

QUAIS OS MELHORES FÁRMACOS E COMBINAÇÕES NO HIPERTENSO AFRODESCENDENTE?

WHAT ARE THE BEST DRUGS AND COMBINATIONS IN AFRO-DESCENDANT HYPERTENSIVE PATIENTS?

Frida L Plavnik¹, Nelson Dinamarco²

RESUMO

Hipertensão em afrodescendentes ocorre de forma precoce, com elevadas taxas de eventos cardiovasculares em comparação a caucasianos. Além da influência genética, níveis baixos de atividade plasmática de renina, maior sensibilidade ao sal, menor capacidade de excretar sódio e outros mecanismos estão envolvidos e comentados no presente artigo. Para tratamento farmacológico, foram avaliados vários estudos como CREOLE, ALLHAT, CARDIA, JHS, REGARDS, AASK, ACCOMPLISH, artigos de revisão e metanálises de diversos, e das diretrizes mais atuais, como europeia, americana, brasileira para comparar indicação de tratamento. Diversas classes farmacológicas, como bloqueadores de canais cálcio, β -bloqueadores, inibidores sistema renina angiotensina aldosterona e diuréticos foram incluídas na presente revisão com intuito de comparar utilização e indicação para pacientes hipertensos afrodescendentes. Concluímos que diversos pontos relevantes devem ser considerados no tratamento em afrodescendentes que englobam as características fisiopatológicas, desenvolvimento precoce das lesões em órgãos-alvo, além de maiores taxas de eventos cardiovasculares e renais. Logo além da mudança de estilo de vida, melhoria da alimentação, o tratamento combinado, provavelmente como de primeira linha, deve ser uma abordagem considerada, e os fármacos utilizados devem visar controle pressórico e inibição do processo inflamatório que resulta em piores desfechos. Importante ressaltar que representatividade da população afrodescendente foi insatisfatória para conclusão robusta. Podemos inferir pela literatura disponível e diretrizes que no tratamento inicial deve ser considerado o uso DTZ ou tiazídico-símile, ou BCC DHP, embora instituição de combinações fixas com iECA ou BRA tem importância na proteção dos órgãos alvo que ocorre de forma mais precoce e grave nesta população.

Descritores: Hipertensão; Hipertensão em Afrodescendentes; Tratamento Farmacológico.

ABSTRACT

Hypertension in African descendants occurs early, with high rates of cardiovascular events compared to Caucasians. In addition, genetic influence, low levels of plasma renin activity, greater sensitivity to salt, low sodium secretion, and other mechanisms are involved and discussed in this article. For pharmacological treatment, several studies were evaluated, such as CREOLE, ALLHAT, CARDIA, JHS, REGARDS, AASK, ACCOMPLISH, review articles and meta-analyzes and guidelines, such as European, American, Brazilian to compare treatment indication. Several pharmacological classes, such as calcium channel blockers, β -blockers, renin angiotensin system inhibitors, aldosterone and diuretics were included in present review in order to compare utilization and indication for Afro-descendant hypertensive patients. We concluded that several relevant points should be considered in the treatment of African descendants that include pathophysiological characteristics, early development of lesions in target organs, in addition to higher rates of cardiovascular and renal events. In addition to lifestyle changes, improved nutrition, combined treatment, probably as a first-line treatment, should be considered as an approach, and the drugs used should aim at blood pressure control and inhibition of the inflammatory process, which results in worse outcomes. It is important to highlight that the representativeness of the Afro-descendant population was unsatisfactory for a robust conclusion. We can infer the initial treatment the use of DTZ or thiazide-like, or BCC DHP should be considered, although the institution of fixed combinations with ACE inhibitors or ARBs is important in the protection of target organs that occurs earlier and more seriously. in this population.

Keywords: Hypertension; Hypertension in People of African Descendants, Pharmacological Treatment.

1. Médica assistente do Grupo de hipertensão arterial do hospital alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, Pesquisadora colaboradora - InCor São Paulo.

2. Professor Titular de Cardiologia, Colegiado de Medicina/DCSAU - Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC) e Faculdade Santo Agostinho (FASA), Fellowship pela American Heart Association (FAHA).

