. Scuteri A, Najjar SS, Orru M, Albai G, Strait J, Tarasov KV, et al. Age and gender-specific awareness, treatment and control of cardiovascular risk factors and subclinical vascular lesions in a founder population: the Sardi NIA Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19:532–541.
34. Kastarinen M, Antikainen R, Peltonen M, Laatikainen T, Baren-go NC, Jula A, et al. Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Finland during 1982–2007. *J Hypertens* 2009; 27:1552–1559.
35. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension* 2009; 53:480–486.
36. Erem C, Hacıhasanoglu A, Kocak M, Deger O, Topbas M. Prevalence of prehypertension and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study. *J Public Health (Oxf)* 2009; 31:47–58.
37. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Zito F, Krogh V, Siani A, Arnout J, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction: the impact of migration as a model of gene-environment interaction project. *J Hypertens* 2008; 26:2303–2311.
38. Cooper RS. Using public health indicators to measure the success of hypertension control. *Hypertension* 2007; 49:773–774.
39. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003; 289:2363–2369.
40. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S, et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011; 32:1424–1431.
41. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15:1300–1331.
42. D’Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743–753.
43. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of 10-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987–1003.
44. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007; 93:172–176.
45. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008; 336:1475–1482.
46. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105:310–315.
47. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-



- reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008; 118:2243–2251; 2244p following 2251.
48. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; 297:611–619.
 49. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for physicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1209–1227.
 50. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33:1635–1701.
 51. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010; 31:883–891.
 52. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012; 30:1928–1936.
 53. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Agabiti Rosei E, Catapano AL, Coppo R, et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012; 30:1056–1064.
 54. Guidelines Sub committee 1999. World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151–183.
 55. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983–1992.
 56. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001; 322:531–536.
 57. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:905–914.
 58. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J* 2010; 31:85–91.
 59. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night-time reverse dipping in elderly. *Hypertension* 2010; 56:56–61.
 60. Trauzzi S, Mutti E, Frattola A, Imholz B, Parati G, Mancia G. Reproducibility of noninvasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1991; 9:115–119.
 61. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension* 2010; 55:195–200.
 62. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 109:685–692.
 63. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33:44–52.
 64. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23:697–701.
 65. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al., on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; in press.
 66. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010; 24:779–785.
 67. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al., European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26:1505–1526.
 68. Mancia G, Omboni S, Parati G, Trauzzi S, Mutti E. Limited reproducibility of hourly blood pressure values obtained by ambulatory blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive drugs. *J Hypertens* 1992; 10:1531–1535.
 69. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-h average blood pressure. *Hypertension* 1983; 5:264–269.
 70. Stergiou GS, Kollias A, Destounis A, Tzamouranis D. Automated blood pressure measurement in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012; 30:2074–2082.
 71. Fagard R, Brguljan J, Thijs L, Staessen J. Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24 h pressure analysis. *J Hypertens* 1996; 14:557–563.
 72. Octavio JA, Contreras J, Amair P, Octavio B, Fabiano D, Moleiro F, et al. Time-weighted vs. conventional quantification of 24-h average systolic and diastolic ambulatory blood pressures. *J Hypertens* 2010; 28:459–464.
 73. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens* 1998; 16:733–738.

74. Stenhjem AE, Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press* 2004; 13:214–224.
75. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension* 2012; 60:512–517.
76. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, *et al.* Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107:1401–1406.
77. Head GA, Chatzivlastou K, Lukoshkova EV, Jennings GL, Reid CM. A novel measure of the power of the morning blood pressure surge from ambulatory blood pressure recordings. *Am J Hypertens* 2010; 23:1074–1081.
78. White WB. Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1991; 9 (Suppl 8):S39–S41.
79. Li Y, Wang JG, Dolan E, Gao PJ, Guo HF, Nawrot T, *et al.* Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2006; 47:359–364.
80. Parati G, Schillaci G. What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? *J Hypertens* 2012; 30:472–476.
81. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G, *et al.* Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension* 2012; 60:34–42.
82. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008; 26:1919–1927.
83. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012; 30:1289–1299.
84. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, *et al.* Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282:539–546.
85. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, *et al.*, Office vs. Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:2407–2415.
86. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, *et al.* Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46:156–161.
87. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111:1777–1783.
88. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26:1290–1299.
89. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, *et al.* Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370:1219–1229.
90. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; 51:55–61.
91. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008; 13:325–332.
92. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, *et al.* Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011; 171:1090–1098.
93. de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens* 2012; 30:713–719.
94. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension* 2011; 57:3–10.
95. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 23:645–653.
96. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, *et al.* Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49:1265–1270.
97. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshide S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38:852–857.
98. Parati G, Omboni S. Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: an update. *Blood Press Monit* 2010; 15:285–295.
99. Stergiou GS, Nasothimiou EG. Hypertension: Does home telemonitoring improve hypertension management? *Nature Rev Nephrol* 2011; 7:493–495.
100. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, *et al.* Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 2008; 52:1045–1050.
101. Stergiou GS, Bliziotis IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. *Am J Hypertens* 2011; 24:123–134.
102. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension* 2010; 55:1301–1303.



103. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012; 30:449–456.
104. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005; 19:801–807.
105. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47:846–853.
106. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; 2:695–698.
107. Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white-coat effect. *Hypertension* 1998; 31:1185–1189.
108. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens* 1996; 14:1049–1052.
109. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25:2193–2198.
110. Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK, Atkins N, Baumgart P, De Cort P, et al. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *J Hypertens Suppl* 1994; 12:S1–12.
111. Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P, et al. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 2004; 9:307–309.
112. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens* 2011; 24:52–58.
113. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Boggia J, Kikuya M, et al. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertension* 2012; 59:564–571.
114. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001; 104:1385–1392.
115. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G, Sega R. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:1672–1678.
116. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension* 2009; 54:226–232.
117. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008; 26:1715–1725.
118. Ogedegbe G, Agyemang C, Ravenell JE. Masked hypertension: evidence of the need to treat. *Current Hypertens Rep* 2010; 12:349–355.
119. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005; 45:493–498.
120. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Battle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347:797–805.
121. Wijkman M, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension: a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:1258–1264.
122. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ* 2011; 342:d3621.
123. Fagard R, Grassi G. Blood pressure response to acute physical and mental stress. In: Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE, editors. *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*. London, UK: Informa Healthcare; 2008. pp. 184–189.
124. Le VV, Mitiku T, Sungar G, Myers J, Froelicher V. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51:135–160.
125. Smith RG, Rubin SA, Ellestad MH. Exercise hypertension: an adverse prognosis? *J Am Soc Hypert* 2009; 3:366–373.
126. Huot M, Arsenaault BJ, Gaudreault V, Poirier P, Perusse L, Tremblay A, et al. Insulin resistance low cardiorespiratory fitness increased exercise blood pressure: contribution of abdominal obesity. *Hypertension* 2011; 58:1036–1042.
127. Sung J, Choi SH, Choi YH, Kim DK, Park WH. The relationship between arterial stiffness and increase in blood pressure during exercise in normotensive persons. *J Hypertens* 2012; 30:587–591.
128. Holmqvist L, Mortensen L, Kanckos C, Ljungman C, Mehlig K, Manhem K. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. *J Hum Hypertens* 2012; 26:691–695.
129. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive haemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension* 1996; 28:31–36.
130. Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens* 2001; 19:1343–1348.
131. Sharman JE, Hare JL, Thomas S, Davies JE, Leano R, Jenkins C, Marwick TH. Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. *Am J Hypertens* 2011; 24:898–903.
132. Hedberg P, Ohrvik J, Lonnberg I, Nilsson G. Augmented blood pressure response to exercise is associated with improved long-term survival in older people. *Heart* 2009; 95:1072–1078.

