

CAPÍTULO 7 – TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

OBJETIVOS

O tratamento da HA visa, em última análise, a redução da morbimortalidade CV.¹⁻¹¹ Há evidências científicas através de estudos clínicos de desfechos que mostram benefícios do tratamento realizado com o uso de diuréticos (DIU) (GR: I; NE: A),^{5,10-15} BB (GR: I; NE: A),^{10-13,16} BCC (GR: I, NE: A),^{10,11,15,17-23} inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (GR: I; NE: A)^{10,11,15,17,18,24-26} e bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA) (GR: I; NE: A).^{10,11,27-33} Deve ser ressaltado que a maioria desses estudos utilizou medicamentos em associação. Com base nas informações disponíveis, a proteção observada não depende do tipo de fármaco empregado, mas fundamentalmente da redução da PA.^{7,9-11,34} Informações recentes através de meta-análises indicam que os benefícios obtidos com os BB são menores^{10,11,35-37} quando comparados aos dos demais grupos, devendo ser reservados para situações específicas. Com relação aos alfabloqueadores e vasodilatadores diretos, não há informações efetivas sobre desfechos de morbimortalidade. Quanto aos inibidores diretos da renina, um único estudo de desfechos em pacientes diabéticos foi interrompido precocemente por ausência de benefícios e possibilidade de malefícios.³⁸ Observa-se que os benefícios são maiores quanto maior o risco CV, mas ocorrem mesmo em pequenas elevações da PA.^{3-6,8,9,39}

Princípios gerais no tratamento medicamentoso

Desde que exista indicação de tratamento com medicamentos, o paciente deverá ser orientado sobre a importância do uso contínuo, da eventual necessidade de ajuste de doses, da troca ou associação de medicamentos e ainda do eventual aparecimento de efeitos adversos.

Um medicamento para ser indicado deverá, preferencialmente:

- Ter demonstrado a capacidade de reduzir a morbimortalidade CV;
- Ser eficaz por via oral;
- Ser bem tolerado;
- Poder ser usado no menor número de tomadas por dia;
- Ser iniciado com as menores doses efetivas;
- Poder ser usado em associação;
- Ser utilizado por um período mínimo de quatro semanas, antes de modificações, salvo em situações especiais;
- Ter controle de qualidade em sua produção.

Escolha do medicamento

Todos os medicamentos anti-hipertensivos disponíveis podem ser utilizados desde que sejam observadas as indicações e contraindicações específicas (Tabela 1). A preferência inicial será sempre por aqueles em que haja comprovação de diminuição de eventos CV, ficando os demais reservados a casos especiais em que haja a necessidade da associação de múltiplos medicamentos para que sejam atingidas as metas da PA.

Tabela 1. Anti-hipertensivos disponíveis.

- DIU (GR: I; NE: A)
- Inibidores adrenérgicos
- Ação central – agonistas alfa-2 centrais (GR: IIb; NE: C)
- BB – bloqueadores beta-adrenérgicos (GR: I; NE: A)
- Alfabloqueadores – bloqueadores alfa-1 adrenérgicos (GR: IIb; NE: C)
- Vasodilatadores diretos (GR: IIb; NE: C)
- BCC (GR: I; NE: A)
- IECA (GR: I; NE: A)
- BRA (GR: I; NE: A)
- Inibidor direto da renina (GR: IIb; NE: C)

CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ANTI-HIPERTENSIVOS

Diuréticos

Os mecanismos de ação anti-hipertensiva dos DIU relacionam-se inicialmente aos seus efeitos natriuréticos, com diminuição do volume extracelular. Após quatro a seis semanas, o volume circulante praticamente se normaliza e ocorre redução da resistência vascular periférica (RVP). Os DIU reduzem a PA e diminuem a morbimortalidade CV.^{12,14,15} O efeito anti-hipertensivo não está diretamente relacionado às doses utilizadas, porém, os efeitos colaterais estão.

Deve-se dar preferência aos DIU tiazídicos ou similares (clortalidona, hidroclorotiazida e indapamida) em doses baixas, pois são mais suaves e com maior tempo de ação, reservando-se os DIU de alça (furosemida e bumetanida) aos casos de insuficiência renal (creatinina > 2,0 mg/dl ou RFG calculado < 30 ml/min/1,73m²) e situações de edema (IC ou insuficiência renal). Os poupadores de potássio (espironolactona e amilorida) são habitualmente utilizados em associação com os tiazídicos ou DIU de alça.