Correspondência: Nelson Dinamarco. dinamarco@uesc.br

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/20212803217-12>

INTRODUÇÃO

Dados da literatura indicam que a hipertensão arterial em afrodescendentes ocorre precocemente, a partir de faixas etárias mais jovens se comparado a indivíduos brancos, com média de pressão arterial, prevalência de hipertensão arterial estágio 3 e taxas de eventos cardiovasculares mais elevadas, como 1,3 e 1,8 maiores de acidente vascular cerebral não fatal e fatal, respectivamente, 1,5 vezes para eventos coronarianos^{1,2,3} e 50% maior mortalidade por insuficiência cardíaca⁴ e risco 3 a 5 vezes maior de complicações renais e evolução para doença renal terminal quando comparados a indivíduos caucasianos.⁵

Nesta população de hipertensos ainda, descreve-se maior variabilidade de pressão arterial (PA) visita a visita, e um percentual maior de padrão “non-dipping” do que em população de outras etnias.^{6,7}

O comprometimento mais precoce dos órgãos alvo da doença hipertensiva nesta população foi demonstrado no estudo CARDIA⁸ e em uma coorte do estudo ARIC⁹, onde a população afrodescendente apresentou massa ventricular esquerda maior que se correlacionou de forma independente com os níveis de pressão arterial sistólica (PAS) e artérias carótidas mais rígidas do que os caucasianos, respectivamente, sugerindo que esta alteração ocorre mais precocemente ou tem progressão mais rápida.

Mais recentemente, os estudos Jackson Heart Study¹⁰ (JHS) e REGARDS¹¹ estimaram que 32,5% do risco cardiovascular foi atribuído hipertensão arterial.

Desta forma, a escolha do tratamento farmacológico da hipertensão arterial no paciente afrodescendente está relacionada aos mecanismos fisiopatológicos que resultam na elevação persistente dos níveis pressóricos.

MECANISMOS CONHECIDOS NA GÊNESE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL EM AFRODESCENDENTES

Apesar de amplamente estudados, os mecanismos envolvidos na gênese da hipertensão arterial em afrodescendentes ainda não estão totalmente esclarecidos. Diversos estudos apontam uma influência genética extremamente importante, com detecção de múltiplas variantes e expressões variáveis dependendo do subgrupo da população afrodescendente avaliada^{12,13} além de níveis mais baixos de atividade plasmática de renina, maior sensibilidade ao sal, e menor capacidade de excretar sódio quando comparados a indivíduos brancos¹⁴, aumento da resistência vascular¹⁵, menor vasodilatação dependente do endotélio devido à menor disponibilidade de óxido nítrico^{16,17}, maior vasoconstrição em resposta a estimulação beta-adrenérgica¹⁸, entre outros mecanismos propostos.

A maior sensibilidade ao sal, por sua vez, parece estar relacionada à expressão de variantes genéticas, sendo a mais frequente a substituição da treonina pela metionina, T594M, que afetaria a absorção tubular renal de sódio e água, sendo este mecanismo mediado pelos canais epiteliais de sódio no túbulo renal.¹⁹ Outro potencial mecanismo ligado à sensibilidade ao sal seria a elevação da citocina inflamatória TFG (*transforming growth factor*), que levaria a aumento da matriz intracelular e fibrose com possível progressão da lesão em órgão alvo.²⁰

Estudos mais recentes sugerem que a maior atividade da creatina quinase resultaria em vasoconstrição pelo consumo de APT e esta demanda associada à elevação da creatina quinase poderia levar a uma falta relativa L-arginina e óxido nítrico.²¹

O racional para esta interação é que os sistemas NO e creatina quinase compartilham um precursor comum, a L-arginina, exibindo efeitos antagonistas. O NO inibe a creatina quinase, reduzindo a pressão arterial e promovendo a saúde cardiovascular, já a maior atividade da creatina quinase resultaria em retenção de sódio e maior contratilidade vascular tendo a detecção de renina baixa como potencial epifenômeno.^{21,22}

Outras investigações demonstraram um papel central da maior atividade da sódio/potássio ATPase (determinante da retenção de sódio pelo rim) e da cálcio-ATPase e miosina ATPase (envolvidas na contratilidade vascular) que levariam ao aumento dos níveis pressóricos, sendo a detecção de baixos níveis de renina resultantes da expansão de volume.^{23,24}

Não podemos deixar de mencionar, ainda, fatores externos, decorrentes da modificação dos hábitos alimentares e fatores como obesidade e sedentarismo, além do acesso à saúde mais restrito, que também são extremamente relevantes na escolha do tratamento, quer em monoterapia quer em combinações livres ou combinações de doses fixas.

