

CAPÍTULO 8 - HIPERTENSÃO E CONDIÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS

Diabetes melito

A associação de HA e DM dobra o risco CV e tem aumentado a prevalência de HA, fato ligado à elevação nas taxas de sobrepeso e obesidade, bem como ao aumento da população de idosos em nosso meio.¹ A incidência de HA em pacientes diabéticos tipo 1 aumenta de 5%, aos 10 anos de idade, para 33%, aos 20 anos, e para 70%, aos 40 anos.² Há uma estreita relação entre o desenvolvimento de HA e a presença de albuminúria nessa população.³ Esse aumento na incidência de HA pode atingir 75-80% nos pacientes com doença renal diabética.⁴ Cerca de 40% dos pacientes com diagnóstico recente de DM tipo 2 têm HA.⁵ Em aproximadamente 50% dos diabéticos tipo 2, a HA ocorre antes do desenvolvimento de albuminúria. Todo hipertenso diabético é considerado de alto risco CV. Além de todos os exames complementares recomendados para os hipertensos, especificamente nos diabéticos é necessária a pesquisa da excreção urinária de albumina, o exame de fundo de olho e a avaliação de provável hipotensão postural, que pode caracterizar a presença de disfunção do sistema nervoso autônomo.⁶

Quanto às metas de PA a serem atingidas, há muitas controvérsias. Tem havido, contudo, recente consenso para o alcance de valores de PA < 130/80 mmHg. (GR: IIb; NE: B). Para o TNM da HA no diabético, valem todas as recomendações expressas no capítulo desta diretriz que trata especificamente desse assunto. A escolha terapêutica deve ser baseada na eficácia do medicamento e na tolerabilidade ao mesmo. Considerando-se que todo diabético apresenta alto risco CV, o tratamento inicial inclui a associação de dois ou mais fármacos de classes diferentes.⁷ Nos hipertensos diabéticos sem nefropatia, todos os anti-hipertensivos podem ser utilizados. Entretanto, na presença de nefropatia diabética, o uso de medicamentos inibidores do SRAA é preferencial.⁸ (GR: I; NE: A) A utilização simultânea de IECA e BRA deve ser evitada devido ao risco de complicações.^{9,10} Apesar de agravarem a resistência à insulina, os BB são úteis no controle pressórico dos diabéticos, em especial quando usados em combinação no tratamento de hipertensos com DAC ou IC.¹¹

Síndrome metabólica

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada pela coexistência de FRCV (HDL baixo, triglicérides elevados, HA e dislipidemia) associada ou não à presença de obesidade central (identificada pela medida da CA). Várias são as definições de SM emitidas por diversas entidades. Em 2009, essas entidades realizaram uma força-tarefa, na tentativa de harmonizar as diversas definições de SM.¹² Os critérios estão descritos no capítulo de estratificação de risco CV. A presença de HA na SM aumenta o risco CV global. O tratamento inicial baseia-se em MEV associada ou não ao uso de medicamentos. Uma vez que as medidas não farmacológicas isoladamente não controlam a PA, o tratamento medicamentoso se impõe toda vez que a PA estiver igual ou superior a 140/90 mmHg.¹³ Não existem evidências de

benefícios do uso de medicamentos anti-hipertensivos na SM com PA normal. Na presença de dislipidemia, os medicamentos preferenciais para início de tratamento da HA na SM são os bloqueadores do SRAA e os BCC.¹³⁻¹⁹

Doença coronária

O tratamento da HA associada com DAC, que inclui pacientes pós-infarto do miocárdio, com angina de peito e revascularização miocárdica, deve contemplar preferencialmente os BB, IECA ou BRA, além de estatinas e aspirina. Os BB demonstraram grande benefício após IAM, especialmente no período de dois anos após o evento agudo.²⁰ Do mesmo modo, os IECA testados nessa condição também demonstraram efeito benéfico.^{21,22} Em pacientes com DAC crônica e múltiplos FR, como HA, o IECA demonstrou efeito favorável na redução de desfechos clínicos relevantes.²³ (NE: I; GR: A) Em relação ao nível pressórico a ser atingido, deve-se considerar a possibilidade de efeito da curva J, demonstrado em diferentes estudos,²⁴⁻²⁷ em que a redução sobretudo diastólica excessiva pode precipitar eventos CV em pacientes com DAC obstrutiva. Medicamentos adicionais para atingir a meta (PA < 130/80 mmHg) são BCC e DIU tiazídicos.²⁸ (GR: IIa; NE: B)