Efeitos adversos

Seus principais efeitos adversos são fraqueza, câimbras, hipovolemia e disfunção erétil. Do ponto de vista metabólico, o mais comum é a hipopotassemia, eventualmente acompanhada de hipomagnesemia, que podem induzir arritmias ventriculares, sobretudo extrassistolia. Podem provocar intolerância à glicose por reduzir a liberação de insulina, aumentando o risco do desenvolvimento de DM tipo 2. O aumento do ácido úrico é um efeito quase universal dos DIU, mas de consequências clínicas não documentadas, exceto pela precipitação de crises de gota nos indivíduos com predisposição. O uso de doses baixas diminui o risco dos efeitos adversos, sem prejuízo da eficácia anti-hipertensiva, especialmente quando em associação com outras classes de medicamentos. A espironolactona pode causar hiperpotassemia, em particular em pacientes com déficit de função renal.

Agentes de ação central

Os agentes alfa-agonistas de ação central agem através do estímulo dos receptores α_2 que estão envolvidos nos mecanismos simpatoinibitórios.⁴⁰ Nem todos são seletivos. Os efeitos bem definidos dessa classe são: diminuição da atividade simpática e do reflexo dos barorreceptores, contribuindo para bradicardia relativa e a hipotensão notada em ortostatismo; discreta diminuição na RVP e no débito cardíaco; redução nos níveis plasmáticos de renina e retenção de fluidos.

São representantes desse grupo: metildopa, clonidina, guanabenz e os inibidores dos receptores imidazolínicos (moxonidina e rilmenidina).⁴¹

O uso da clonidina pode ser favorável em situações de hipertensão associada a: síndrome das pernas inquietas,⁴² retirada de opioides,⁴³ "flushes" da menopausa,⁴⁴ diarreia associada a neuropatia diabética⁴⁵ e hiperatividade simpática em pacientes com cirrose alcoólica.⁴⁶ Não apresentam efeito metabólico indesejado por não interferirem na resistência periférica à insulina nem no perfil lipídico.

Efeitos adversos

A metildopa pode provocar reações autoimunes, como febre, anemia hemolítica, galactorreia e disfunção hepática, que na maioria dos casos desaparecem com a cessação do uso. No desenvolvimento de uma reação adversa, esse pode ser substituído por outro alfa-agonista central.⁴¹ A clonidina apresenta um risco maior do efeito rebote com a descontinuação, especialmente quando associada a um BB e pode ser perigosa em situações pré-operatórias.⁴⁰ Os medicamentos dessa classe, apresentam reações adversas decorrentes da ação central, como sonolência, secação, boca seca, fadiga, hipotensão postural e disfunção erétil.^{40,41}

Betabloqueadores

Promovem diminuição inicial do débito cardíaco e da secreção de renina, havendo readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas.^{47,48} Os fármacos de terceira geração (carvedilol, nebivolol) além das ações anteriores, têm efeito vasodilatador por mecanismos diferentes: o carvedilol, pelo seu efeito de bloqueio concomitante do receptor alfa-1 adrenérgico;⁴⁷⁻⁵⁰ e o nebivolol, por aumentar a síntese e liberação de óxido nítrico no endotélio vascular.^{47,48,50} O propranolol mostra-se também útil em pacientes com tremor essencial, síndromes hipercinéticas, cefaleia de origem vascular e hipertensão portal.^{47,48}

Efeitos adversos

Broncoespasmo, bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular, vasoconstrição periférica, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia e disfunção sexual. Os BB de primeira e segunda geração são formalmente contraindicados a pacientes com asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro grau, podem acarretar intolerância à glicose, induzir ao aparecimento de novos casos de DM, hipertrigliceridemia com elevação do LDL-colesterol e redução da fração HDL-colesterol. O

impacto sobre o metabolismo da glicose é potencializado quando são utilizados em combinação com DIU. Os BB de terceira geração (carvedilol e o nebivolol) têm impacto neutro ou até podem melhorar o metabolismo da glicose e lipídico, possivelmente em decorrência do efeito de vasodilatação com diminuição da resistência à insulina e melhora da captação de glicose pelos tecidos periféricos.^{47,50} Estudos com o nebivolol também têm apontado para uma menor disfunção sexual, possivelmente em decorrência do efeito sobre a síntese de óxido nítrico endotelial.^{47,50}

Alfabloqueadores

Os medicamentos dessa classe agem como antagonistas competitivos dos α_1 -receptores pós-sinápticos, levando a redução da RVP sem maiores mudanças no débito cardíaco.⁴¹ São representantes dessa classe a doxazosina, prazosina e terazosina. O efeito hipotensor é discreto como monoterapia, sendo a preferência pelo uso associado. Apresentam contribuição favorável e discreta no metabolismo lipídico e glicídico, e em especial na melhora da sintomatologia relacionada à hipertrofia prostática benigna.⁴¹

Efeitos adversos

Podem provocar hipotensão sintomática na primeira dose. O fenômeno de tolerância é frequente, necessitando aumento da dose, ao longo do uso. Incontinência urinária em mulheres pode ser causada pelo uso de alfabloqueadores. Há evidência de que os pacientes tratados com doxazosina têm maior risco de incidência de ICC.⁴¹

