

CAPÍTULO 19

HIPERTENSÃO E DOENÇAS ASSOCIADAS COMO DESAFIO TERAPÊUTICO

Rodolfo Nichalas Samker Nascimento de Souza

RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição crônica de alta prevalência global e um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares. Caracteriza-se por níveis persistentemente elevados da pressão arterial, frequentemente associada a diversas comorbidades, como diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade e doenças renais crônicas. A coexistência dessas condições agrava o prognóstico dos pacientes, aumentando o risco de eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Estudos demonstram que mecanismos fisiopatológicos comuns, como resistência à insulina, disfunção endotelial e inflamação crônica, contribuem para a associação entre hipertensão e suas comorbidades. Além disso, fatores genéticos e ambientais, incluindo dieta inadequada, sedentarismo e estresse, desempenham papel crucial na progressão da HAS e suas complicações. O manejo da hipertensão em pacientes com comorbidades exige uma abordagem multidisciplinar, combinando mudanças no estilo de vida e terapias farmacológicas individualizadas. O controle rigoroso da pressão arterial, aliado à modulação dos fatores de risco metabólicos, pode reduzir significativamente a mortalidade e morbidade cardiovascular. Diretrizes recentes recomendam o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e antagonistas dos canais de cálcio como opções terapêuticas eficazes, dependendo das condições associadas. A adesão ao tratamento é um desafio significativo, especialmente em pacientes polimedicados, demandando estratégias educacionais e intervenções para melhorar a compreensão da doença e otimizar os resultados terapêuticos. Diante da alta carga global da hipertensão e suas comorbidades, torna-se essencial o desenvolvimento de políticas públicas voltadas para a prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado, visando reduzir o impacto dessa condição na saúde pública.

Palavras-chave: Hipertensão. Comorbidade. Doenças cardiovasculares. Fatores de risco. Terapêutica

1. DEFINIÇÃO DE MULTIMORBIDADE

Dentre as diferentes taxonomias de multimorbidade propostas, uma definição representativa e amplamente utilizada é a coexistência de duas ou mais condições crônicas, onde uma não é mais central do que as outras¹⁻³. Normalmente, a multimorbidade é reduzida a uma contagem de condições, quando os investigadores precisam uma ferramenta analítica simples para ajustar a variação no número de comorbidades^{4,5}. É aceito, no entanto, que as medidas de multimorbidade devam – quando viável – considerar a gravidade da doença e a carga da disfunção fisiológica resultante de múltiplas condições e sistemas afetados⁶. Vários índices de multimorbidade, incluindo o escore de Charlson^{7,8} e o Índice de Doença Coexistente⁹, indicam a gravidade da doença. Embora esses índices tendam a sub-representar algumas condições, eles demonstraram prever de forma confiável resultados, como incapacidade e mortalidade, e podem ser valiosos ao controlar as diferenças entre as populações de pacientes¹⁰.

A multimorbidade pode ser difícil de conceituar devido à heterogeneidade intrínseca às condições crônicas, incluindo variabilidade de carga de sintomas, risco de resultados clínicos adversos, requisitos de autogerenciamento e necessidade de cuidados de um especialista. Essa heterogeneidade é intensificada pela variação no grau em que as condições estão relacionadas entre si. Por exemplo, algumas condições são consideradas relacionadas ou concordantes em termos de patogênese – por exemplo, hipertensão, cardiopatia e hiperlipidemia –, enquanto outras consideradas não relacionadas ou discordantes cardiopatia – como depressão e asma, levando a necessidades de manejo e estratégias de tratamento muito diferentes^{11,12}. Como resultado, avaliações clinicamente significativas da multimorbidade precisam considerar as qualidades específicas das condições individuais, bem como as qualidades das díades e tríades de condições comuns^{13,14}.