Acidente vascular encefálico

O AVE é a manifestação mais comum da lesão vascular causada pela HA. No ataque isquêmico transitório (AIT), o déficit neurológico é restabelecido dentro de 24 horas, sem sequelas clinicamente detectáveis.

Tratamento medicamentoso da hipertensão no paciente com AVE prévio

Cronicamente, a terapia anti-hipertensiva eficaz, mantendo PA menor que 130/80 mmHg, tem tido um papel decisivo na prevenção secundária de todos os tipos de AVE e AIT.²⁹⁻³⁵ (GR: IIa; NE: B). Desde que se obtenha a redução da PA, qualquer medicamento anti-hipertensivo poderá ser utilizado.^{20,36,37} Evidências clínicas não permitem uma conclusão definitiva para o uso preferencial de BRA quando comparados aos outros anti-hipertensivos na prevenção secundária de AVE.^{34,35} No momento, não há evidências que iniciem a terapêutica anti-hipertensiva seja efetiva com PAS menor que 140 mmHg em pacientes com passado de AVE. (GR: III; NE: B)

Doença renal crônica

Nessa população, a redução pressórica constitui a medida mais eficaz para a redução do risco CV e atenuação da progressão do dano renal, independentemente do anti-hipertensivo utilizado.^{38,39} (GR: I; NE: A). Atenção especial deve ser dispensada a pacientes com albuminúria elevada, pois essa é determinante de evolução desfavorável da doença renal,⁴⁰ bem como de aumento do risco CV.⁴¹ (GR: IIa; NE: A). Pacientes idosos com doença renovascular, DAC e com risco de hipotensão postural frequentemente requerem a individualização do tratamento anti-hipertensivo.⁴⁰ (GR: IIa; NE: C). De modo geral, recomendam-se valores pressóricos inferiores a 130/80 mmHg, especialmente naqueles com

albuminúria acima de 30 mg/g de creatinina e em diabéticos.^{42,43} Nesses, a manutenção de PA inferior a 130/80 mmHg reduz a albuminúria e o risco de AVE, porém sem evidência de diminuição de evento CV e mortalidade.^{44,45} (GR: IIa; NE: A) Permanece, contudo, incerto se a redução pressórica para esses valores se associa à melhor evolução da DRC e à redução de mortalidade.^{7,46,47} (GE: IIb; NE: B) A presente diretriz sugere a adoção das metas pressóricas do Quadro 1.

Escolha do anti-hipertensivo: doença renal crônica estágios 1 a 5 em tratamento conservador

Os DIU tiazídicos continuam recomendados, por serem eficazes nos estágios 1, 2 e 3 da DRC, enquanto os DIU de alça são preconizados para os estágios 4 e 5. Essa classe de fármacos reduz a morbimortalidade CV,^{48,49} sendo considerada de escolha para associação em DRC.^{38,49,50} (GR: I; NE: A) Os IECA ou BRA são fármacos largamente utilizados em DRC, sendo eficazes para o controle da HA bem como para a redução da albuminúria.⁵¹⁻⁵⁵ (GR: I; NE: A) Em relação aos inibidores diretos da renina e aos antagonistas dos receptores mineralocorticoides, ambos com ação anti-proteinúrica, não existem evidências para sua aplicação na prática clínica.⁵⁶⁻⁵⁸ O risco de hiperpotassemia deve ser considerado especialmente com os últimos. Um aspecto polêmico refere-se ao bloqueio duplo do SRAA. A combinação de IECA com BRA^{59,60} ou de um inibidor de renina com IECA ou BRA¹⁰ resultou em maior ocorrência de lesão renal aguda e de hiperpotassemia, levando a proscrisção dessa estratégia da prática nefrológica. (GR: I; NE: A) Por outro lado, em estudo recém-publicado na doença renal policística do adulto⁶¹ bem como em meta-análise realizada em diabéticos com DRC,⁶² a associação de IECA com BRA retardou a evolução da nefropatia sem causar hiperpotassemia grave e lesão renal aguda. (NE: IIb, GR: B) No entanto, à luz das evidências atuais, o bloqueio duplo do SRAA permanece contraindicado. (GR: I; NE: A) Os BCC são eficazes, em especial para uso combinado com IECA ou BRA, associando-se a redução de eventos CV.^{63,64} Outras opções incluem BB, inibidores adrenérgicos de ação central e, eventualmente, vasodilatadores de ação direta, como minoxidil e hidralazina.