Vasodilatadores diretos

Os medicamentos que representam essa classe são hidralazina e minoxidil. Atuam diretamente, relaxando a musculatura lisa arterial, levando a redução da RVP.⁴⁰

Efeitos adversos

Os efeitos colaterais da hidralazina são cefaleia, *flushing*, taquicardia reflexa e reação *lupus-like* (dose-dependente).⁴¹ O uso dessa medicação deve ser cuidadoso em pacientes com DAC e deve ser evitado naqueles com aneurisma dissecante da aorta e episódio recente de hemorragia cerebral. Seu uso pode também acarretar anorexia, náusea, vômito e diarreia. Um efeito colateral comum do minoxidil é o hirsutismo, que ocorre em aproximadamente 80% dos pacientes. Um efeito menos comum é a expansão generalizada de volume circulante e taquicardia reflexa.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os BCC agem primordialmente proporcionando redução da RVP como consequência da diminuição da quantidade de cálcio no interior das células musculares lisas das arteríolas, decorrente do bloqueio dos canais de cálcio na membrana dessas células.⁵¹ São classificados em 2 tipos básicos: os di-idropiridínicos e os não di-idropiridínicos.

Os BCC di-idropiridínicos (amlodipino, nifedipino, felodipino, nitrendipino, manidipino, lercanidipino, levanlodipino, lacidipino, isradipino, nisoldipino, nimodipino) exercem um efeito vasodilatador predominante, com mínima

interferência na frequência e na função sistólica, sendo, por isso, mais frequentemente usados como anti-hipertensivos. Os não di-idropiridínicos, como as fenilalquilaminas (verapamil) e as benzotiazepinas (diltiazem), têm menor efeito vasodilatador, e podem ser bradicardizantes e antiarrítmicos, o que restringe seu uso a alguns casos específicos. Os BCC não di-idropiridínicos podem deprimir a função sistólica cardíaca, principalmente em pacientes que já apresentavam tal disfunção antes do início do seu uso, devendo ser evitados nessa condição. Deve-se dar preferência aos BCC de ação prolongada para que se evitem oscilações indesejáveis na FC e na PA. São anti-hipertensivos eficazes e reduzem a morbimortalidade CV.⁵²⁻⁵⁵ Estudo de desfecho reafirmou a eficácia, a tolerabilidade e a segurança do uso dessa classe de medicamentos no tratamento da HA de pacientes com DAC,⁵⁶ constituindo-se uma alternativa aos BBs quando esses não puderem ser utilizados, ou mesmo, em associação, quando em angina refratária.

Efeitos adversos

Edema maleolar costuma ser o efeito colateral mais registrado, e resulta da própria ação vasodilatadora (mais arterial que venosa), promovendo a transudação capilar. Cefaleia latejante e tonturas não são incomuns. O rubor facial é mais comum com os BCC di-idropiridínicos de ação rápida. Hiperemia do terço distal das pernas (dermatite ocre) e a hipertrofia gengival podem ocorrer ocasionalmente. Tais efeitos podem ser dose-dependentes. Verapamil e diltiazem podem agravar a IC, além de bradicardia e bloqueio atrioventricular. Obstrução intestinal é observada com verapamil.⁵⁵

Inibidores da enzima conversora da angiotensina

São anti-hipertensivos eficazes que têm como ação principal a inibição da enzima conversora de angiotensina I, impedindo a transformação de angiotensina I em angiotensina II, de ação vasoconstritora. São eficazes no tratamento da HA, reduzindo a morbimortalidade CV.⁵⁷ São medicações comprovadamente úteis em muitas outras afecções CV, como em IC com fração de ejeção reduzida, anti-remodelamento cardíaco pós-infarto, além de possíveis propriedades antiateroscleróticas. Também retardam o declínio da função renal em pacientes com nefropatia diabética ou de outras etiologias.⁵⁸

Efeitos adversos

Habitualmente bem tolerados pela maioria dos pacientes hipertensos, a tosse seca é seu principal efeito colateral, acometendo 5 a 20% dos pacientes. Edema angioneurótico⁵⁹ e erupção cutânea ocorrem mais raramente. Um fenômeno passageiro observado quando do seu uso inicial em pacientes com insuficiência renal é a elevação de ureia e creatinina séricas, habitualmente de pequena monta e reversível.⁶⁰ A longo prazo, revelam-se eficazes em reduzir a progressão da DRC. Podem provocar hiperpotassemia em pacientes com insuficiência renal, particularmente diabéticos. Podem promover redução do RFG e aumento em graus variáveis de ureia, creatina e potássio em pacientes com estenose bilateral das artérias renais ou com estenose de artéria renal em rim

único funcionante. Seu uso é contraindicado na gravidez,⁶¹ pelo risco de complicações fetais.⁶² Por isso, seu emprego deve ser cauteloso e frequentemente monitorado em adolescentes e mulheres em idade fértil.