Embora a multimorbidade geralmente se refira à presença de múltiplas condições clínicas, também há um reconhecimento crescente de que uma infinidade de fatores do paciente, independentes de comorbidades específicas, podem complicar o atendimento e afetar os desfechos para pacientes multimórbidos^{15,16}. Safford et al¹ propuseram uma abordagem conceitual para pacientes complexos que envolve interações entre forças biológicas, socioeconômicas, culturais, ambientais e comportamentais como determinantes da saúde. A incorporação dessas dimensões nas avaliações clínicas provavelmente ajudará a garantir que o atendimento esteja alinhado com as preferências, objetivos e necessidades do paciente¹⁷.

2. DESAFIOS CLÍNICOS GERADOS PELA MULTIMORBIDADE

Os médicos, especialmente aqueles que atuam na atenção primária, geriatria e saúde mental, frequentemente encontram uma série de desafios ao cuidar de pacientes com múltiplas condições crônicas¹⁷. Os pacientes geralmente apresentam um grande número de problemas médicos – e

medicamentos associados – e devem ser abordados em uma breve visita clínica. Algumas condições podem ser clinicamente dominantes – por exemplo, doença renal terminal – ou altamente sintomáticas – como dor crônica –, consumindo assim uma quantidade substancial do tempo do médico e desviando a atenção de outros problemas de saúde^{11,18}.

Além disso, quando duas condições são discordantes em termos de patogênese –por exemplo, diabetes e depressão – podem exigir planos de tratamento separados e demorados¹¹. Valderas et al² descreveram como as condições podem interagir de outras maneiras, que podem ter consequências positivas ou negativas. Por exemplo, o diagnóstico de retinopatia macular relacionada à idade pode ocorrer mais cedo em pacientes com diabetes, pois eles são submetidos a exames regulares de fundo de olho. Nesses mesmos pacientes, no entanto, a doença cardíaca coronária pode passar despercebida devido à sensação de dor alterada.

Essas interações geram a necessidade de maior vigilância na avaliação de pacientes com comorbidades. Além disso, os desafios surgem frequentemente devido à escassez de evidências de ensaios clínicos que descrevam interações entre condições e tratamentos em pacientes com multimorbidade, conforme observado pela American Geriatrics Society em suas diretrizes para cuidar de idosos com múltiplas condições crônicas. Consequentemente, há uma grande necessidade de orientação prática e ferramentas para apoiar o manejo clínico de pacientes multimórbidos¹⁷.

3. A RELAÇÃO ENTRE MULTIMORBIDADE E QUALIDADE DO ATENDIMENTO

A relação entre multimorbidade e qualidade do atendimento tem sido examinada extensivamente nos últimos anos. Embora alguns estudos tenham descoberto que uma maior carga de comorbidade está associada a uma melhor qualidade do atendimento, essa relação é inconsistente e parece variar substancialmente, dependendo das condições específicas do paciente e das combinações de condições¹⁹⁻²². Vários estudos documentaram deficiências na qualidade do atendimento quando os pacientes apresentam comorbidades discordantes ou não relacionadas. Turner et al²³ descobriram que o tratamento da hipertensão era menos agressivo se um paciente tivesse comorbidades não relacionadas, como artrite, câncer ou depressão.

Outros determinaram que pacientes com problemas de saúde mental ou dor crônica correm o risco de receber cuidados abaixo do ideal para hipertensão, diabetes, insuficiência cardíaca, artrite e doença pulmonar obstrutiva crônica^{18,23-27}. Outros estudos, no entanto, sugerem que esses padrões não são universais. Por exemplo, pacientes com problemas graves de saúde mental às vezes recebem monitoramento mais intensivo de suas outras condições crônicas²⁸.

Existem vários fatores que podem ajudar a reconciliar as observações conflitantes sobre multimorbidade e qualidade do atendimento.