133. Gupta MP, Polena S, Coplan N, Panagopoulos G, Dhingra C, Myers J, Froelicher V. Prognostic significance of systolic blood pressure increases in men during exercise stress testing. *Am J Cardiol* 2007; 100:1609–1613.
134. Corra U, Giordano A, Mezzani A, Gnemmi M, Pistono M, Carruso R, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in heart failure due to systolic left ventricular dysfunction: a validation study of the European Society of Cardiology Guidelines and Recommendations (2008) and further developments. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19:32–40.
135. Carroll D, Phillips AC, Der G, Hunt K, Benzeval M. Blood pressure reactions to acute mental stress and future blood pressure status: data from the 12-year follow-up of the West of Scotland Study. *Psychosom Med* 2011; 73:737–742.
136. Chida Y, Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. *Hypertension* 2010; 55:1026–1032.
137. Nichols WW, O'Rourke MF. *McDonald's blood flow in arteries: Theoretical, experimental and clinical principles*, Fifth Edition Oxford: Oxford University Press; 2005; p. 624.
138. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588–2605.
139. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39:735–738.
140. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31:1865–1871.
141. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27:2121–2158.
142. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 2013; 31:649–654.
143. Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chronic Dis* 1986; 39:809–821.
144. Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP Jr, Armstrong MA, Klatsky AL. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use and parental history of hypertension. *Prev Med* 1988; 17:387–402.
145. Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension* 2001; 37:350–356.
146. Fagard R, Brguljan J, Staessen J, Thijs L, Derom C, Thomis M, Vlietinck R. Heritability of conventional and ambulatory blood pressures. A study in twins. *Hypertension* 1995; 26:919–924.
147. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104:545–556.
148. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011; 478:103–109.
149. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90:1786–1793.
150. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292:2343–2349.
151. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, et al. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2004; 44:459–464.
152. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Circulation* 2009; 119:1883–1891.
153. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009; 30:2969–2977c.
154. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost* 2011; 106:1012–1019.
155. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63:1391–1398.
156. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561–1566.
157. Tsioufis C, Kokkinos P, Macmanus C, Thomopoulos C, Faselis C, Doumas M, et al. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk. *J Hypertens* 2010; 28:2299–2308.
158. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20:1307–1314.
159. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7:79–108.
160. Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, Kronmal RA, Raja MW, De Bacquer D, et al. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity and prognostic performance. *Hypertension* 2010; 56:91–98.
161. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, car-



- diovascular outcomes and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5:837–848.
162. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345–352.
 163. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, *et al.* Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:871–878.
 164. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Pàini A, Viola S, *et al.* Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43:731–738.
 165. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:317–327.
 166. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1042–1048.
 167. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, *et al.* Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation* 2002; 105:1928–1933.
 168. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:165–193.
 169. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194–202.
 170. De Sutter J, De Backer J, Van de Veire N, Velghe A, De Buyzere M, Gillebert TC. Effects of age, gender and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E0) and the ratio of transmitral early peak velocity to E0 (E/E0). *Am J Cardiol* 2005; 95:1020–1023.
 171. Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, Francis DP, Hughes AD, Stanton AV, *et al.* Tissue Doppler E/E0 ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT sub-study. *Eur Heart J* 2010; 31:747–752.
 172. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TS. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2357–2363.
 173. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, *et al.* Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12:167–205.
 174. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, *et al.* Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:1190–1198.
 175. Codella NC, Lee HY, Fieno DS, Chen DW, Hurtado-Rua S, Kochar M, *et al.* Improved left ventricular mass quantification with partial voxel interpolation: in vivo and necropsy validation of a novel cardiac MRI segmentation algorithm. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5:137–146.
 176. Parsai C, O'Hanlon R, Prasad SK, Mohiaddin RH. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in nonischaemic cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14:54.
 177. Picano E, Palinkas A, Amyot R. Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19:1177–1183.
 178. Chin D, Battistoni A, Tocci G, Passerini J, Parati G, Volpe M. Noninvasive diagnostic testing for coronary artery disease in the hypertensive patient: potential advantages of a risk estimation-based algorithm. *Am J Hypertens* 2012; 25:1226–1235.
 179. Schulman DS, Francis CK, Black HR, Wackers FJ. Thallium-201 stress imaging in hypertensive patients. *Hypertension* 1987; 10:16–21.
 180. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, *et al.* Stress Echocardiography Expert Consensus Statement: Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009; 30:278–289.
 181. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet* 2012; 379:453–460.
 182. Cortigiani L, Rigo F, Galderisi M, Gherardi S, Bovenzi F, Picano E, Sicari R. Diagnostic and prognostic value of Doppler echocardiographic coronary flow reserve in the left anterior descending artery in hypertensive and normotensive patients [corrected]. *Heart* 2011; 97:1758–1765.
 183. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432–1437.
 184. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:14–22.
 185. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, *et al.* Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1600–1607.
 186. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, *et al.* Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;

- 106:2422–2427.
187. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencio P, Desvarieux M, *et al.* Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18:346–349.
 188. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, *et al.* Baseline values but nontreatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation* 2009; 120:1084–1090.
 189. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012; 98:177–184.
 190. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107:2864–2869.
 191. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, *et al.* Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30:445–448.
 192. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, *et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236–1241.
 193. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1318–1327.
 194. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39:10–15.
 195. Mattace-Raso FU, vander Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, *et al.* Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113:657–663.
 196. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, *et al.* Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121:505–511.
 197. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, *et al.* The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006; 166:529–535.
 198. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, *et al.* Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:197–208.
 199. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 50:238–263.
 200. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:921–930.
 201. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002; 106:3037–3043.
 202. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, *et al.* Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003; 108:2230–2235.
 203. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, *et al.* 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010; 122:e584–e636.
 204. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambucetti G, Schuijf JD, *et al.* Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32:1986–1993.
 205. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005; 111:363–368.
 206. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 2):S314–321.
 207. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473–2483.
 208. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:84–93.
 209. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JM, Jafar JH, Jee SH, *et al.* Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307:1941–1951.
 210. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, *et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67:2089–2100.
 211. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, *et al.* Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945–1953.
 212. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, *et al.* Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006; 145:237–246.
 213. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56:2214–2219.
 214. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335:1682–1683.



215. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:962–967.
216. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20:353–355.
217. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35:898–903.
218. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, *et al.* Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164:2459–2464.
219. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154–2169.
220. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, *et al.* Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421–426.
221. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, *et al.* Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139:901–906.
222. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, *et al.* Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:617–624.
223. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1325–1333.
224. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004; 43 (Suppl 1):S16–S33.
225. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, *et al.* Lowgrade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112:969–975.
226. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, *et al.* Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777–1782.
227. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, *et al.* Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1813–1821.
228. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, *et al.* Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:2073–2081.
229. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kollock R, *et al.* Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19:1149–1159.
230. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:218–225.
231. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, *et al.* Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2213–2222.
232. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004; 22:1635–1639.
233. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, *et al.* Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144:172–180.
234. Breslin DJ, Gifford RW Jr, Fairbairn JF 2nd, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1966; 195:335–338.
235. Frant R, Groen J. Prognosis of vascular hypertension; a 9 year followup study of 418 cases. *Arch Intern Med (Chic)* 1950; 85:727–750.
236. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 351:2310–2317.
237. Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Okubo Y, Gunji J, *et al.* Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2011; 124:2502–2511.
238. Mollentze WF, Stulting AA, Steyn AF. Ophthalmoscopy vs. nonmydriatic fundus photography in the detection of diabetic retinopathy in black patients. *S Afr Med J* 1990; 78:248–250.
239. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989; 1:1103–1106.
240. van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005; 331:73.
241. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Klein BE, *et al.* Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2009; 170:1323–1332.
242. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999; 34:655–658.
243. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, Watt GC. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood

- pressure. *J Clin Invest* 1997; 99:1873–1879.
244. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, *et al.* Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004; 22:2095–2102.
 245. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, *et al.* Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 1999; 106:2269–2280.
 246. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, de Jong PT. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:2129–2134.
 247. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study: methodology, correlation between eyes and effect of refractive errors. *Ophthalmology* 2004; 111:1183–1190.
 248. Sun C, Liew G, Wang JJ, Mitchell P, Saw SM, Aung T, *et al.* Retinal vascular caliber, blood pressure and cardiovascular risk factors in an Asian population: the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:1784–1790.
 249. Lehmann MV, Schmieder RE. Remodeling of retinal small arteries in hypertension. *Am J Hypertens* 2011; 24:1267–1273.
 250. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, *et al.* Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27:1274–1282.
 251. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002; 125:765–772.
 252. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurology* 2007; 6:611–619.
 253. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, *et al.* Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA* 2002; 288:67–74.
 254. Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B, Maillard P, Ducimetiere P, Alperovitch A, *et al.* Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke* 2009; 40:2327–2331.
 255. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, *et al.* Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009; 40:1229–1236.
 256. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Hofman PA, Lodder J, de Leeuw PW. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens* 2009; 27:846–853.
 257. Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, Launer LJ. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension* 2009; 54:233–240.
 258. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347:1141–1145.
 259. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31:780–786.
 260. Collins R, Mac Mahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272–298.
 261. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, *et al.* Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292:2350–2356.
 262. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, *et al.* Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention forendpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45:198–202.
 263. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *Circulation* 1996; 93:697–703.
 264. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206–1252.
 265. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. *J Hypertens* 2009; 27:923–934.
 266. Medical Research Council Working Party. MRC trial on treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291:97–104.
 267. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; 1:1261–1267.
 268. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982; 307:976–980.
 269. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebocontrolled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23:2157–2172.
 270. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J* 2011; 32:1500–1508.
 271. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>.
 272. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens* 2009; 27:1509–1520.
 273. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown



- AS, *et al.* ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2037–2114.
274. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61:1086–1097.
275. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet* 2000; 355:253–259.
276. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829–840.
277. DREAM Trial Investigators. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008; 31:1007–1014.
278. The NAVIGATOR study Group. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2010; 362:1477–1490.
279. PATS Collaborating Group. Poststroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108:710–717.
280. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, *et al.* Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24:1201–1208.
281. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, Barzi F, Ninomiya T, Kengne AP, *et al.* The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2011; 29:4–16.
282. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:913–922.
283. Sipahi I, Swaminathan A, Natesan V, Debanne SM, Simon DI, Fang JC. Effect of antihypertensive therapy on incident stroke in cohorts with prehypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43:432–440.
284. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:b1665.
285. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Karioti N, *et al.* Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354:1685–1697.
286. Luders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Bohn M, *et al.* The PHARAO Study: prevention of hypertension with the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008; 26:1487–1496.
287. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887–1898.
288. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31:2115–2127.
289. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, *et al.* Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. *Hypertension* 2010; 56:196–202.
290. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351:1755–1762.
291. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, *et al.* Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Co-operative Research Group. *JAMA* 1996; 276:1886–1892.
292. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, *et al.* Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340:677–684.
293. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317:703–713.
294. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in patients. *J Hypertens* 2011; 29:1253–1269.
295. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575–1585.
296. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033–1041.
297. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, *et al.* Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359:1225–1237.
298. The European Trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease Investigators. Efficacy of

- perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782–788.
299. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, *et al.* Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2217–2225.
 300. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102:1503–1510.
 301. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, *et al.* Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:849–857.
 302. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351:2058–2068.
 303. Lewis JB. Blood pressure control in chronic kidney disease: is less really more? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1086–1092.
 304. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:877–884.
 305. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, *et al.* Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288:2421–2431.
 306. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, *et al.* Blood-pressure control for renoprotection in patients with nondiabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:939–946.
 307. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142:342–351.
 308. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, *et al.* Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363:918–929.
 309. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, *et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851–860.
 310. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861–869.
 311. The ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; 361:1639–1650.
 312. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD004349.
 313. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 154:541–548.
 314. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *Eur Heart J* 2010; 31:2837–2840.
 315. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, *et al.* Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:412–419.
 316. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, *et al.* Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2170–2179.
 317. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, *et al.* Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144:884–893.
 318. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, *et al.* Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009; 27:1360–1369.
 319. Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. *J Hypertens* 2012; 30:802–810.
 320. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002; 136:438–448.
 321. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, *et al.* On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2007; 167:1884–1891.
 322. Bangalore S, Messerli FH, Wun C, Zuckerman AL, De Micco D, Kostis JB, La Rosa JC, Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:A217.
 323. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR ator Vastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010; 122:2142–2151.
 324. Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, *et al.* Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation* 2011; 124:1727–1736.



325. Oviagele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Viskio R, *et al.* Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011; 306:2137–2144.
326. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, *et al.* Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:74–83.
327. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects metaanalyses of randomized trials. *Circulation* 2011; 123:2799–2810.
328. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, *et al.* Usual vs. tight control of systolic blood pressure in nondiabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374:525–533.
329. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, *et al.*, ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364:907–917.
330. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, *et al.* Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan vs. atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; 108:684–690.
331. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, *et al.* Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:547–553.
332. Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management: is nice always good? *J Hypertens* 2012; 30:660–668.
333. Mancia G, Parati G, Bilo G, Gao P, Fagard R, Redon J, *et al.* Ambulatory Blood Pressure Values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Hypertension* 2012; 60:1400–1406.
334. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, Fagard R. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. *JAMA* 1997; 278:1065–1072.
335. Staessen JA, Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, O'Brien ET. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:955–964.
336. Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW, Kessels AG, van Montfrans GA, Smit AJ, *et al.* Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2007; 50:1019–1025.
337. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, *et al.* Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144:485–495.
338. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J* 2011; 32:3081–3087.
339. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, *et al.* Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006; 24:215–233.
340. Gropelli A, Omboni S, Parati G, Mancia G. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha 1 inhibition. *J Hypertens* 1990; 8 (Suppl 5):S35–40.
341. Gropelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992; 10:495–499.
342. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991; 265:2226–2228.
343. Guild SJ, McBryde FD, Malpas SC, Barrett CJ. High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. *Hypertension* 2012; 59:614–620.
344. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009; 54:475–481.
345. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2012; 25:1–15.
346. He FJ, Mac Gregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42:1093–1099.
347. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *NEngl J Med* 2010; 362:590–599.
348. He FJ, Mac Gregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011; 378:380–382.
349. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a metaanalysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens* 2011; 24:843–853.
350. He FJ, Burnier M, Macgregor GA. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 2011; 32:3073–3080.
351. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, *et al.* Longterm effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334:885–888.
352. O'Donnell MJ, Mente A, Smyth A, Yusuf S. Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? *Eur Heart J* 2013; 34:1034–1040.
353. Cobiac LJ, Vos T, Veerman JL. Cost-effectiveness of interventions