CLASSES DE ANTI-HIPERTENSIVOS E SUA INDICAÇÃO EM AFRODESCENDENTES: O QUE MOSTRAM OS DADOS DISPONÍVEIS?

Em recente revisão sistemática e metanálise, Seeley et cols²⁵ avaliaram a farmacoterapia para hipertensão na população subsaariana, considerando 32 estudos com 2860 pacientes. Os resultados desse estudo mostraram que a maioria dos estudos comparou monoterapia contra placebo, com apenas três estudos avaliando a terapia combinada. Quando comparado ao placebo, a farmacoterapia geral proporcionou redução de 8,5 mmHg e 8,0 mmHg, na pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), respectivamente, sendo que a classe de bloqueadores dos canais de cálcio foi a única a mostrar evidência de redução na PAS e PAD, atingindo reduções de 18,5 mmHg na PAS e 11,6 mmHg na PAD com taxa de controle de 64% apenas com a monoterapia. Nesse estudo ainda, os diuréticos mostraram eficácia na redução dos níveis pressóricos, porém de menor magnitude.

O uso de iECA não se mostrou melhor que o placebo quando usado em monoterapia, e os betabloqueadores se mostraram igualmente eficazes na redução da PAD quando comparados ao placebo, mas não se mostraram mais eficazes que o placebo na redução da PAS.

Desta forma, os autores concluíram que na população afrodescendente, os bloqueadores dos canais de cálcio parecem ser o agente mais eficaz na redução pressórica, devido à dupla ação desses agentes na redução da concentração de creatina quinase e aumento dos níveis de óxido nítrico, que resultam em menor contratilidade da muscular lisa do vaso.²³

Outro estudo que avaliou a terapia combinada foi o estudo CREOLE²⁶. O objetivo primário foi avaliar qual terapia combinada anlodipino/hidroclorotiazida (A+HCTZ), anlodipino/perindopril (A+P) e perindopril/hidroclorotiazida (P+HCTZ), seria mais eficaz no controle da pressão arterial sistólica utilizando a

monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA) após seis meses de tratamento. Os resultados deste estudo mostraram que as combinações A+P e A+HCTZ foram mais eficazes na redução da PAS à MAPA do que a combinação P+HCTZ, 18,1 mmHg, 17,1 mmHg e 14,2 mmHg, respectivamente.

Neste estudo ainda a combinação de um bloqueador do canal de cálcio (BCC) com iECA ou diurético tiazídico (DTZ), se mostrou mais eficaz do que a combinação de um iECA com DTZ, reforçando a indicação de um BCC como primeiro agente no tratamento de pacientes hipertensos afrodescendentes.

Em estudo realizado na Universidade do Mississippi²⁷ os autores analisaram retrospectivamente dados do Centro Médico da Universidade do Mississippi composto por 5.973 indivíduos brancos e 10.731 negros. Os resultados mostraram que os inibidores do SRA não melhoraram de forma significativa a taxa de controle entre os pacientes negros quando comparado aos não tratados. No entanto, os dados sugeriram que os iECA ou BRA são benéficos quando combinados com DTZ, em comparação aos pacientes não tratados e quando comparado com apenas o DTZ. O estudo concluiu ainda que os dados observados sustentam o uso de uma formulação fixa de iECA ou BRA com um DTZ para o tratamento de primeira linha da hipertensão arterial em negros.

CLASSES DE ANTI-HIPERTENSIVOS E SUA INDICAÇÃO EM AFRODESCENDENTES: CONSIDERANDO O MECANISMO DE AÇÃO

Diuréticos

O principal modo de ação dos DTZ é a inibição da atividade do cotransportador Na⁺+Cl⁻ no túbulo contornado distal com bloqueio da reabsorção de sódio na membrana luminal. Esta absorção de sódio é orientada pela bomba Na⁺+K⁺+ATPase²⁸.