Pacientes multimórbidos tendem a ter contato frequente e intensivo com o sistema de saúde, resultando em mais oportunidades de monitorar cada uma de suas condições, ajustar seus esquemas de tratamento e avaliar suas necessidades gerais de manutenção da saúde^{19,28}. Ao mesmo tempo, cada condição adicional gera oportunidades para o manejo abaixo do ideal, incluindo diagnósticos perdidos, tratamento inadequado e barreiras de acesso e comunicação. Se um paciente tiver condições não relacionadas ou discordantes, pode haver tempo insuficiente ou demandas concorrentes durante uma visita e o paciente e seu provedor podem discordar sobre qual condição deve ser priorizada^{29,30}.

Desafios adicionais surgem quando os pacientes têm vários médicos envolvidos em seus cuidados, aumentando a probabilidade de conselhos conflitantes, testes e serviços diagnósticos redundantes e regimes de tratamento impraticáveis. Finalmente, deve-se notar que, em alguns casos, as medidas tradicionais de qualidade podem não representar metas apropriadas para pacientes com múltiplas condições crônicas. No entanto, poucas medidas de qualidade são responsáveis por essas circunstâncias, dificultando a interpretação dos índices de qualidade agregados para populações heterogêneas³¹.

4. HIPERTENSÃO E COMORBIDADES

4.1 Epidemiologia da hipertensão

A pressão arterial sistólica (PAS) alta é o fator de risco cardiovascular (CV) modificável mais prevalente e uma das principais causas de morte, sendo responsável por 10,8 milhões de mortes globalmente. Enquanto a PAS alta é a principal causa de morte em mulheres, ela fica atrás do consumo de tabaco em homens³². Tanto a hipertensão sistólica quanto a diastólica estão independentemente associadas a eventos CV. Enquanto a PAS aumenta linearmente com o aumento da idade, a pressão arterial diastólica (PAD) normalmente cai a partir da meia-idade (>50–60 anos) devido ao enrijecimento arterial^{33,34}.

A prevalência de pressão arterial (PA) elevada aumentou de 594 milhões em 1975 para 1,13 bilhão em 2015³⁵. Embora a incidência tenha mudado de países de alta para baixa renda, a hipertensão incidente continua alta na Europa e nos Estados Unidos com um risco ao longo da vida de >75%. Sua prevalência é maior na população negra do que na não negra^{36–38}. A redução da pressão arterial reduz o risco de morbidade CV e mortalidade por todas as causas, independentemente do sexo e etnia^{39–41}.

A conscientização sobre a doença e as taxas de controle da PA permanecem baixas em todo o mundo, uma vez que apenas 47% das mulheres e 38% dos homens com hipertensão receberam terapia anti-hipertensiva^{42,43}. Destes, 23% das mulheres e 18% dos homens atingiram o controle da PA. As taxas de controle são particularmente baixas em minorias raciais e étnicas⁴³.

4.2 Danos em órgãos mediados pela hipertensão

A PA alta causa danos CV em órgãos terminais e eleva o risco de doença renal crônica (DRC) e acidente vascular cerebral em conjunto com outros fatores de risco CV^{44,45}. Essa associação de risco é maior em adultos negros do que em adultos não negros⁴⁶. O risco de morte aumenta a partir de uma PAS e PAD tão baixas quanto 90/75 mmHg e mais acentuadamente em PA mais baixa em mulheres do que em homens antes da meia-idade^{47,48}. A coexistência de outros fatores de risco CV adicionais à PA alta aumenta exponencialmente o risco de eventos CV, como infarto do miocárdio e morte CV⁴⁹⁻⁵². A redução da pressão arterial resulta em maiores reduções de risco absoluto quando o risco basal é alto⁵³.