Bloqueadores dos receptores AT₁ da angiotensina II

Os BRA antagonizam a ação da angiotensina II por meio do bloqueio específico dos receptores AT₁, responsáveis pelas ações vasoconstritoras, proliferativas e estimuladoras da liberação de aldosterona, próprias da angiotensina II. No tratamento da HA, especialmente em populações de alto risco CV ou com comorbidades, proporcionam redução da morbimortalidade CV e renal (nefropatia diabética).^{27-29,63-66}

Efeitos adversos

São incomuns os efeitos adversos relacionados aos BRA, sendo o exantema raramente observado. Pelas mesmas razões dos IECA, são contraindicados na gravidez, devendo os mesmos cuidados ser tomados em mulheres em idade fértil.

Inibidores diretos da renina

Alisquireno, único representante da classe disponível para uso clínico, promove a inibição direta da ação da renina com consequente diminuição da formação de angiotensina II.⁶⁷ Outras ações podem contribuir para a redução da PA e a proteção tissular, tais como redução da atividade plasmática de renina,⁶⁷ bloqueio de um receptor celular próprio de renina/pró-renina⁶⁸ e diminuição da síntese intracelular de angiotensina II.⁶⁹ Estudos de eficácia anti-hipertensiva comprovam sua capacidade, em monoterapia, de redução da PA de intensidade semelhante aos demais anti-hipertensivos.⁷⁰ Não existem, contudo, evidências de seus benefícios sobre morbimortalidade.

Efeitos adversos

Apresentam boa tolerabilidade. "Rash" cutâneo, diarreia (especialmente com doses elevadas, acima de 300 mg/dia), aumento de CPK e tosse são os eventos mais frequentes, porém, em geral, com incidência inferior a 1%. Seu uso é contraindicado na gravidez.

O início do tratamento medicamentoso

O tratamento com medicamentos está indicado para os indivíduos com PA estágio 1 e risco CV baixo e moderado, quando as medidas não farmacológicas não surtirem efeito após um período inicial de pelo menos 90 dias. Em situações especiais, onde o acesso e/ou retorno a assistência médica seja difícil, poderá ser considerado o emprego inicial de medicação anti-hipertensiva, mesmo para esse grupo de pacientes. Para aqueles em estágio 1 e alto risco CV ou DCV estabelecida, o uso de medicamentos deverá ser iniciado de imediato. Da mesma maneira, nos casos de HA estágio 2 e 3, independentemente do risco CV, o tratamento medicamentoso deverá ser iniciado de imediato. Para os indivíduos com pré-hipertensão, a utilização de medicamentos poderá ser uma opção, levando-se em consideração o risco CV e/ou a presença de DCV. Em pacientes de 60 a 79 anos,

com PAS \geq 140 mmHg e naqueles com \geq 80 anos com PAS \geq 160 mmHg, o início da terapia medicamentosa deverá ser mais precoce.

Esquemas terapêuticos

O tratamento com medicamentos poderá ser realizado com uma ou mais classes de fármacos, de acordo com a necessidade, para que sejam obtidas as metas para a PA e de acordo com situações específicas (Figura 1).

Monoterapia

A monoterapia pode ser a estratégia anti-hipertensiva inicial para pacientes com HA estágio 1, com risco CV baixo e moderado. Entretanto, deve-se observar que, de acordo com a meta a ser atingida, a maioria dos pacientes irá necessitar da associação de medicamentos. O tratamento deve ser individualizado e a escolha inicial do medicamento a ser utilizado como monoterapia deve basear-se nos seguintes aspectos: capacidade de o agente escolhido reduzir