- to reduce dietary salt intake. *Heart* 2010; 96:1920–1925.
354. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1:647–651.
 355. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, *et al.* Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med* 1998; 158:1197–1207.
 356. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009; 169:659–669.
 357. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92:1189–1196.
 358. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MID, Corella D, *et al.*, the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Eng J Med* 2013; 368:1279–1290.
 359. Rivas M, Garay RP, Escanero JF, Cia P Jr, Cia P, Alda JO. Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension. *J Nutr* 2002; 132:1900–1902.
 360. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, *et al.* Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med* 2010; 170:126–135.
 361. Stessen M, Kuhle C, Hensrad D, Erwin PJ, Murad MH. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012; 30:2245–2254.
 362. Romero R, Bonet J, de la Sierra A, Aguilera MT. Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications. *Blood Press* 2007; 16:347–353.
 363. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42:878–884.
 364. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083–1096.
 365. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309:71–82.
 366. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003817.
 367. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Long-term nonpharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD005270.
 368. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, *et al.* Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012; 30:1047–1055.
 369. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46:667–675.
 370. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med* 2007; 167:2453–2460.
 371. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens* 2012; 30:1277–1288.
 372. Fagard RH. Physical activity, fitness, mortality. *J Hypertens* 2012; 30:1310–1312.
 373. Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2011; 53:404–411.
 374. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, *et al.* Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19:151–160.
 375. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2011; 58:950–958.
 376. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, *et al.* Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19:1005–1033.
 377. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. *Prev Med* 2005; 40:756–764.
 378. Yarlioglu M, Kaya MG, Ardic I, Calapkorur B, Dogdu O, Akpek M, *et al.* Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females. *Blood Press Monit* 2010; 15:251–256.
 379. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, *et al.* Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994; 90:248–253.
 380. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998; 98:528–534.
 381. Mancia G, Gropelli A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Parati G. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. *Am J Physiol* 1997; 273:H1555–1560.
 382. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and nonsmoking hypertensives. *Blood Press Monit* 2000; 5:271–274.
 383. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; 37:187–193.



384. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309:901–911.
385. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985; 313:1511–1514.
386. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326:1406–1416.
387. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000165.
388. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD006103.
389. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000031.
390. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003999.
391. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:2534–2544.
392. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175 634 patients. *J Hypertens* 2009; 27:1136–1151.
393. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33:2088–2097.
394. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165:1410–1419.
395. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362:1527–1535.
396. Wiyonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbenin A, Opie LH. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Nov 14,11:CD002003.doi.
397. Bradley HA, Wiyonge CS, Volmink VA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first line therapy for hypertension? *J Hypertens* 2006; 24:2131–2141.
398. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113:1213–1225.
399. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010; 55:1314–1322.
400. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M, Rosano GM. Report of erectile dysfunction after therapy with betablockers is related to patient knowledge of side-effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003; 24:1928–1932.
401. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kruz I, Luft FC. Hypothesis: Betaadrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37:250–254.
402. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201–207.
403. Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, Tang R, Cuspidi C, Carugo S, Mancia G. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2007; 25:2463–2470.
404. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000; 101:2601–2606.
405. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26:351–356.
406. Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011; 57:1122–1128.
407. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2227–2236.
408. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, Kardesoglu E, Kilic S, Turhan H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24:591–596.
409. Stears AJ, Woods SH, Watts MM, Burton TJ, Graggaber J, Mir FA, Brown MJ. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2012; 59:934–942.
410. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33:1787–1847.
411. Rutten FH, Zuithoff NP, Halk F, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010; 170:880–887.
412. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation

- tion and Treatment of High Blood Pressure. A co-operative study. *JAMA* 1977; 237:255–261.
413. Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1978;7–56.
414. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, *et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417–2428.
415. Zanchetti A. Hypertension meta-analyses: first rank evidence or second hand information? *Nat Rev Cardiol* 2011; 14:249–251.
416. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysed of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:590–600.
417. Roush GC, Halford TR, Guddati AK. Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012; 59:1110–1117.
418. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlortalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011; 57:689–694.
419. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717.
420. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, *et al.*, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11–21.
421. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, *et al.* Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. *Hypertension* 2005; 46:386–392.
422. Zanchetti A. Calcium channel blockers in hypertension. In: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension, a companion to Braunwald Heart Disease*. Elsevier; 2012; chapt 22:204–218.
423. Dalhof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, aulfield M, *et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindoprilas required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.
424. Strauss MH, Hall AS. Do angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction?: Angiotensin Receptor Blockers May increase risk of Myocardial Infarction: Unraveling the ARB-MI Paradox. *Circulation* 2006; 114:838–854.
425. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensinreceptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Oncology* 2010; 11:627–636.
426. ARB Trialists collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138 769 individuals. *J Hypertens* 2011; 29:623–635.
427. Volpe M, Azizi M, Danser AH, Nguyen G, Ruilope LM. Twist- ing arms to angiotensin receptor blockers/antagonists: the turn of cancer. *Eur Heart J* 2011; 32:19–22.
428. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111:1012–1018.
429. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, Stanton A. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007; 49:276–284.
430. Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, Zhao Y, Liao W. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:951–959.
431. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358:2433–2446.
432. Seed A, Gardner R, McMurray J, Hillier C, Murdoch D, Mac Fadyen R, *et al.* Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:1120–1127.
433. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffer SM, Solomon SD. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367:2204–2213.
434. Gheorghiade M, Bohm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, *et al.*, for the ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure. The ASTRONAUT Randomized Trial. *JAMA* 2013; 309:1125–1135.
435. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, *et al.* Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:895–905.
436. Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007; 50:299–305.
437. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Circulation* 2012; 126:569–578.
438. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, *et al.* Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on withinindividual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurology* 2010; 9:469–480.
439. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on inter-individual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:906–915.
440. Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on inter-individual blood pressure variability: a