4.3 Condições comórbidas

4.3.1 Obesidade

A prevalência da obesidade aumentou rapidamente em crianças e adultos, sendo responsável por 4 milhões de mortes globalmente. É maior entre mulheres do que entre homens. A associação entre índice de massa corporal (IMC) e PA é quase linear, mesmo em um IMC < 25 kg/m²^{54,55}. Um ganho de 1,7 kg/m² de IMC ou 4,5 cm de circunferência da cintura correspondeu a um aumento de 1 mmHg na PAS. O ganho de peso causa um aumento de 65–75% no risco de hipertensão^{56,57}. A ativação do sistema renina-angiotensina e o aumento do SNS contribuem para a hipertensão na obesidade⁵⁷. A apneia obstrutiva do sono contribui para a hipertensão na obesidade, exigindo triagem e tratamento. A obesidade e a hipertensão associada à obesidade são mais prevalentes em mulheres do que em homens. Especialmente em mulheres obesas, o controle da PA geralmente não é alcançado⁵⁸.

4.3.1.1 Tratamento anti-hipertensivo

As diretrizes de hipertensão da ESC/ESH recomendam modificações no estilo de vida, incluindo atividade física regular, para atingir o peso normal (IMC de 20–25 kg/m², circunferência da cintura <94 cm para homens e <80 cm para mulheres). A perda de peso pode prevenir a hipertensão e reduzir a PA (queda de cerca de 1 mmHg na PAS por quilograma de peso perdido)⁵⁹. No Treating Resistant Hypertension Using Lifestyle Modification to Promote Health (TRIUMPH)⁶⁰, dieta e exercícios diminuíram a PA em pacientes obesos com hipertensão resistente. Pacientes gravemente obesos (IMC >40 kg/m²) frequentemente requerem mais medicamentos anti-hipertensivos⁶¹.

4.3.1.2 Outros tratamentos

Foi demonstrado que os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP1-RA) reduzem o peso corporal e têm efeitos CV pleiotrópicos, incluindo reduções modestas na PAS e eventos CV em

pacientes com diabetes com doença CV ou com risco CV aumentado⁶¹. O tratamento com inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) foi associado a uma perda modesta de peso e reduções na circunferência da cintura e na PA⁶².

4.3.2 Cirurgia metabólica

As diretrizes recomendam considerar a cirurgia metabólica em pacientes com obesidade classe III (IMC ≥ 40 kg/m²) ou classe II (IMC 35–39,9 kg/m²) com comorbidades^{63–65}. Bypass gástrico em Y de Roux, gastrectomia vertical e banda gástrica ajustável são tratamentos eficazes para reduzir o peso e atingir o controle glicêmico⁶⁶. O estudo GATEWAY⁶⁷ randomizou pacientes – 76% mulheres – com hipertensão tratada e IMC de 30,0–39,9 kg/m² para bypass gástrico em Y de Roux mais terapia médica ou terapia médica isolada. O desfecho primário de controle da PA enquanto reduzia $\geq 30\%$ dos medicamentos anti-hipertensivos foi alcançado em 84% dos pacientes após a cirurgia. Após 3 anos, 35% do grupo de bypass gástrico e 2% do grupo controle tinham PA controlada no consultório sem medicamentos⁶⁸.

No estudo Swedish Obese Subjects (SOS)⁶⁹, o bypass gástrico reduziu a PAS no consultório. O estudo Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently (STAMPEDE)^{70–71}, por sua vez, observou reduções significativas em medicamentos anti-hipertensivos. Os mecanismos envolvem melhorias na atividade do SNS, controle do barorreflexo, homeostasia de sal e água e inflamação^{72–74}. As quedas da pressão arterial ocorrem logo antes da perda de peso⁷⁵. Os preditores de não resposta foram idade avançada, raça negra e diabetes⁷⁶. Além das meta-análises, ainda faltam estudos prospectivos randomizados sobre redução da morbidade e mortalidade CV^{77,78}.

4.3.3 Diabetes mellitus

Hipertensão e diabetes comumente coexistem devido a fatores fisiopatológicos compartilhados, como obesidade e hiperinsulinemia^{79,80}. Medidas ambulatoriais de PA são recomendadas para identificar hipertensão mascarada e noturna, que ocorre em 30% dos pacientes com diabetes associada a eventos CV frequentes^{81–83}. Várias meta-análises mostraram que a terapia de redução de PA reduz a morte e complicações micro e macrovasculares, incluindo DRC, retinopatia e albuminúria^{84–87}. É necessário ter cautela para prevenir hipotensão postural em pacientes com neuropatia autonômica⁸⁸.