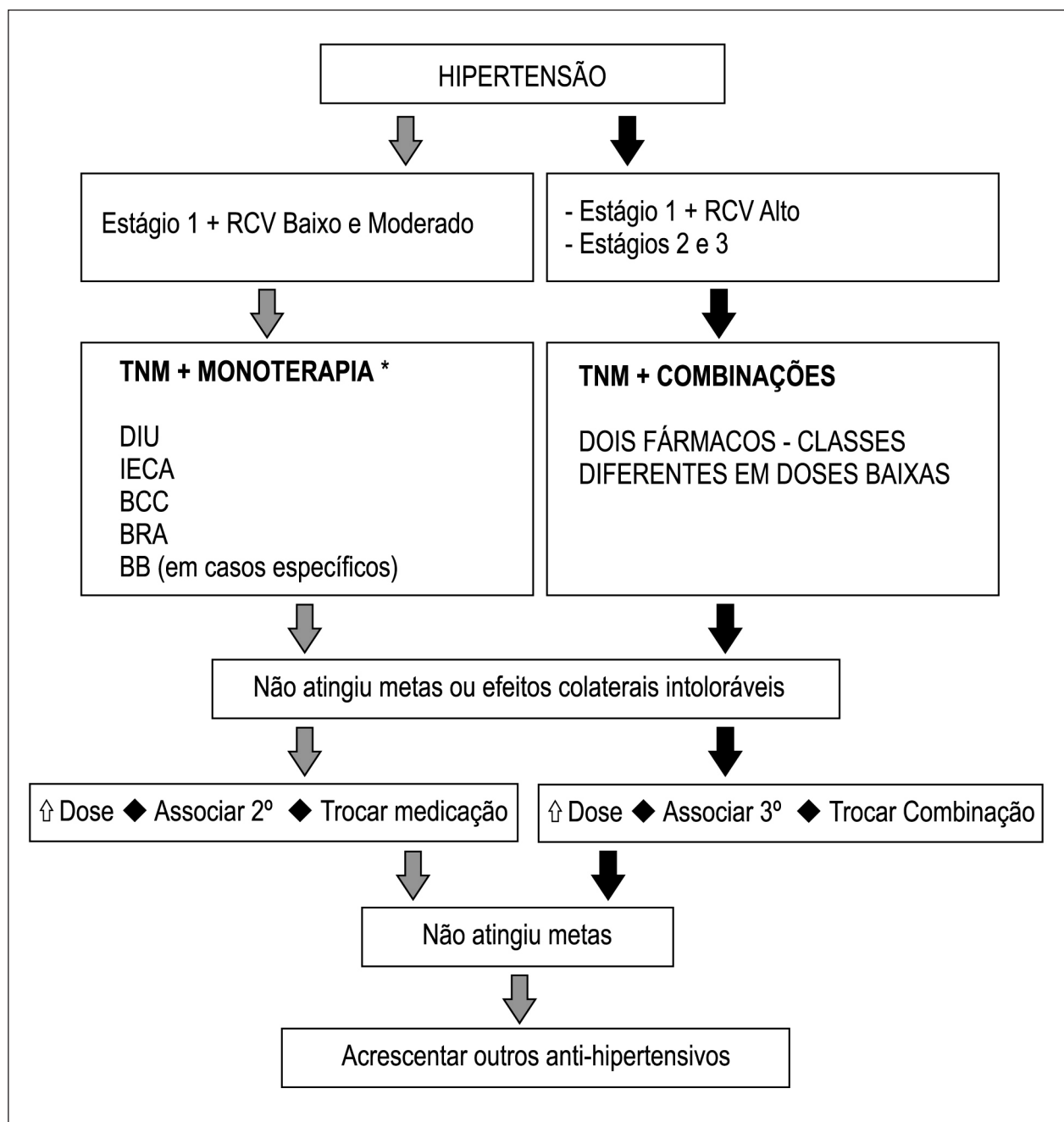


Figura 1. Fluxograma para o tratamento da hipertensão. RCV: risco cardiovascular; TNM: tratamento não medicamentoso; DIU: diuréticos; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BCC: bloqueador dos canais de cálcio; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; BB: betabloqueadores.

a morbimortalidade CV; mecanismo fisiopatológico predominante no paciente a ser tratado; características individuais; doenças associadas; condições socioeconômicas.

Com base nesses critérios, as classes de anti-hipertensivos atualmente consideradas preferenciais para o controle da PA em monoterapia inicial são (Figuras 1 e 2):

- DIU tiazídicos (preferência para clortalidona),^{5,10-15,39,71,72}
- IECA,^{7-11,15,17,18,24-26}
- BCC,^{7-11,15,17-23}
- BRA.^{10,11,27-33,73-78}

Deve ser observado que os DIU são os fármacos que apresentam mais evidências de efetividade com relação aos desfechos CV, com claros benefícios para todos os tipos de eventos. Há situações em que a indicação de um ou outro grupo ganha destaque, de acordo com a comorbidade presente. O BB poderá ser considerado como fármaco inicial em situações específicas, como a associação de arritmias supraventriculares, enxaqueca, IC e coronariopatia, sendo que, nas duas últimas condições, deverá estar associado a outros fármacos.^{47,48}

A posologia deve ser ajustada para que se consiga redução da PA até valores considerados adequados para cada caso (metas terapêuticas).^{1,2,8,79} Se o objetivo terapêutico não for conseguido com a monoterapia inicial, três condutas são possíveis:

- se o resultado for parcial, mas sem efeitos adversos, recomenda-se aumentar a dose do medicamento em uso, podendo também ser considerada a associação com anti-hipertensivo de outro grupo terapêutico;
- quando não houver efeito terapêutico esperado na dose máxima preconizada ou se surgirem eventos adversos, recomenda-se substituir o anti-hipertensivo inicialmente utilizado, reduzir a dosagem e associar outro anti-hipertensivo de classe diferente ou instituir uma outra associação de fármacos;
- se, ainda assim, a resposta for inadequada, devem-se associar três ou mais medicamentos (Figura 1).