Embora o uso de diuréticos em afrodescendentes pareça ser uma opção lógica no tratamento em função do mecanismo fisiopatológico, a Sociedade Internacional de Hipertensão em Negros recomenda que a maioria dos pacientes precisará de terapia combinada, muitos como escolha de primeira linha, para alcançar a meta preconizada.²⁹

Bloqueadores dos canais de cálcio

O mecanismo de ação proposto para a vasodilatação promovida pelos BCC dihidropiridínicos (DHP) envolve a redução na concentração de cálcio intracelular na musculatura lisa dos vasos. Isso se dá por meio do bloqueio dos canais lentos de cálcio, subtipo L, sensíveis à voltagem nas membranas celulares e saída de cálcio do retículo sarcoendoplasmático^{30,31} mas sabe-se também que essa classe proporciona maior biodisponibilidade de NO nas células endoteliais, e diminuição da degradação do NO por *scavengers* de radicais livres e reduz produtos do estresse oxidativo.³²⁻³⁴

Embora a maioria dos estudos tenha usado anlodipino para avaliação, esse parece ser um efeito de classe, e assim, os BCC DHP teriam eficácia semelhante no controle pressórico dos pacientes afrodescendentes.

Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

O principal modo de ação dos inibidores da ECA é redução da atividade da ECA e possivelmente da angiotensina,

aldosterona e retenção de sódio. Ainda, os inibidores da ECA promovem síntese de NO endotelial³⁵ Assim, a menor disponibilidade de NO em pacientes afrodescendentes poderia, em parte, explicar a menor resposta a esses agentes.

Os mecanismos moleculares envolvidos na ação dos iECA incluíram *upregulation* da atividade da NOS nas células endoteliais e aumento da biodisponibilidade do NO.³⁶ Do exposto, pode-se inferir que apesar do perfil de renina baixa, classicamente apontado nos estudos em afrodescendentes, atualmente outras alterações moleculares parecem contribuir para o menor efeito da inibição da ECA circulante ou tecidual.^{12,31,37}

O uso dos inibidores do sistema renina-angiotensina aldosterona (iECA/BRA) também estão indicados nesta população em função da redução da estimulação de TGB- β 1 mediada pela angiotensina II, e embora a redução dos níveis pressóricos seja menos expressiva nesta população de pacientes, o bloqueio exercido por esses agentes tem impacto na progressão das lesões em órgãos-alvo.

Apesar de não recomendados para monoterapia inicial, os inibidores da ECA e os BRAs tem papel na proteção dos órgãos-alvo, portanto, seu uso em combinação com BCC ou diuréticos tiazídicos parece oferecer uma proteção adicional nesta população.

Beta-bloqueadores

Evidências clínicas indicam que a monoterapia com β -bloqueadores (β -bloq) e outros agentes são igualmente menos eficazes na redução da pressão arterial nessa população em comparação a população branca.³⁸⁻⁴¹ A redução no nível pressórico com β -bloq se deve principalmente à redução do débito cardíaco (DC), e não à redução da resistência vascular periférica (RVP).

Apesar dos β -bloq não apresentarem superioridade nos pacientes afrodescendentes^{42,43} deve ser ressaltado a heterogeneidade em termos de suas propriedades farmacológicas.^{44,45} Pode-se citar, por exemplo, que alguns fármacos são mais seletivos aos receptores adrenérgicos B1 (encontrados principalmente no coração), quando comparados com B2 (brônquicos).⁴⁶ Outros fármacos bloqueiam os alfa receptores, encontrados no músculo liso vascular, bem como os β -receptores. Em destaque o nebivolol, β 1-bloq, cardiosseletivo⁴⁶ que produz vasodilatação dependente do endotélio⁴⁷⁻⁵¹, que demonstrou afinidade 320 vezes maior para receptor β 1 do que para β 2, além de maior β 1 seletividade destes subtipos, incluindo bisoprolol e metoprolol.⁵² Reduz também a frequência cardíaca outros mecanismos de ação, além de manter o DC, volume sistólico e reduzir a RVP.⁵³ Essas características do nebivolol parecem refletir uma combinação de bloqueio β 1 associada a vasodilatação arterial⁵³ e podem apresentar características mais favoráveis do que outros β -bloqueadores não vasodilatadores para o tratamento da hipertensão.

DADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS PROSPECTIVOS DE DESFECHO

Apesar de os estudos de desfechos realizados nas últimas duas a três décadas terem trazido informações valiosas sobre os melhores regimes terapêuticos para a redução da mortalidade cardiovascular, somente alguns incluíram um percentual mais expressivo de participantes afrodescendentes.