4.3.3.1 Tratamento anti-hipertensivo

Terapias combinadas com bloqueadores de RAS, CCB ou diuréticos são recomendadas⁸⁸. Em uma meta-análise de dados de pacientes individuais, incluindo 145 939 participantes, os bloqueadores de RAS reduziram o risco relativo de diabetes de início recente em 16%, enquanto os

CCB foram neutros e os diuréticos BB e tiazídicos aumentaram o diabetes incidente⁸⁷. No diabetes, os bloqueadores de RAS foram mais eficazes do que os diuréticos e CCB na redução da albuminúria e da progressão para nefropatia diabética⁸⁵. Em Action in Diabetes and Vascular Disease—Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE)^{89,90}, o perindopril combinado com indapamida reduziu a mortalidade e os eventos microvasculares ao longo de um acompanhamento de 6 anos.

Na hipertensão resistente e diabetes, a espironolactona (25–50 mg por dia) reduz a PA e a albuminúria^{91,92}. Nos estudos Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD) e Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD), o MRA não esteroidal finerenona reduziu os resultados CV e renais, apesar de apenas uma redução modesta da PA no diabetes com DRC⁹³⁻⁹⁵. O potássio sérico deve ser monitorado de perto para prevenir a hipercalcemia⁹⁶.

Os betabloqueadores devem ser evitados em pré-diabetes sem uma indicação CV convincente, pois alguns afetam a sensibilidade à insulina e causam alterações lipídicas e ganho de peso^{88,97}. Carvedilol e nebivolol não afetaram a sensibilidade à insulina^{98,99}. Os betabloqueadores foram associados a um risco aumentado de hipoglicemia grave e eventos CV e, em pacientes com diabetes, podem estar associados a um risco aumentado de mortalidade^{100,101}.

4.3.3.2 Efeitos anti-hipertensivos dos tratamentos de redução da glicose

Comparado com placebo, o GLP1-RA liraglutida reduziu a morte CV, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal em 13%. Aos 36 meses, a liraglutida reduziu a PAS de consultório em -1,2 mmHg, mas aumentou ligeiramente a PAD de consultório (+0,6 mmHg)¹⁰². Em meta-análises, a liraglutida reduziu o peso e a PAS no diabetes¹⁰³⁻¹⁰⁵. Os mecanismos podem envolver natriurese, melhora da sensibilidade à insulina e função endotelial¹⁰⁶. Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 reduziram a taxa de eventos CV e disfunção renal em pacientes com e sem diabetes¹⁰⁷⁻¹¹².

No estudo Empagliflozin, CV Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (EMPA-REG) BP¹¹³, a empagliflozina reduziu a PAS e a PAD de 24 h em pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensão. O efeito de redução da PA depende da PA basal e é menor na IC com fração de ejeção reduzida (ICFe)¹¹⁴⁻¹¹⁶. Na terapia combinada de inibidor de SGLT2 e BRA em pacientes com diabetes e hipertensão noturna não controlada, a empagliflozina reduziu a PAS ambulatorial noturna em comparação com o placebo¹⁰⁵.

A avaliação clínica do estudo Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) randomizou pacientes com diabetes tipo 2 e DRC sem ARM para tratamento com canagliflozina ou placebo^{111,117}. A canagliflozina reduziu a PAS no

consultório em 3,5 mmHg em todos os subgrupos, incluindo hipertensão resistente¹¹⁷. Mecanicamente, os inibidores de SGLT2 aumentaram a natriurese enquanto diminuíram a atividade do SNS, os efeitos da inflamação, a rigidez vascular e a variabilidade da PA¹¹⁸.