- systematic review. *Stroke* 2011; 42:2860–2865.
441. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2012; 30:1241–1251.
 442. Zanchetti A. Wars, war games and dead bodies on the battlefield: variations on the theme of blood pressure variability. *Stroke* 2011; 42:2722–2724.
 443. Mancia G, Zanchetti A. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage. *J Hypertens* 2008; 26:164–168.
 444. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336:1121–1123.
 445. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Eur Heart J* 2008; 29:2669–2680.
 446. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122:290–300.
 447. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010; 28:1584–1590.
 448. ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–2997.
 449. SHEP Co-operative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255–3264.
 450. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21:875–886.
 451. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757–764.
 452. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998; 16:1823–1829.
 453. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986; 293:1145–1151.
 454. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281–1285.
 455. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353:611–616.
 456. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al., VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363:2022–2031.
 457. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al., LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995–1003.
 458. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al., CONVINCe Trial group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289:2073–2082.
 459. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-De Hoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al., INVEST investigators. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805–2816.
 460. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751–1756.
 461. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Sylversten JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356:359–365.
 462. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24:3–10.
 463. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547–1559.
 464. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, Kario K. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2009; 54:716–723.
 465. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a metaanalysis. *Hypertension* 2010; 55:399–407.
 466. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin*

- Ther* 2001; 23:1296–1310.
467. Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double blind, randomised trial. *Lancet* 2009; 373:1341–1351.
 468. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, *et al.* Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation* 2000; 102:1139–1144.
 469. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003; 107:1297–1302.
 470. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, *et al.* Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1:1349–1354.
 471. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992; 304:405–412.
 472. Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ* 2011; 342:d643.473.
 473. Melloni C, Berger JS, Wang TY, Gunes F, Stebbins A, Pieper KS, *et al.* Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2010; 3:135–142.
 474. Blauwet LA, Hayes SN, McManus D, Redberg RF, Walsh MN. Low rate of sex-specific result reporting in cardiovascular trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:166–170.
 475. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, *et al.* Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med* 1997; 126:761–767.
 476. Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens* 1997; 15:1063–1068.
 477. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, *et al.* Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; 94:483–489.
 478. Athobari J, Gansevoort RT, Visser ST, de Jong PE, de Jong-van den Berg LT. The impact of hormonal contraceptives on blood pressure, urinary albumin excretion and glomerular filtration rate. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63:224–231.
 479. Oelkers WH. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. *Climacteric* 2005; 8 (Suppl 3):19–27.
 480. Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Healthcare* 2012; 17:7–29.
 481. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988; 319:267–273.
 482. Dunn N, Thorogood M, Faragher B, de Caestecker L, Mac Donald TM, McCollum C, *et al.* Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999; 318:1579–1583.
 483. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, *et al.* Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345:1787–1793.
 484. Margolis KL, Adami HO, Luo J, Ye W, Weiderpass E. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertility and Sterility* 2007; 88:310–316.
 485. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1169–1174.
 486. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284:72–78.
 487. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164:741–747.
 488. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3863–3870.
 489. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* 2011; 183:e1319–e1325.
 490. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of nonoral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ* 2012; 344:e2990; doi:10.1136/BMJ.
 491. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:221–231.
 492. World Health Organization. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*, 3rd ed Geneva: World Health Organization; 2004.
 493. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens* 2005; 19:451–455.
 494. ACOG Committee on practice bulletin - Gynecology ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1453–1472.
 495. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, *et al.* Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women: 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1404–1423.
 496. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, *et al.* Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal



- woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007; 28:2028–2040.
497. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 49:189–203.
498. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:3147–3197.
499. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guidelines. No. 107. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG Press, August 2010.
500. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD002252.
501. Kuklina EV, Tong X, Bansil P, George MG, Callaghan WM. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? *Stroke* 2011; 42:2564–2570.
502. Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005; 105:246–254.
503. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of preeclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ* 2001; 322:329–333.
504. Rossi AC, Mullin PM. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158:9–16.
505. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116:402–414.
506. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335:974.
507. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devreux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 156:918–930.
508. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, et al. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52:2027–2036.
509. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent1) and progression (DIRECT-Protect1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; 372:1394–1402.
510. Watkins PJ, Edmonds ME. *Diabetic autonomic failure*. Oxford: University Press; 1999.
511. Cederholm J, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Nilsson PM. Blood pressure and risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP-II). *J Hypertens* 2012; 30:2020–2030.
512. Cooper-De Hoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, Pepine CJ. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304:61–68.
513. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369:1208–1219.
514. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640–1645.
515. Benetos A, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jégo B, Guize L. All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102:188–191.
516. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in nondiabetic subjects: a population-based study comparing three different definitions. *Diabet Med* 2007; 24:464–472.
517. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis. *Hypertension* 2007; 49:40–47.
518. Shafi T, Appel LJ, Miller ER 3rd, Klag MJ, Parekh RS. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. *Hypertension* 2008; 52:1022–1029.
519. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343–1350.
520. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393–403.
521. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Cooperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2012; 30:633–646.
522. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50:417–423.

523. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, *et al.* Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2007; 185:67–72.
524. Mo L, He QY. Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials. *Zhonghua yi xue za zhi* 2007; 87:1177–1180.
525. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerdts S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167:757–764.
526. Kasiakogias A, Tsoufis C, Thomopoulos C, Aragiannis D, Alchanatis M, Tousoulis D, *et al.* Effects of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: a 3-year followup. *J Hypertens* 2013; 31:352–360.
527. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, *et al.* Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307:2161–2168.
528. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, *et al.* Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012; 307:2169–2176.
529. Zanchetti A. What should be learnt about the management of obstructive sleep apnea in hypertension? *J Hypertens* 2012; 30:669–670.
530. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997; 277:1293–1298.
531. Yano Y, Fujimoto S, Sato Y, Konta T, Iseki K, Moriyama T, *et al.* Association between prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population. *Kidney Int* 2012; 81:293–299.
532. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, *et al.* Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:244–252.
533. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, *et al.* Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1009–1015.
534. Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, *et al.* The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005; 165:947–953.
535. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, *et al.* Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110:921–927.
536. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancina G, Weber MA, *et al.* Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1353–1364.
537. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30–48.
538. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Iliev IP, Chiurciu C, Rubis N, *et al.* Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. *J Hypertens* 2011; 29:207–216.
539. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, Dalhof B, Pitt B, Jamerson K, *et al.*, ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:1173–1181.
540. Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cofield SS, *et al.* Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens* 2012; 26:502–506.
541. Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU, Kasiske BL, Chazot C, Cheung AK, *et al.* Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D—report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int* 2010; 77:273–284.
542. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, Jagger C. Controlling hypertension and hypotension immediately poststroke (CHHIPS): a randomised, placebocontrolled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurology* 2009; 8:48–56.
543. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, *et al.* The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34:1699–1703.
544. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Korv J, Luders S, *et al.* The angiotensin-receptor blocker candesartan fortreatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011; 377:741–750.
545. Fuentes Patarroyo SX, Anderson C. Blood Pressure Lowering in Acute Phase of Stroke, Latest Evidence and Clinical Implication. *Ther Adv Chronic Dis* 2012; 3:163–171.
546. Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, *et al.* Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke* 1997; 28:2557–2562.
547. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, *et al.*, MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36:1218–1226.
548. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancina G, Verdecchia 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*