AASK (THE AFRICAN AMERICAN STUDY OF KIDNEY DISEASE AND HYPERTENSION)

O AASK⁵⁴ comparou a eficácia de três anti-hipertensivos (ramipril, anlodipino, metoprolol) na progressão da doença renal. Os resultados mostraram que em afrodescendentes, aqueles tratados com ramipril tiveram uma incidência significativamente menor do desfecho primário (redução na taxa de filtração glomerular, doença renal terminal ou morte), especialmente na presença de proteinúria, quando comparados aos pacientes que receberam o BCC ou β -bloq. Esses dados sugerem que além da redução da PA, o reconhecimento dos efeitos pleomórficos do iECA devem ser considerados.

ALLHAT (THE ANTIHYPERTENSIVE AND LIPID-LOWERING TREATMENT TO PREVENT HEART ATTACK TRIAL)

Este estudo, ALLHAT⁵⁵, incluiu mais de 15.000 participantes afrodescendentes, cerca de 35% da amostra total.

Em termos de controle pressórico, após cinco anos de acompanhamento, a pressão arterial sistólica foi significativamente maior nos grupos anlodipino e lisinopril em comparação com o grupo clortalidona, e a pressão arterial diastólica após cinco anos foi significativamente menor com anlodipino.

Neste grupo de pacientes, o uso de anlodipino ou clortalidona não conferiu resultados diferentes em termos de redução pressórica ou eventos, mas nos pacientes tratados com lisinopril e comparados com aqueles que receberam clortalidona, os resultados mostraram pressão arterial sistólica mais alta (em média 4 mmHg) e maior risco de eventos cardiovasculares (~19%), sendo maior para o risco de AVC (~40%) e insuficiência cardíaca (~32%).⁵⁶

ESTUDO ACCOMPLISH

O ACCOMPLISH⁵⁷ foi o único estudo desenhado para a comparação de terapia combinada inicial nos desfechos cardiovasculares, multicêntrico, duplo-cego que comparou as taxas de morbidade e mortalidade por causas cardiovasculares de duas combinações diferentes: benazepril + anlodipino (B+A) comparado com benazepril + hidroclorotiazida (B+HCTZ). No grupo B+A e no grupo B+HCTZ havia 12,1% e 12,5% de pacientes afrodescendentes, respectivamente.

Os resultados nesta população mostraram que os desfechos observados para os grupos B+A e B+HCTZ não foram estatisticamente diferentes, doença CV e mortalidade CV: 6,6 vs. 8,9% (p=0,10); AVC 2,2 vs. 2,1% (p= 0,97), IC 1,7 vs. 2,2% (p= 0,50) e doença renal 3,9 vs. 4,2% (p= 0,75). Ainda, B+A não foi diferente de B+HCTZ no retardo da progressão da doença renal em afrodescendentes.

Brewster et al.⁵⁸ avaliaram os resultados de estudos com subgrupo de afrodescendentes e as recomendações da diretriz americana de 2017. Essas avaliações permitiram inferir que a maioria dos pacientes precisará de múltiplas medicações para atingir controle adequado, os resultados obtidos foram melhores com o uso de terapia baseada em BCC ou DTZ do que com inibidores do SRAA, mesmo quando combinados com outras classes de anti-hipertensivos. Além disso, os autores indicam que no momento, não há evidência de

melhor segunda opção para redução da morbimortalidade cardiovascular, assim como não existem dados sobre o uso inicial de combinação de DTZ e BCC.

Os autores destacam que o controle precoce dos níveis pressóricos reduz a morbimortalidade cardiovascular.