Combinação de medicamentos

A maioria dos pacientes vai necessitar do uso de mais de um medicamento para que sejam atingidas as metas. Por esse motivo, os pacientes com HA estágio 1 e com risco CV alto ou muito alto ou com DCV associada e aqueles com estágio 2 ou 3 com ou sem outros FRCV associados devem ser considerados para o uso de combinação de fármacos (Figura 1). A utilização de associações de dois medicamentos em baixas dosagens em hipertensos estágio 1, mesmo com baixo ou moderado risco CV, embora não preferencial, também poderá ser considerada em casos individuais.

Para a escolha dos medicamentos em associação, deve ser evitado o uso de anti-hipertensivos com mesmo mecanismo

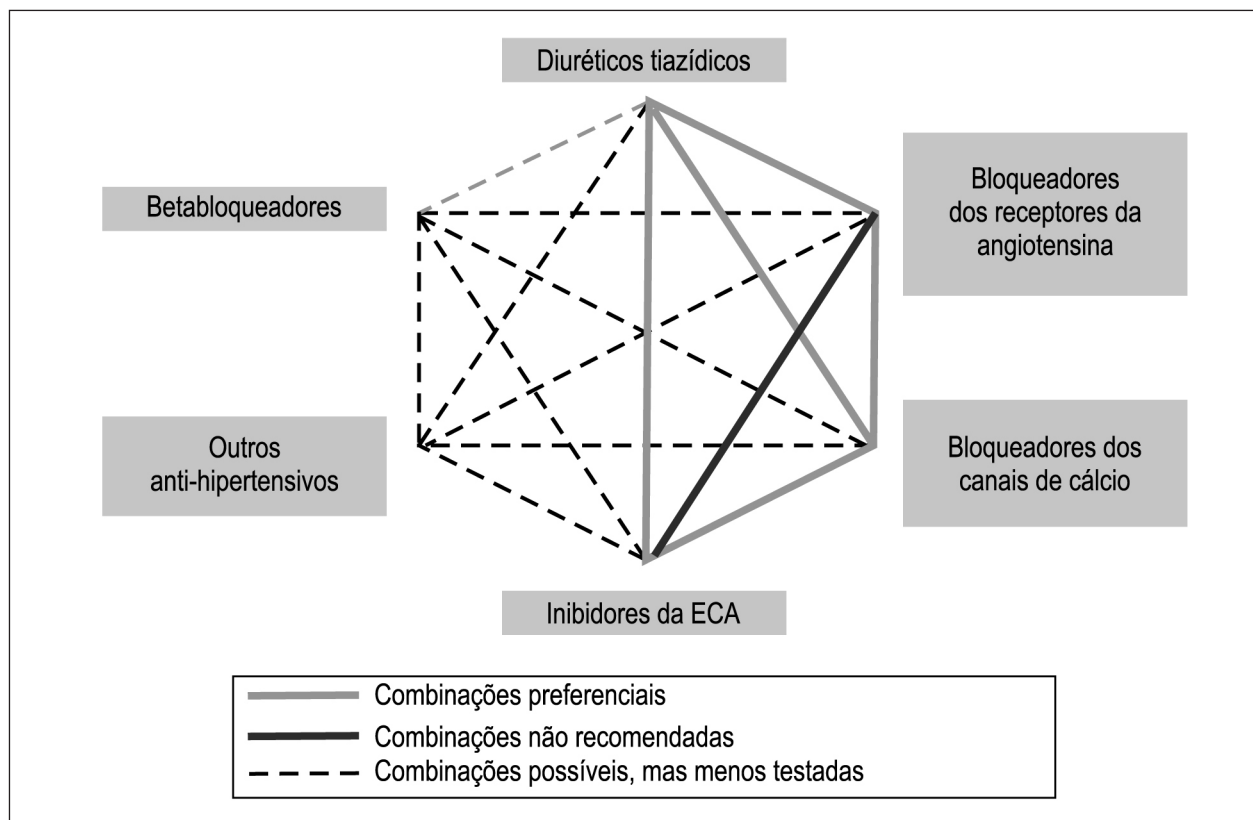


Figura 2. Esquema preferencial de associações de medicamentos, de acordo com mecanismos de ação e sinergia. Adaptado de Journal of Hypertension 2007, 25:1751-1762.

de ação. Fazem exceção a essa regra a associação de DIU tiazídicos com poupadores de potássio. O uso de DIU de alça deve ser reservado para aqueles com RFG abaixo de 30ml/min ou com edema grave. As associações que tenham atuação sinérgica sempre propiciarão resultados melhores (Figura 2).⁸⁰

Particularidades das associações

As associações menos testadas devem ser reservadas para os casos em que haja necessidade de maior número de medicamentos;

O uso de BB associado a DIU deve ser feito com cautela em pacientes que apresentem alterações do metabolismo dos glicídeos, pois ambos os fármacos favorecem seu agravamento;