Abordagem da doença renal crônica estágio 5 em terapia renal substitutiva

A maior parte dos estudos sobre HA nos pacientes com DRC em terapia dialítica baseia-se na mensuração dos níveis pressóricos pré-diálise; sabe-se, contudo, que a PA obtida dessa forma, além de apresentar grande variabilidade, está geralmente

superestimada, assim como é subestimada quando obtida após a diálise.^{65,66} Nesse sentido, a medição da PA desses pacientes deve ser feita preferencialmente fora das unidades de diálise, nos intervalos interdialíticos.⁶⁷ (GR: IIa; NE: B) As medidas de PA residencial são mais reprodutíveis que as obtidas no pré- e pós-diálise, apresentam boa associação com a MAPA de 44 horas, bem como com o prognóstico CV em pacientes dialíticos.⁶⁸⁻⁷⁰ (GR: IIa; NE: B) Além disso, um estudo randomizado, mostrou que decisões terapêuticas baseadas na medição de PA residencial associam-se a melhor controle pressórico interdialítico avaliado pela MAPA de 24h em comparação à medição de PA pré-diálise.⁷¹ Com relação à MAPA, deve-se ressaltar que, apesar do exame com 44 horas de duração ser considerado o padrão ouro em estudos para avaliação nos pacientes hemodialíticos, as dificuldades técnicas para sua realização, favorecem o uso da MAPA de 24 horas e das medidas residenciais da PA.

A associação entre PA e mortalidade em pacientes com DRC em terapia dialítica tem distribuição em “U” para a PAS e a PAD, de tal forma que tanto os níveis elevados, quanto os reduzidos, relacionam-se com mau prognóstico.⁷⁰ (GR: IIa; NE: B) Não existem estudos suficientes para embasar com grau de evidência satisfatório o diagnóstico de HA nos pacientes em terapia dialítica; contudo, os valores mais aceitos para esse propósito são para as pressões arteriais pré- e pós-hemodiálise $\geq 140/90$ mmHg e $\geq 130/80$ mmHg, respectivamente.^{70,71} (GR: IIa; NE: C) Médias de PAS na medição domiciliar entre 120 e 130 mmHg e na MAPA entre 110 e 120 mmHg associaram-se com melhor prognóstico em um estudo que envolveu 326 pacientes em hemodiálise.⁶⁸ (GR: IIb; NE: B)

Como nessa população a hipervolemia tem papel principal na etiologia da HA, o manejo terapêutico deve considerar essa variável, focando-se o tratamento no controle gradual do “peso-seco”, via restrição hídrica e salina, além de se promover ultrafiltração adequada nas seções de hemodiálise.⁷¹⁻⁷⁵ (GR: IIa, NE: B) A escolha dos anti-hipertensivos deve ser individualizada e baseada em características como comorbidades, efeito cardioprotetor do fármaco, características farmacocinéticas intra- e interdialítica e efeitos colaterais.^{71,72} (GR: IIa; NE: C)

Em pacientes transplantados renais, os BCC constituem boa opção para o tratamento da HA, pois são anti-hipertensivos eficazes e possuem a propriedade de antagonizar a vasoconstrição arteriolar causada pela ciclosporina.⁷⁶ Medicamentos que bloqueiam o SRAA podem melhorar os resultados do transplante em pacientes com excreção urinária de albumina aumentada. Os DIU, BB, simpaticolíticos de ação central e vasodilatadores podem ser utilizados de acordo com o julgamento clínico.^{77,78}

Quadro 1. Metas pressóricas para pacientes em tratamento conservador, de acordo com a etiologia da doença renal e com a excreção urinária de albumina.