RECOMENDAÇÕES DAS DIRETRIZES RECENTES PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO EM AFRODESCENDENTES

A diretriz da Sociedade Internacional de Hipertensão em Negros, (ISHIB) publicada em 2010 discute que a maioria dos pacientes precisará iniciar o tratamento com duas classes de anti-hipertensivos para atingir a meta desejada, e recomenda que se a pressão arterial estiver ≤ 10 mmHg acima da meta, é preferível o uso de um diurético ou BCC como terapia inicial, mas se a pressão arterial estiver $\geq 15/10$ mmHg acima da meta, então a terapia combinada é recomendada, sendo as opções indicadas a combinação de um BCC + inibidor do SRAA, ou em estados edematosos ou sobrecarga de volume a combinação de um diurético tiazídico com um inibidor do SRAA.⁵⁹

Já a diretriz Americana de 2017 recomenda o uso de DTZ ou tiazídico símile ou o BCC em monoterapia ou como agente inicial em um regime múltiplo de tratamento em hipertensos afrodescendentes, mas faz a ressalva que essas opções se referem a pacientes em insuficiência cardíaca ou doença renal crônica, onde a associação com iECA ou BRA estaria justificada.⁶⁰

A diretriz europeia de hipertensão⁶¹ de 2018 recomenda a utilização de uma combinação de duas classes, em dose fixa como terapia inicial seja usada na maioria dos pacientes afrodescendentes, e deve incluir um diurético ou BCC em combinação com o inibidor do SRAA. A diretriz da Sociedade Internacional de Hipertensão de 2020⁶² recomenda, à semelhança da diretriz europeia, o uso de uma combinação de dose fixa de um diurético símile com BCC ou BCC combinado com BRA, e ressalta que os BRA pode ser mais indicados, uma vez que o risco de angioedema com iECA chega a ser três vezes maior nesta população.⁶²

Por fim, a diretriz Brasileira de 2021 não faz qualquer recomendação específica para esta população de pacientes, indicando apenas que o tratamento deve ser individualizado de acordo com as características do paciente.⁶³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pontos relevantes que devem ser considerados no tratamento da hipertensão arterial em afrodescendentes englobam as características fisiopatológicas, o desenvolvimento mais precoce das lesões em órgãos-alvo e maiores taxas de eventos cardiovasculares e renais. Logo além da mudança de estilo de vida e melhoria da alimentação, o tratamento combinado, provavelmente como tratamento de primeira linha, deve ser uma abordagem considerada, e os fármacos utilizados devem visar o controle pressórico e a inibição do processo inflamatório que resulta em piores desfechos.

É importante destacar que nos estudos prospectivos realizados, a representatividade da população afrodescendente foi muitas vezes insatisfatória para se chegar a uma conclusão mais robusta, e a falta de redução pressórica nas

primeiras semanas ou meses de acompanhamento foi provavelmente o fator determinante para o maior risco de acidente vascular cerebral evidenciado em alguns estudos, mas os demais desfechos cardiovasculares mostraram semelhanças com os esquemas de tratamento utilizados.

Assim, até o momento podemos inferir a partir da literatura disponível, e com base nas diretrizes internacionais

de hipertensão, que no tratamento inicial de pacientes hipertensos afrodescendentes deve ser considerado o uso de DTZ ou tiazídico-símile, ou BCC DHP, embora a instituição de combinações fixas envolvendo o uso de iECA ou BRA tem um papel importante na proteção dos órgãos alvo da doença hipertensiva, que sabidamente ocorre de forma mais precoce e mais grave nesta população.