A associação de IECA com BRA não é recomendada, pois, além de não mostrar benefício em desfechos CV, acrescentou risco de efeitos adversos;³³

São praticamente inexistentes estudos comparando diretamente uma associação com outra. Um estudo demonstrou que a combinação de IECA a BCC, comparada à associação de IECA com DIU, foi mais efetiva na redução de morbimortalidade CV e progressão de doença renal, para uma redução da PA semelhante, sobretudo em indivíduos não obesos.^{81,82}

As combinações podem ser feitas com fármacos em separado ou em associação fixa (na mesma formulação galênica). Se, por um lado, o uso de combinações livres

permite-nos a escolha da dose de cada um dos componentes, por outro, verificou-se que o uso de associações fixas favorece a adesão à terapêutica, pelo uso de menor número de comprimidos.⁸³

Caso não sejam alcançadas as metas de controle da PA com dois fármacos, podem ser tomadas algumas decisões:

- em caso de resultado parcial e sem efeitos colaterais, pode-se optar por aumentar a dose da combinação inicial ou acrescentar mais um anti-hipertensivo de outra classe;
- quando a meta não tiver sido atingida na dose máxima preconizada, ou se surgirem eventos adversos, recomenda-se a substituição da combinação;
- se, nas doses máximas possíveis, não se obtiver controle da PA, devem-se associar outros anti-hipertensivos (Figura 1).

Caso o DIU não tenha sido a primeira escolha e não esteja sendo utilizado na associação de dois fármacos, deve ser o terceiro a ser acrescentado. Seu uso potencializa a ação anti-hipertensiva de qualquer dos medicamentos iniciais.

Nos casos em que se configure a HA resistente (falta de controle da PA com o uso de pelo menos três medicamentos em dosagens máximas toleradas, sendo um deles um DIU), está indicada a associação de espironolactona.⁸⁴⁻⁸⁶ Os simpaticolíticos de ação central (clonidina) ou BB podem ser uma alternativa ao quarto fármaco, ficando o uso de vasodilatadores diretos reservado para casos especiais e em associação com DIU e BB.

REFERÊNCIAS

1. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996;275(20):1571-6.
2. Padwal R, Straus SE, McAlister FA. Evidence based management of hypertension. Cardiovascular risk factors and their impact on decision to treat hypertension: an evidence-based review. *BMJ*. 2001;322(7292):977-80.
3. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(1):14-26.
4. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*. 2015;31(5):549-68.
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13. Erratum in: *Lancet*. 2003;361(9362):1060.
6. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, et al. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med*. 1993;328(13):914-21.
7. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2285-95.
8. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2296-304.
9. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2305-14.
10. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs -- overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33(2):195-211.

11. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33(7):1321-41.
12. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 1997;277(9):739-45.
13. Wright JM, Lee CH, Chamber GK. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug? *CMAJ*. 1999;161(1):25-32.
14. 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). SHEP-Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265(24):3255-64.
15. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcome in high-risk hypertensive patients 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;228(23):2981-97.
16. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):713-20.
17. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000;356(9246):1955-64.
18. Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén 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(9192):1129-33.
19. Stassen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger, 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). *Lancet*. 1997;350(9080):757-64.
20. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000;356(9227):366-72. Erratum in: *Lancet*. 2000;356(9228):514.
21. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomized 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(9227):359-65.
22. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2000;356(9246):1949-54.
23. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906.
24. 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 on hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet*. 1999;353(9489):611-6.
25. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
26. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;354(9287):1033-41. Erratum in: *Lancet*. 2001;358(9292):1556. *Lancet*. 2002;359(9323):2120.
27. Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention or endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003.
28. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):1004-10.
29. Julius S, Kejdelsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients in high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan and amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2022-31.
30. Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, McInnes GT, Zanchetti A, Brunner HR, et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. *Hypertension*. 2006;48(3):385-91.
31. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Ueshima K, Oba K, et al; Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial Group. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension*. 2008;51(2):393-8.
32. Suzuki H, Kanno Y; Efficacy of Candesartan on Outcome in Saitama Trial (E-COST) Group. Effects of candesartan on cardiovascular outcomes in Japanese hypertensive patients (E-COST). *Hypertens Res*. 2005;28(4):307-14. Erratum in: *Hypertens Res*. 2005;28(6):553.
33. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
34. 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
35. Calberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*. 2004;364(9446):1684-9. Erratum in: *Lancet*. 2005;365(9460):656.
36. Lindholm LH, Calberg B, Samuelsson O. Should beta blocker remain a first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005;366(9496):1545-53.
37. Bradley H, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for the use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2006;24(11):2131-41.
38. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al; ALTITUDE Investigators. Cardioresenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2204-13.
39. The hypertension optimal treatment study (the HOT study). *Blood Press*. 1993;2(1):62-8.
40. Vongpatanasin W, Kario K, Atlas SA, Victor RG. Central sympatholytic drugs. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(9):658-61.