	ALBUMINÚRIA <30mg/24 horas	ALBUMINÚRIA >30 mg/24horas
DRC não diabética	<140/90 mmHg	<130/80 mmHg
Fármaco preferencial	Qualquer	IECA ou BRA
DRC diabética	<130/80 mmHg	<130/80 mmHg
Fármaco preferencial	Qualquer	IECA ou BRA

DRC: doença renal crônica; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador dos receptores da angiotensina II.

REFERÊNCIAS

- Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. High blood pressure and diabetes mellitus: are all antihypertensive drugs created equal. *Arch Intern Med.* 2000;160(16):2447-52.
- Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension.* 1992;19(5):403-18.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes. Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):19-62.
- Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care.* 1991;14 Suppl 4:13-26.
- Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens.* 1993;11(3):309-17.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-20. Erratum in: *JAMA.* 2014;311(17):1809.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. ACCORD Study Group. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1575-85.
- Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al; 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(12):1410-9.
- 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(16):1727-36.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal endpoints in a trial of alicoren for type 2 diabetes. *New Engl J Med.* 2012;367(23):2204-13.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC 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.* 2013;31(7):1281-357.
- 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(16):1640-5.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52. Erratum in: *Circulation.* 2005;112(17):e298.
- Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998;6 Suppl 2:51S-209S. Erratum in: *Obes Res.* 1998;6(6):464.
- World Health Organization. (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic: report on a WHO consultation. (Technical Report Series 894). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
- Canadian guidelines for body weight classification in adults. Ottawa (Canada): Health Canada Publications Centre; 2003. (Publication ID No. 4645).
- Khan NA, McAlister FA, Rabkin SW, Padwal R, Feldman RD, Campbell NR, et al. Canadian Hypertension Education Program. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension, part II: therapy. *Can J Cardiol.* 2006;22(7):583-93.
- Hara K, Matsushita Y, Horikoshi M, Yoshiike N, Yokoyama T, Tanaka H, et al. A proposal for the cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. *Diabetes Care.* 2006;29(5):1123-4.
- Brandão AP, Brandão AA, Nogueira AR, Suplicy H, Guimarães JJ, Oliveira JE. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(supl 1):1-28.
- 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.
- Borghesi 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(7):665-72.
- Gustafsson F, Kober L, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Ottesen MM, Sonne B, et al. Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with a history of arterial hypertension. TRACE study group. *Eur Heart J.* 1998;19(4):588-94.
- Arnold JM, Yusuf S, Young J. Prevention of heart failure in patients in the heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study. *Circulation.* 2003;107(9):1284-90.
- 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(12):884-93.
- Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al; ONTARGET investigators. 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(7):1360-9.
- 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(4):660-8.
- 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(6):1400-6.
- 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 Hypertens.* 2014;32(1):3-15.
- Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke.* 2003;34(11):2741-8.
- PATS Collaborating Group. Poststroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. *Chin Med J (Engl).* 1995;108(9):710-7.
- 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(12):2557-62.