REFERÊNCIAS

- Centers for Disease Control. Compressed mortality file: underlying cause-of-death. National Center for Health Statistics. (2016). Available at: <http://wonder.cdc.gov/mortSQL.html> (accessed September 22, 2018).
- Rahman M, Douglas JG, Wright JT Jr. Pathophysiology and treatment implications of hypertension in the African-American population. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26:125-144.
- Ferdinand KC, Armani AM. The Management of Hypertension in African Americans. *Crit Pathways in Cardiol.* 2007;6: 67-71.
- Bahrami H, Kronmal R, Bluemke DA, et al. Differences in the incidence of congestive heart failure by ethnicity: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med.* 2008;168:2138-45.
- Tanner RM, Shimbo D, Irvin MR, et al. Chronic kidney disease and incident apparent treatment resistant hypertension among blacks: Data from the Jackson Heart Study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19:1117-24.
- Muntner P, Whittle J, Lynch AI, et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;163:329-38.
- Hughes JW, Kobayashi I, Deichert NT. Ethnic differences in sleep quality accompany ethnic differences in night-time blood pressure dipping. *Am J Hypertens.* 2007;20:1104-10.
- Gardin JM, Wagenknecht LE, Anton-Culver H, et al. Relationship of cardiovascular risk factors to echocardiographic left ventricular mass in healthy young black and white adult men and women. The CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Circulation.* 1995;92:380-7.
- Din-Dzietham R, Couper D, Evans G, et al. Arterial stiffness is greater in African Americans than in whites: evidence from the Forsyth County, North Carolina, ARIC cohort. *Am J Hypertens.* 2004;17:304-13.
- Muntner P, Abdalla M, Correa A, et al. Hypertension in Blacks Unanswered Questions and Future Directions for the JHS (Jackson Heart Study) Hypertension. 2017;69(5):761-9.
- Clark D, 3rd, Colantonio LD, Min YI, et al. Population-attributable risk for cardiovascular disease associated with hypertension in black adults. *JAMA Cardiol.* 2019;4(12):1194-202.
- Brewster LM, Seedat YK. Why do hypertensive patients of African ancestry respond better to calcium blockers and diuretics than to ACE inhibitors and β -adrenergic blockers? A systematic review. *BMC Med.* 2013;11:141.
- Zilbermint M, Hannah-Shomouni F, Streatakis CA. Genetics of Hypertension in African Americans and Others African Descent. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:1081.
- Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension.* 1996;27(3 Pt 2):481-90.
- Murphy JK, Alpert BS, Moes DM, et al. Race and cardiovascular reactivity. A neglected relationship. *Hypertension.* 1986;8:1075-83.
- Li R, Lyn D, Lapu-Bula R, et al. Relation of endothelial nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide level, endothelial function, and blood pressure in African Americans. *Am J Hypertens.* 2004;17:560-7.
- Glyn MC, van Rooyen JM, Schutte R, et al. A comparison of the association between glomerular filtration and L-arginine status in HIV-infected and uninfected African men: the SAfrEIC study. *J Hum Hypertens.* 2013;27:557-63.
- Perregaux D, Chaudhuri A, Rao S, et al. Brachial vascular reactivity in blacks. *Hypertension.* 2000;36:866-71.
- Su YR, Rutkowski MP, Klanke CA, et al. A novel variant of the beta-subunit of the amiloride-sensitive sodium channel in African Americans. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:2543-9.
- Suthanthiran M, Li B, Song JO, et al. Transforming growth factor-beta 1 hyperexpression in African-American hypertensives: a novel mediator of hypertension and/or target organ damage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:3479-84.
- Brewster LM, Mairuhu G, Bindraban NR, Koopmans RP, Clark JF, van Montfrans GA. Creatine kinase activity is associated with blood pressure. *Circulation.* 2006;114:2034-9.
- Brewster LM, Taherzadeh Z, Volger S, Clark JF, Wolf H, Vanbavel E, van Montfrans GA. Ethnic differences in resistance artery contractility of normotensive pregnant women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299:H431-6.
- Park IO, Taylor AL. Race and ethnicity in trials of antihypertensive therapy to prevent cardiovascular outcomes: a systematic review. *Ann Fam Med.* 2007;5:444-52.
- Brewster LM. Creatine kinase, energy reserve, and hypertension: from bench to bedside. *Ann Transl Med.* 2018;6:292.
- Seeley A, Prynne J, Perera R, Street R, Davis D, Etyang AO. Pharmacotherapy for hypertension in Sub-Saharan Africa: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med.* 2020;18(1):75.
- Ojji DB, Mayosi B, Francis V, et al. Comparison of Dual Therapies for Lowering Blood Pressure in Black Africans. *N Engl J Med.* 2019 Jun 20;380(25):2429-39.
- Clemmer JS, Pruett WA, Lirette ST. Racial and Sex Differences in the Response to First-Line Antihypertensive Therapy *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7:608037.
- Greger R. Physiology of renal sodium transport. *Am J Med Sci.* 2000;319:51-62.
- Douglas JG, Bakris GL, Epstein M, et al. Management of high blood pressure in African Americans: consensus statement of the hypertension in African Americans Working Group of the International Society on Hypertension in Blacks. *Arch Intern Med.* 2003;163:525-41.
- Stepien O, Zhang Y, Zhu D, Marche P. Dual mechanism of action of amlodipine in human vascular smooth muscle cells. *J Hypertens.* 2002;20:95-102.
- Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med.* 2004;141:614-27.
- Berkels R, Taubert D, Bartels H, Breitenbach T, Klaus W, Roesen R. Amlodipine increases endothelial nitric oxide by dual mechanisms. *Pharmacology.* 2004;70:39-45.
- Lenasi H, Kohlstedt K, Fichtlscherer B, Mulsch A, Busse R, Fleming I. Amlodipine activates the endothelial nitric oxide synthase by altering phosphorylation on Ser1177 and Thr495. *Cardiovasc Res.* 2003;59:844-53.
- He Y, Si D, Yang C, Ni L, Li B, Ding M, Yang P. The effects of amlodipine and S(-)-amlodipine on vascular endothelial function in patients with hypertension. *Am J Hypertens.* 2014;27(1):27-31.
- Desta B, Vanhoutte PM, Boulanger CM. Inhibition of the angiotensin converting enzyme by perindoprilat and release of nitric oxide. *Am J Hypertens.* 1995;8:15-65.
- Wu G, Morris SM. Arginine metab: nitric oxide beyond. *Biochem J.* 1998;336:1-17.
- Mata-Greenwood E, Chen DB. Racial differences in nitric oxide-dependent vasorelaxation. *Reprod Sci.* 2008 Jan;15(1):9-25.
- Wu J, Kraja AT, Oberman A, et al. A summary of the effects of antihypertensive medications on measured blood pressure. *Am J Hypertens.* 2005;18:935-42.
- Cushman WC, Eeda DJ, Perry HM Jr, et al. for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on antihypertensive agents. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the united states. *Arch Intern Med.* 2000;160:825-31.
- Saunders, E, Smith B, DeSalvo KB, Sullivan WA. The Efficacy and Tolerability of Nebivolol in Hypertensive African American Patients. *JCH* 2007;9(11):866-875.
- Ojji DB, Mayosi B, Francis V, et al. Comparison of Dual Therapies for Lowering