41. Kaplan NM, Victor RG. Clinical hypertension. 11th ed. China: Wolters Kluwer; 2015. p. 198-262.
42. Wagner ML, Walters AS, Coleman RG, Hening WA, Grasing K, Chokroverty S. Randomized double-blind, placebo-controlled study of clonidine in restless legs syndrome. *Sleep*. 1996;19(1):52-8.
43. Bond WS. Psychiatric indications for clonidine. *J Clin Psychopharmacol*. 1986;6(2):81-7.
44. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med*. 2000;132(10):788-93.
45. Fedorak RN, Field M, Chang EB. Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Ann Intern Med*. 1985;102(2):197-9.
46. Esler M, Dudley F, Jennings G, Debinski H, Lambert G, Jones P, et al. Increased sympathetic nervous activity and the effects of its inhibition with clonidine in alcoholic cirrhosis. *Ann Intern Med*. 1992;116(6):446-55.
47. Helfand M, Peterson K, Dana T. Drug class review on beta adrenergic blockers: Final Report [Internet]. [Cited in 2015 Jan 10]. Available from: <http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/final.cfm>
48. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al; Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25(15):1341-62.
49. Dulin B, Abraham WT. Pharmacology of carvedilol. *Am J Cardiol*. 2004;93(9A):3B-6B.
50. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep*. 2007;9(4):269-77.
51. Elliott WJ, Ram CV. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(9):687-9.
52. Messerli FH. Calcium antagonists in hypertension: from hemodynamics to outcomes. *Am J Hypertens*. 2002;15(7 Pt 2):94S-97S.
53. Elliott WJ, Bandari A. The role of calcium antagonists in stroke prevention. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005;7(4 Suppl 1):5-8.
54. Nathan S, Pepine CJ, Bakris GL. Calcium antagonists: effects on cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 2005; 46(4):637-42.
55. Oparil S, Bakir SE. [Calcium antagonists in cardiovascular disease: clinical evidence from morbidity and mortality trials]. *Drugs*. 2000;59 Spec No 2:25-37.
56. Rollins G. Calcium antagonist and beta blocker regimens found equally effective in hypertensive patients with coronary artery disease. *Rep Med Guidel Outcomes Res*. 2004;15(2):1, 5-6.
57. Sindone A, Erlich J, Perkovic V, Suranyi M, Newman H, Lee C, et al. ACEIs for cardiovascular risk reduction—have we taken our eye off the ball? *Aust Fam Physician*. 2013;42(9):634-8.
58. Vejakama P, Thakkinian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Reno-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2012;55(3):566-78.
59. Baram M, Kommuri A, Sellers SA, Cohn JR. ACE inhibitor-induced angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):442-5.
60. Ryan MJ, Tuttle KR. Elevations in serum creatinine with RAAS blockade: why isn't it a sign of kidney injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(5):443-9.
61. Polifka JE. Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(8):576-98.
62. Laube GF, Kemper MJ, Schubiger G, Neuhaus TJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy: long-term outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(5):F402-3.
63. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362(9386):759-66.
64. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.
65. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60.
66. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):870-8.
67. Müller DN, Derer W, Dechend R. Aliskiren-mode of action and preclinical data. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(6):659-62.
68. Danser AH. (Pro)renin receptors: are they biologically relevant? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(1):74-8.
69. Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. *Diabetes*. 2008;57(12):3297-306. Erratum in: *Diabetes*. 2009;58(3):770.
70. Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD007066.
71. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR, Bleske BE, Weder AB. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension*. 2011;57(4):689-94.
72. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension*. 2012;59(6):1110-7.
73. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, Kostis J, Alpert C, Woodward M, et al; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2007;25(5):951-8. Erratum in: *J Hypertens*. 2007;25(7):1524.
74. 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(7):1282-9.
75. vanVark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugs JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2088-97.
76. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893-906. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004 Jan 8;350(2):203
77. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al; ONTARGET investigators. 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(9638):547-53.
78. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab*. 2004;30(6):487-96.

79. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16.
80. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122(3):290-300.
81. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-28.
82. Bakris GL, Sarafi PA, Weir MR, Dahlöf 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 pre-specified secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9721):1173-81.
83. 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(7):1584-90.
84. Vaclavik J, Sediak R, Plachy M, Navratil K, Plasek J, Jarkovsky J, et al. Addition of spiro lactone in patients with resistant hypertension (ASPIRANT): a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2011;57(6):1069-75. Erratum in: *Hypertension*. 2015;65(2):e7.
85. Bobrie G, Frank M, Azizi M, Peyrard S, Boutouyrie P, Chatellier G, et al. Sequential nophron blockade vs. sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens*. 2012;30(8):1656-64.
86. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Alqatahni F, Panta R, Ishak N, et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Am J Hypertens*. 2015;28(11):1376-85.