4.3.3.3 Terapias baseadas em cateter

Hipertensão e diabetes resultam em maior atividade do SNS do que qualquer uma das condições isoladamente^{119,120}. A denervação renal reduziu a glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina e peptídeo C^{121,122}. Na apneia do sono com hipertensão, a desnervação renal (RDN) reduziu a PA e melhorou a tolerância à glicose¹²³. No estudo DREAMS, a PA e a atividade do SNS foram significativamente reduzidas e a resposta à carga oral de glicose foi restaurada em pacientes com síndrome metabólica ou diabetes, enquanto a sensibilidade à insulina não melhorou após a RDN^{124,125}.

4.3.4 Doença renal crônica

A hipertensão pode causar DRC e contribuir para sua progressão, enquanto a DRC causa hipertensão. Vários estudos mostraram uma relação entre PA elevada e risco de DRC¹²⁶. Embora a prevalência geral de DRC entre pacientes hipertensos seja semelhante entre os sexos, a prevalência de taxa de filtração glomerular (TFG) reduzida é maior em mulheres¹²⁷. Na DRC, hipertensão mascarada e resistente são comuns e associadas a uma TFG mais baixa e níveis mais altos de albuminúria¹²⁸. A redução da pressão arterial retarda a progressão da DRC em pacientes com albuminúria. Além disso, a DRC aumenta o risco de doença cardiovascular^{129,130}.

As diretrizes de hipertensão da ESC/ESH recomendam reduzir a PAS de consultório em pacientes com DRC para 130–139 mmHg com base em uma revisão sistemática¹³¹ e meta-análise¹²⁶. A mortalidade e a DRC em estágio terminal foram mais baixas para PAS entre 130 e 139 mmHg e PAD entre 60 e 79 mmHg¹³².

Com base no SPRINT, a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)¹²⁹ recomenda uma PAS de consultório alvo de <120 mmHg para hipertensão e DRC. No SPRINT¹³³, os pacientes em risco de doença CV foram randomizados para um braço de tratamento intensivo (PAS de consultório sem supervisão <120 mmHg) ou padrão (PAS de consultório sem supervisão <140 mmHg).

Comparado ao tratamento padrão, o tratamento intensivo reduziu o desfecho primário, um composto de eventos CV e morte (redução de risco de 25%) e mortalidade por todas as causas (27%)¹³⁴. Na DRC, o desfecho primário também foi reduzido após tratamento intensivo. Essas metas de PA não se aplicam a pacientes em diálise ou transplante renal, para os quais a meta ideal de PA é desconhecida¹²⁹.

4.3.4.1 Tratamento anti-hipertensivo

Bloqueadores do sistema renina-angiotensina são mais eficazes na redução da albuminúria e são recomendados combinados com um BCC ou um diurético. A sobrecarga de volume é comum em pacientes com DRC, especialmente em pacientes em diálise, e contribui para a hipertensão resistente. A redução do sódio (100 mmol/dia) melhora o controle da PA em pacientes com DRC estágios 3 e 4¹³⁵. O controle da pressão arterial pode ser melhorado usando diuréticos potentes e de ação prolongada do tipo tiazídico, como clortalidona e indapamida. A clortalidona mostrou eficácia na DRC estágio 4 e hipertensão mal controlada (60% recebendo diuréticos de alça) para reduzir a PAS de 24 h em 10,5 mmHg. A dose mais baixa (12,5 mg por dia) teve o maior efeito de redução da PA¹³⁶.

Quando bloqueadores de RAS e ARM são combinados, eletrólitos e creatinina sérica devem ser monitorados. A hipercalemia pode ser controlada pela restrição dietética de potássio, adição de diuréticos eliminadores de potássio, em caso de sobrecarga de volume ou ligantes orais de potássio. Os bloqueadores do sistema renina-angiotensina diminuem a TFG ao reduzirem a pressão de filtração renal. As diretrizes atuais da ESC/ESH e da KDIGO recomendam continuar o tratamento, a menos que a creatinina sérica aumente >30%^{129,137}.