- 2008; 26:1282–1289.
549. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, *et al.* Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension* 2011; 58:22–28.
550. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, *et al.* Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVETCOG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurology* 2008; 7:683–689.
551. Dufouil C, Godin O, Chalmers J, Coskun O, McMahon S, Tzourio-Mazoyer N, *et al.* Severe cerebral white matter hypersensitivities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. *Stroke* 2009; 40:2219–2221.
552. Godin O, Tsourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation* 2011; 123:266–273.
553. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, *et al.*, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937–952.
554. Prospective Study Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083–1096.
555. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Bignamini A, Magnani B, Ambrosioni E. Effects of the administration of an angiotensin converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long Term Evaluation. *Am J Hypertens* 1999; 12:665–672.
556. Gustafsson F, Kober L, Torp-Pedersen C, Hildebrand P, Ottesen MM, Sonne B, Carlsen J. Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with a history of arterial hypertension. *Eur Heart J* 1998; 4:588–594.
557. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J Hypertens* 2008; 26:1477–1486.
558. Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1174–1183.
559. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, Fontana M, Ferenczi EA, Manisty CH, *et al.* Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart* 2009; 95:56–62.
560. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, *et al.* Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359:2456–2467.
561. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31:2369–2429.
562. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, *et al.* Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension* 2012; 59:198–204.
563. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, *et al.* Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2012; 30:239–252.
564. Hart RG, Pearce LA, Aquilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857–867.
565. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33:2719–3274.
566. Arima H, Anderson C, Omae T, Woodward M, Mac Mahon S, Mancia G, *et al.* Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial. *Stroke* 2012; 43:1675–1677.
567. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, *et al.* Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared with atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:712–719.
568. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26:403–411.
569. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667–1675.
570. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, *et al.* Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107:2926–2931.
571. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, *et al.* Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152:86–92.
572. The Active I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:928–938.
573. Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Smith P. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007; 120:85–91.
574. The GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360:1606–1617.
575. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler KG, *et al.* Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrilla-

- tion (ANTIPAF) trial. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology* 2012; 5:43–51.
576. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2299–2307.
577. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28:457–462.
578. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, *et al.*, EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1598–1603.
579. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010; 152:78–84.
580. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009; 54:1084–1091.
581. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, *et al.* Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS: a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35:2807–2812.
582. Ong KT, Delorme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, Boutouyrie P. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens* 2011; 29:1034–1042.
583. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 221:18–33.
584. Karalliedde J, Smith A, De Angelis L, Mirenda V, Kandra A, Botha J, Ferber P, Viberti G. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008; 51:1617–1623.
585. Ait Oufella H, Collin C, Bozec E, Ong KT, Laloux B, Boutouyrie P, Laurent S. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3 year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens* 2010; 28:2336–2340.
586. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in endstage renal failure. *Circulation* 2001; 103:987–992.
587. Singer DR, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35:701–708.
588. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *NEngl J Med* 2000; 342:145–153.
589. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38:66–70.
590. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151:1769–1776.
591. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1378–1385.
592. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopeccky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and metaanalysis. *Arch Intern Med* 2011; 171:1797–1803.
593. Manolis A, Doumas M. Sexual dysfunction: the ‘prima ballerina’ of hypertension-related quality-of-life complications. *J Hypertens* 2008; 26:2074–2084.
594. Pickering TG, Shepherd AM, Puddey I, Glasser DB, Orazem J, Sherman N, Mancia G. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2004; 17:1135–1142.
595. Scranton RE, Lawler E, Botteman M, Chittamooru S, Gagnon D, Lew R, *et al.* Effect of treating erectile dysfunction on management of systolic hypertension. *Am J Cardiol* 2007; 100:459–463.
596. Ma R, Yu J, Xu D, Yang L, Lin X, Zhao F, Bai F. Effect of felodipine with irbesartan or metoprolol on sexual function and oxidative stress in women with essential hypertension. *J Hypertens* 2012; 30:210–216.
597. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart* 2012; 98:254–261.
598. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, *et al.* Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57:171–174.
599. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Maragolis KL, *et al.* Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125:1635–1642.
600. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011; 57:1076–1080.
601. Mantero F, Mattarello MJ, Albiger NM. Detecting and treating primary aldosteronism: primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115:171–174.
602. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31:712–718.
603. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991; 151:1786–1792.
604. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:747–750.
605. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hy-*



- pertens* 2007; 25:891–894.
606. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, Navratil K, Plasek J, Jarkovsky J, *et al.* Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011; 57:1069–1075.
 607. Chapman N, Chang CL, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation* 2008; 118:42–48.
 608. Bobrie G, Frank M, Azizi M, Peyrard S, Boutouyrie P, Chatellier G, *et al.* Sequential nephron blockade vs. sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens* 2012; 30:1656–1664.
 609. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008; 168:1159–1164.
 610. Lijnen P, Staessen J, Fagard R, Amery A. Increase in plasma aldosterone during prolonged captopril treatment. *Am J Cardiol* 1982; 49:1561–1563.
 611. Weber MA, Black H, Bakris G, Krum H, Linas S, Weiss R, *et al.* A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1423–1431.
 612. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, Krum H, Linas S, Linseman JV, *et al.* Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension* 2010; 56:824–830.
 613. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs procedures and devices for hypertension. *Lancet* 2012; 380:591–600.
 614. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, *et al.* Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:765–773.
 615. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of longterm follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens* 2012; 6:152–158.
 616. Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, *et al.* Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim Neo trial. *J Am Soc Hypertens* 2012; 6:270–276.
 617. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, *et al.* Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373:1275–1281.
 618. Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57:911–917.
 619. Simplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1903–1909.
 620. Krum H, Barman N, Schlaich M, Sobotka P, Esler M, Mahfoud F, *et al.* Long-term follow up of catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (13s1):E1704–E1704; doi:10.1016/S0735-1097(12)61705-7.
 621. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, Garner AM, Akehurst RL, Esler MD, Pietsch JB. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheterbased renal denervation for resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1271–1277.
 622. Esler M, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1989; 11 (Suppl 1):75–89.
 623. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex Control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998; 31:68–72.
 624. Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2000; 36:538–542.
 625. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiol Rev* 1991; 71:659–682.
 626. Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77:75–197.
 627. Doumas M, Anyfanti P, Bakris G. Should ambulatory blood pressure monitoring be mandatory for future studies in resistant hypertension: a perspective. *Hypertension* 2012; 30:874–876.
 628. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Bohm M, Hoppe UC. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:901–909.
 629. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, *et al.* Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011; 123:1940–1946.
 630. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, *et al.* Renal haemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60:419–424.
 631. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, *et al.* ESH position paper: renal denervation: an interventionaltherapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30:837–841.
 632. Frank H, Heusser K, Geiger H, Fahlbuscg R, Naraghi R, Schobel HP. Temporary reduction of blood pressure and sympathetic nerve activity in hypertensive patients after microvascular decompression. *Stroke* 2009; 40:47–51.
 633. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Wang Y, Tang X, Zanchetti A, FEVER Study Group. Higher cardiovascular risk and impaired benefit of