32. 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(9287):1033-41. Erratum in: *Lancet*. 2001;358(9292):1556; *Lancet*. 2002;359(9323):2120.
33. Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen JA, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res*. 2009;32(11):1032-40.
34. 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(6):1218-26.
35. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al; ProFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1225-37.
36. White CL, Pergola PE, Szychowski JM, Talbert R, Cervantes-Arriaga A, Clark HD, et al; SPS3 Investigators. Blood pressure after recent stroke: baseline findings from the secondary prevention of small subcortical strokes trial. *Am J Hypertens*. 2013;26(9):1114-22.
37. Paul SL, Thrift AG. Control of hypertension 5 years after stroke in the North East Melbourne Stroke Incidence Study. *Hypertension*. 2006;48(2):260-5.
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150.
39. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smith L, D'Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005;366(9502):2026-33.
40. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Matalone M, Pisoni R, Gaspari F, et al. Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. The "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int Suppl*. 1997;63:S54-7.
41. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. 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(9731):2073-81.
42. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. 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(5):342-51.
43. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, Cleveland WH, et al; AASK Collaborative Research Group. Intensive blood pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363(10):918-29.
44. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaird fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123(24):2799-810.
45. Reboli G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancina G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens*. 2011;29(7):1253-69.
46. Upadhyay A, Earley A, ShaHaynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):541-8.
47. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172(17):1296-303.
48. Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L, Vanholder R, London G, Cochat P, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Non-dialysis-dependent Chronic Kidney Disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(3):490-6.
49. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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(23):2981-97. Erratum in: *JAMA*. 2004;291(18):2196.
50. Rahman M, Ford CE, Cutler JA, Davis BR, Piller LB, Whelton PK, et al; ALLHAT Collaborative Research Group. Long-term renal and cardiovascular outcomes in Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(6):989-1002.
51. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al; 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(9590):829-40.
52. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355(9200):253-9.
53. 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.
54. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R; 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.
55. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997;349(9069):1857-63.
56. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2433-46.
57. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;70(12):2116-23.
58. Bomback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(2):199-211.
59. 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(9638):547-53.
60. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013; 369(20):1892-903. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014;158:A7255.
61. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al; HALT-PKD Trial Investigators. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2255-66.
62. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015;385(9982):2047-56.

63. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. 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 multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906.
64. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlof 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 a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9721):1173-81.
65. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF, Zoccali C. Pre- and postdialysis blood pressures are imprecise estimates of interdialytic ambulatory blood pressure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(3):389-98.
66. Rohrscheib MR, Myers OB, Servilla KS, Adams CD, Miskulin D, Bedrick EJ, et al; DCI Medical Directors. Age-related blood pressure patterns and blood pressure variability among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1407-14.
67. Agarwal R, Andersen MJ, Bishu K, Saha C. Home blood pressure monitoring improves the diagnosis of hypertension in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;69(5):900-6.
68. Bansal N, McCulloch CE, Rahman M, Kusek JW, Anderson AH, Xie D, et al; CRIC Study Investigators. Blood pressure and risk of all-cause mortality in advanced chronic kidney disease and hemodialysis: the chronic renal insufficiency cohort study. *Hypertension*. 2015;65(1):93-100.
69. Agarwal R, Satyan S, Alborzi P, Light RP, Tegegne GG, Mazengia HS, et al. Home blood pressure measurements for managing hypertension in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2009;30(2):126-34.
70. Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension*. 2010;55(3):762-8.
71. da Silva GV, de Barros S, Abensur H, Ortega KC, Mion D Jr; Cochrane Renal Group Prospective Trial Register: CRC060800146. Home blood pressure monitoring in blood pressure control among haemodialysis patients: an open randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(12):3805-11.
72. 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(4):273-84.
73. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45(Suppl 3):S1-S153.
74. Horl MP, Horl WH. Dialysis: normovolemia is a therapeutic target for hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(8):438-9.
75. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2009;53(3):500-7.
76. Grzešek G, Wiciński M, Malinowski B, Grzesk E, Manyslak S, Odrawaz-Sypniewska G, et al: Calcium blockers inhibit cyclosporine A-induced hyperreactivity of vascular smooth muscle cells. *Mol Med Rep*. 2012;5(6):1469-74.
77. Cross NB, Webster AC, Masson P, O'connell PJ, Craig JC. Antihypertensives for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation*. 2009;88(1):7-18.
78. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D, McKay D, et al. Assessment and Management of Hypertension in Transplant Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(6):1248-60.