Em pacientes em diálise, as estratégias não farmacológicas incluem a obtenção de euvolemia, restrição de sódio e evitar curta duração de diálise¹³⁸. O tratamento anti-hipertensivo farmacológico reduz a morbidade e mortalidade CV em diálise^{139,140}. Recomenda-se considerar as comorbidades e a dialisabilidade dos anti-hipertensivos. Em pacientes com hipotensão durante a diálise, são considerados agentes anti-hipertensivos dialisáveis^{138,140}. Vasodilatadores diretos, como hidralazina ou minoxidil, devem ser evitados, pois induzem retenção de fluidos e taquicardia^{129,137}.

A dapagliflozina reduziu o risco de declínio da TFG estimada (TFGe), DRC em estágio terminal ou morte por causas renais ou CV em pacientes com DRC (TFGe 25–75 mL/min/1,73 m² e razão albumina-creatinina urinária de 200–5000 mg/g), independentemente da presença de diabetes¹⁴¹. No CREDENCE, a canagliflozina reduziu a PAS e a necessidade de agentes adicionais para redução da PA na DRC e diabetes tipo 2¹¹⁷. O MRA não esteroideal finerenona, por sua vez, reduziu os resultados CV e renais, apesar de apenas uma modesta redução da PA em diabetes com DRC^{93,94}.

4.3.4.2 Terapias baseadas em cateter

A atividade do sistema nervoso simpático contribui para a hipertensão na DRC em estágio terminal. Assim, a RDN pode oferecer uma abordagem de tratamento promissora¹⁴². A ablação cirúrgica dos nervos simpáticos renais reduziu a atividade do SNS, preveniu a hipertensão e retardou a progressão da DRC¹⁴³. Como os pacientes com TFGe <40 mL/min/1,73 m² foram excluídos dos recentes ensaios clínicos controlados por placebo de RDN, a evidência para DRC é baseada em estudos piloto e registros¹⁴⁴. Um

pequeno estudo de 15 pacientes com DRC em estágios 3 e 4 e hipertensão resistente sugeriu redução da PA com função renal preservada ao longo de 1 ano¹⁴⁵. Dois estudos de centro único, por sua vez, apoiam dados sobre a segurança renal da RDN¹⁴⁶.

4.3.5 Doença pulmonar obstrutiva crônica

Hipertensão e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) comumente coexistem. A hipertensão é mais prevalente na DPOC (27%). Pacientes com DPOC apresentam risco aumentado de doença cardiovascular, acidente vascular cerebral e diabetes^{147,148}.

4.3.5.1 Tratamento anti-hipertensivo

A cessação do tabagismo e o exercício físico desempenham um papel importante na hipertensão com DPOC. Tanto os BB cardiosseletivos quanto os não cardiosseletivos reduzem o volume expiratório forçado (VEF1), mas apenas os BB não seletivos diminuem a proporção de VEF1 para capacidade vital forçada¹⁴⁹. Na asma, o VEF1 diminuiu em 6,9% usando BB cardiosseletivos e 10,2% com BB não seletivo, enquanto os sintomas só pioraram com BB não seletivo. Os BBs beta-1 seletivos são bem tolerados e seguros na DPOC^{150,151}. Os diuréticos podem diminuir o nível plasmático de potássio, combinado com agonistas beta-adrenérgicos, piorar a retenção de dióxido de carbono e deteriorar a secreção de muco¹³⁷.

4.3.6 Doença arterial coronariana

O estudo INTERHEART¹⁵² sugeriu que 20% dos infartos do miocárdio são atribuíveis à hipertensão, enquanto uma meta-análise relatou que cada redução de 10 mmHg na PAS de consultório reduziu o risco em 17%¹⁵³. As diretrizes recomendam metas de 120–140 mmHg para PAS de consultório e 70–80 mmHg para PAD. Ainda não se sabe se um fenômeno de curva J persiste em pacientes com doença arterial coronária revascularizada¹⁵⁴.