- antihypertensive treatment in hypertensive patients requiring additional drugs on top of randomized therapy: is adding drugs always beneficial? *J Hypertens* 2012; 30:2202–2212.
634. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Jia Y, Brunner HR, Zappe DH, *et al.* Cardiovascular outcomes in hypertensive patients: comparing single-agent therapy with combination therapy. *J Hypertens* 2012; 30:2213–2222.
635. Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens* 2009; 22:1199–1204.
636. Gosse P, Coulon P, Papaioannou G, Litalien J, Lemetayer P. Impact of malignant arterial hypertension on the heart. *J Hypertens* 2011; 29:798–802.
637. Gonzalez R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:3266–3272.
638. Casadei B, Abuzeid H. Is there a strong rationale for deferring elective surgery in patients with poorly controlled hypertension? *J Hypertens* 2005; 23:19–22.
639. Manolis AJ, Erdine S, Borghi C, Tsioufis K. Perioperative screening and management of hypertensive patients. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter* 2010; 11:2.
640. Pearce JD, Craven BL, Craven TE, Piercy KT, Stafford JM, Edwards MS, Hansen KJ. Progression of atherosclerotic renovascular disease: A prospective population-based study. *J Vasc Surg* 2006; 44:955–962.
641. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344:431–442.
642. Gray BH, Olin JW, Childs MB, Sullivan TM, Bacharach JM. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. *Vasc Med* 2002; 7:275–279.
643. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, *et al.* Revascularization vs. medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361:1953–1962.
644. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, *et al.* Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3266–3281.
645. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, van Heerden JA. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135:258–261.
646. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, *et al.* Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension* 2008; 51:1366–1371.
647. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, Young WF Jr, Williams GH, Williams B, *et al.* A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011; 29:980–990.
648. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, *et al.*, and for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32:1345–1361.
649. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, *et al.*, ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149–1158.
650. ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT collaborative research group. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288:2998–3007.
651. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, ASCOT Investigators. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J Hypertens* 2009; 27:947–954.
652. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, *et al.*, JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195–2207.
653. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32:1769–1818.
654. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalan N, *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670–1681.
655. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, *et al.* Stroke Prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549–559.
656. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD004816.
657. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, *et al.* Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849–1860.
658. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, *et al.* Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a posthoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:956–965.
659. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, *et al.* Short-term effects of daily aspirin on can-



- cer incidence, mortality and nonvascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379:1602–1612.
660. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643–2653.
661. Polak JF, Backlund JY, Cleary PA, Harrington AP, O'Leary DH, Lachin JM, Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes* 2011; 60:607–613.
662. 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.
663. 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.
664. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560–2572.
665. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, *et al.* Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364:818–828.
666. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, *et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129–139.
667. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Netherrcott S, Preiss D, *et al.* Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1765–1772.
668. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, *et al.* Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:2288–2298.
669. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343:d6898.
670. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, *et al.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centred approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55:1577–1596.
671. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nature Rev Endocrinol* 2012; 8:495–502.
672. ESC/EASD Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2013; doi:10.1093/eurheartj/eh1108.
673. Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, Casson RI, Lam M, Mac Donald SE, *et al.* Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ* 2004; 328:204.
674. Clark CE, Smith LF, Taylor RS, Campbell JL. Nurse led interventions to improve control of blood pressure in people with hypertension: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:c3995.
675. Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension* 2010; 55:1346–1351.
676. Bray EP, Holder R, Mant J, McManus RJ. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. *Ann Med* 2010; 42:371–386.
677. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, *et al.* Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:163–172.
678. Gupta AK, McGlone M, Greenway FL, Johnson WD. Prehypertension in disease-free adults: a marker for an adverse cardiometabolic risk profile. *Hypertens Res* 2010; 33:905–910.
679. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:913–922.
680. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, *et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344:3–10.
681. Viera AJ, Bangura F, Mitchell CM, Cerna A, Sloane P. Do physicians tell patients they have prehypertension? *J Am Board Fam Med* 2011; 24:117–118.
682. Faria C, Wenzel M, Lee KW, Coderre K, Nichols J, Belletti DA. A narrative review of clinical inertia: focus on hypertension. *J Am Soc Hypert* 2009; 3:267–276.
683. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22:11–19.
684. Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, Monteduro C, Galbassini G, Bonzi B, *et al.* Inappropriate left ventricular mass changes during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2007; 49:1077–1083.
685. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, *et al.* Serial assessment of the electrocardiographic strain pattern for prediction of new-onset heart failure during antihypertensive treatment: the LIFE study. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:384–391.
686. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, *et al.* Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007; 49:311–316.

687. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlöf B, Devereux RB, *et al.* Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006; 24:775–781.
688. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, *et al.* Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:281–287.
689. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, Chiariello M. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:2006–2020.
690. Goldberger ZD, Valle JA, Dandekar VK, Chan PS, Ko DT, Nallamothu BK. Are changes in carotid intima-media thickness related to risk of nonfatal myocardial infarction? A critical review and meta-regression analysis. *Am Heart J* 2010; 160:701–714.
691. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Voelzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart, Catapano AL, Robertson CM, Kiechi S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, Das Mahapatra P, Gao L, Wiegelbauer K, Bots ML, Thompson SG. PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2010; 379:2053–2062.
692. Bots ML, Taylor AJ, Kastelein JJ, Peters SA, den Ruijter HM, Tegeler CH, *et al.* Rate of exchange in carotid intima-media thickness and vascular events: meta-analyses can not solve all the issues. A point of view. *J Hypertens* 2012; 30:1690–1696.
693. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, *et al.* Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26:60–69.
694. Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis* 2010; 213:598–603.
695. Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens* 2003; 21:1199–1205.
696. Mancia G, Ambrosioni E, Agabiti Rosei E, Leonetti G, Trimarco B, Volpe M. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the For Life study. *J Hypertens* 2005; 23:1575–1581.
697. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives vs. subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens* 2003; 21:1635–1640.
698. Redon J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Marti-Canales JC, Llisterri JL, Aznar J, Gonzalez-Esteban J. Differences in blood pressure control and stroke mortality across Spain: the Prevencion de Riesgo de Ictus (PREVICTUS) study. *Hypertension* 2007; 49:799–805.
699. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373:929–940.
700. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, *et al.* International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295:180–189.
701. Cooper-De Hoff RM, Handberg EM, Mancia G, Zhou Q, Champion A, Legler UF, Pepine CJ. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7:1329–1340.
702. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360:1347–1360.
703. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, Garcia-Robles R, Campo C, *et al.* Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension* 2004; 43:1338–1344.
704. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, *et al.* Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008; 26:819–824.
705. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:2563–2571.
706. Gale NK, Greenfield S, Gill P, Gutridge K, Marshall T. Patient and general practitioner attitudes to taking medication to prevent cardiovascular disease after receiving detailed information on risks and benefits of treatment: a qualitative study. *BMC Family Practice* 2011; 12:59.
707. Shanti M, Maribel S. Hypertension World Health Organization; 2003. p. 98–104.
708. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, Muntner P, Webber LS, Morisky DE, *et al.* Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension* 2011; 58:804–810.
709. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011; 29:610–618.
710. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, *et al.* Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120:1598–1605.
711. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336:1114–1117.
712. Redon J, Coca A, Lazaro P, Aguilar MD, Cabanas M, Gil N, *et al.* Factors associated with therapeutic inertia in hypertension: validation of a predictive model. *J Hypertens* 2010; 28:1770–1777.
713. Luders S, Schrader J, Schmieder RE, Smolka W, Wegscheider K, Bestehorn K. Improvement of hypertension management by structured physician education and feedback system: cluster ran-