- Blood Pressure in Black Africans. *N Engl J Med.* 2019;380(25):2429-39.
42. Stein CM, Lang CC, Singh I, He HB, Wood AJ. Adrenergic vasoconstriction and decreased vasodilation in blacks: additive mechanisms leading to enhanced vascular reactivity. *Hypertension.* 2000;36:945-51.
 43. Cardillo C, Kilcoyne Cm, Cannon RO, et al. Attenuation of cyclic nucleotide-mediated smooth muscle relaxation in blacks as a cause of racial differences in vasodilator function. *Circulation.* 1999;99:90-5.
 44. Prichard bn, Cruickshank JM, Graham br. Beta-adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. *Blood Press.* 2001;10:366-86.
 45. Weber MA. The role of the new b-blockers in treating cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 2005;18(suppl 1):169s-176s.
 46. Van de Water A, Janssens W, Van Neuten J, et al. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and selective b₁-adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988;11:552-63.
 47. Bowman AJ, Chen CP, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;38:199-204.
 48. Cockcroft Jr, Chowiecnyk PJ, Brett SE, et al. nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an l-arginine/no-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274:1067-71.
 49. Dawes m, Brett SE, Chowiecnyk PJ, et al. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of sub-jects with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48:460-3.
 50. Tzemos N, Lim PO, Mac Donald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation.* 2001;104:511-4.
 51. Ritter JM. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;38(suppl 3):s13-s16.
 52. Saunders, E, Smith B, DeSalvo KB, Sullivan WA. The Efficacy and Tolerability of Nebivolol in Hypertensive African American Patients. *JCH.* 2007;9(11):866-75.
 53. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol.* 2003;92:344-8.
 54. Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, et al. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis.* 2006 Nov;48(5):739-51.
 55. 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.
 56. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA.* 2005;293:1595-608.
 57. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008 Dec 4;359(23):2417-28.
 58. Brewster LM, van Montfrans GA, Seedorf YK. The evidence on the 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension in African ancestry patients. *J Hypertens.* 2019;37:650-6.
 59. Flack John M, Sica DA, Bakris G, et al. Management of High Blood Pressure in Blacks An Update of the International Society on Hypertension in Blacks. Consensus Statement. *Hypertension.* 2010;56:780-800.
 60. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/ AGS/Apha/ASH/ASPC/NMA/PCNA guide- line for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2199-269.
 61. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104.
 62. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens.* 2020;38:982-1004.
 63. Barroso, WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3): 516-658.