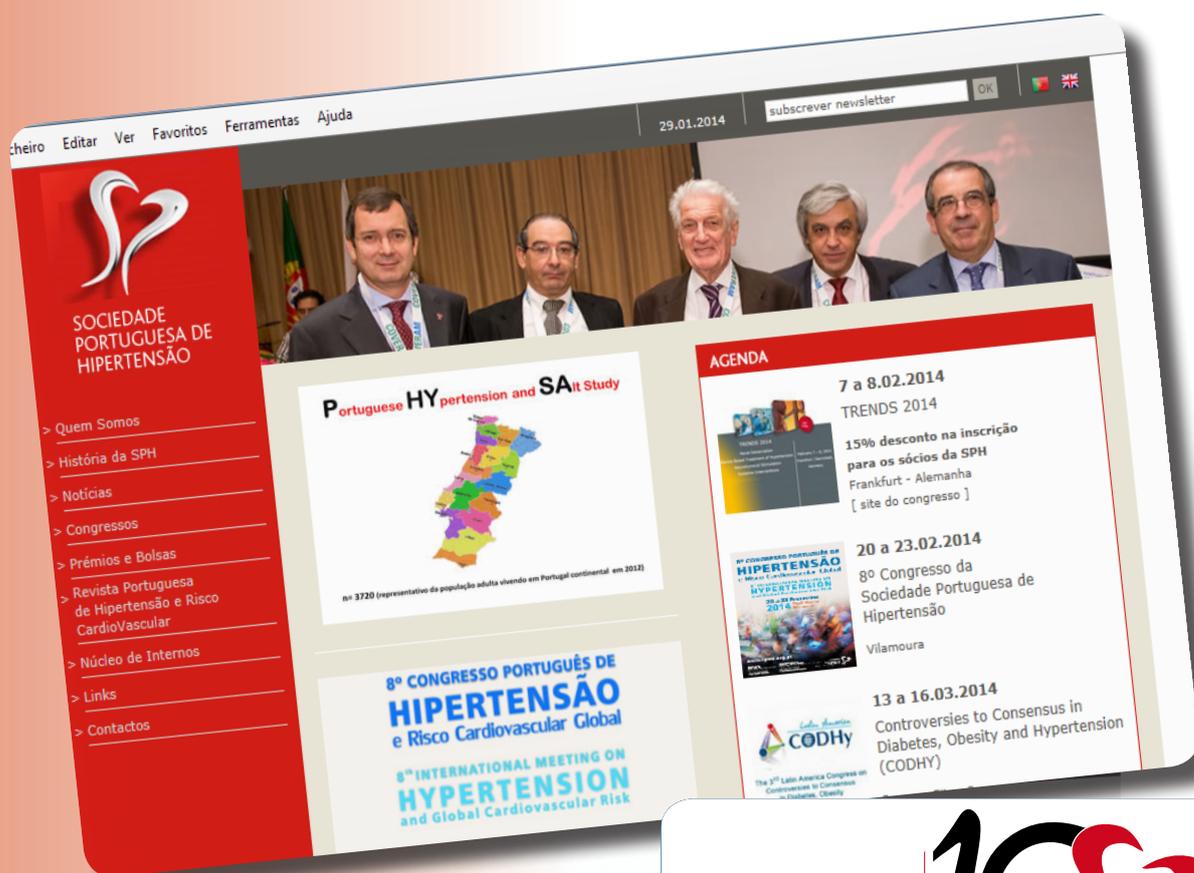


- domized trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17:271–279.
714. De Rivas B, Barrios V, Redon J, Calderon A. Effectiveness of an Interventional Program to Improve Blood Pressure Control in Hypertensive Patients at High Risk for Developing Heart Failure: HEROIC study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12:335–344.
715. Guthrie B, Inkster M, Fahey T. Tackling therapeutic inertia: role of treatment data in quality indicators. *BMJ* 2007; 335:542–544.
716. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23:1296–1310.
717. Ashworth M, Medina J, Morgan M. Effect of social deprivation on blood pressure monitoring and control in England: a survey of data from the quality and outcomes framework. *BMJ* 2008; 337:a2030.
718. Serumaga B, Ross-Degnan D, Avery AJ, Elliott RA, Majumdar SR, Zhang F, Soumerai SB. Effect of pay for performance on the management and outcomes of hypertension in the United Kingdom: interrupted time series study. *BMJ* 2011; 342:d108.
719. Campbell SM, Reeves D, Kontopantelis E, Sibbald B, Roland M. Effects of pay for performance on the quality of primary care in England. *N Engl J Med* 2009; 361:368–378.
720. Fahey T, Schroeder K, Ebrahim S. Educational and organisational interventions used to improve the management of hypertension in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2005; 55:875–882.
721. Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, Gano A Jr, Ofman JJ. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness which ones work? Meta-analysis of published reports. *BMJ* 2002; 325:925.
722. Carter BL, Bosworth HB, Green BB. The hypertension team: the role of the pharmacist, nurse and teamwork in hypertension therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14:51–65.
723. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttrop MJ, Hilton L, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med* 2005; 143:427–438.
724. Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169:1748–1755.
725. Walsh JM, McDonald KM, Shojania KG, Sundaram V, Nayak S, Lewis R, et al. Quality improvement strategies for hypertension management: a systematic review. *Med Care* 2006; 44:646–657.
726. Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD005182.
727. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. *Ann Pharmacother* 2007; 41:1770–1781.
728. Morak J, Kumpusch H, Hayn D, Modre-Osprian R, Schreier G. Design and evaluation of a telemonitoring concept based on NFC-enabled mobile phones and sensor devices. *IEEE transactions on information technology in biomedicine: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 2012; 16:17–23.
729. Canzanella VJ, Jensen PL, Schwartz LL, Wona JB, Klein LK. Inferred blood pressure control with a physician-nurse team and home BP measurement. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:31–36.
730. Stergiou G, Myers MG, Reid JL, Burnier M, Narkiewicz K, Vigiama M, Mancia G. Setting-up a blood pressure and vascular protection clinic: requirements of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2010; 28:1780–1781.
731. Shea K, Chamoff B. Telehomecare communication and self-care in chronic conditions: moving toward a shared understanding. *Worldviews on evidence-based nursing/Sigma Theta Tau International, Honor Society of Nursing* 2012; 9:109–116.
732. Parati G, Omboni S, Albini F, Piantoni L, Giuliano A, Revera M, et al. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The Tele BPCare study. *J Hypertens* 2009; 27:198–203.
733. Neumann CL, Menne J, Rieken EM, Fischer N, Weber MH, Haller H, Schulz EG. Blood pressure telemonitoring is useful to achieve blood pressure control in inadequately treated patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* 2011; 25:732–738.
734. Omboni S, Guarda A. Impact of home blood pressure telemonitoring and blood pressure control: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Hypertens* 2011; 24:989–998.
735. Russell M, Roe B, Beech R, Russell W. Service developments for managing people with long-term conditions using case management approaches, an example from the UK. *International J Integrated Care* 2009; 9:e02.



Estamos na Internet

Não deixe de nos visitar em: www.sphta.org.pt



SOCIEDADE
PORTUGUESA DE
HIPERTENSÃO
Portuguese Society
of Hypertension

10
anos

Há uma década a promover a saúde

2004-2014