4.3.6.1 Tratamento anti-hipertensivo

Na doença arterial coronariana, os bloqueadores do SRA, BB e CCB são a base da terapia anti-hipertensiva^{155,156}. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina tornaram-se indispensáveis na ICFe^{157,158}. Seus benefícios na redução do infarto do miocárdio e da mortalidade foram posteriormente demonstrados em pacientes com fração de ejeção (FE) preservada, dentro de 24 horas após o infarto agudo do miocárdio, e na prevenção do infarto do miocárdio em pacientes com aterosclerose sem IC^{159,160}. Os ensaios que investigaram o BRA fortaleceram essas descobertas^{161,162}.

O Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—BP Lowering Arm (ASCOT-BPLA)¹⁶³ foi encerrado prematuramente, pois a amlodipina combinada com perindopril foi superior ao atenolol mais bendroflumetiazida na redução de eventos CV. Os bloqueadores do sistema renina-angiotensina

protegem o endotélio por meio de efeitos anti-inflamatórios e antiapoptóticos e reduzem a remodelação do ventrículo esquerdo (VE) após isquemia miocárdica^{164,165}. Após o infarto do miocárdio, BB, exceto atenolol, reduziu o risco de eventos recorrentes de doença arterial coronária em 31%. As diretrizes da ESC recomendam o tratamento com BB e CCB de ação prolongada para alívio dos sintomas^{155,156}.

4.3.7 Insuficiência cardíaca crônica

A hipertensão está entre os fatores de risco mais importantes para a ocorrência de IC. Após um acompanhamento de 20 anos, a hipertensão precedeu a IC incidente em 91% dos casos. Comparado com normotensos, os riscos de IC foram duas vezes maiores em homens e três vezes maiores em mulheres. O risco incremental de IC incidente foi duas vezes maior em uma PA de consultório $\geq 160/100$ do que $< 140/90$ mmHg¹⁶⁶. Alterações patológicas na pós-carga, envolvendo seus componentes resistivos (resistência periférica determinada pela resistência microvascular sistêmica) e pulsáteis (rigidez aórtica e magnitude das reflexões das ondas arteriais) que afetam o acoplamento ventrículo-arterial, desempenham um papel importante no desenvolvimento de IC¹⁶⁷.

A hipertrofia excêntrica ocorre *de novo* ou se desenvolve a partir da hipertrofia concêntrica do VE. A hipertensão causa doença cardíaca isquêmica com remodelação excêntrica e FE reduzida¹⁶⁸. Na ICFEp ocorre uma alta prevalência de hipertensão, iniciando mais hipertrofia concêntrica do VE com subsequente disfunção diastólica. A prevalência de hipertrofia do VE é maior em mulheres do que em homens. Embora a FE seja tipicamente preservada ($\geq 50\%$) em repouso na hipertrofia hipertensiva do VE, ela representa um precursor da disfunção sistólica do VE, indicando um continuum da hipertrofia do VE à deterioração da FE¹⁶⁹.

A terapia anti-hipertensiva reduz o risco de eventos de IC. Pacientes com hipertensão com risco CV aumentado recebendo tratamento intensivo para < 120 mmHg tiveram um risco de IC 38% menor do que uma meta de PAS de consultório branda de < 140 mmHg. A função renal e a albuminúria foram marcadores de risco de IC aditivos independentes, mas não modificaram os efeitos do controle intensivo da PA¹⁷⁰. Em uma meta-análise incluindo 123 estudos com 613 815 pacientes, uma redução de 10 mmHg na PAS de consultório foi associada a uma diminuição no risco relativo de IC em 28%. O risco relativo de IC de novo início foi substancialmente reduzido em 42%¹⁷¹.

4.3.7.1 Prevenção da insuficiência cardíaca

A redução da pressão arterial com diuréticos, inibidores da ECA e BRA foi mais eficaz na prevenção da IC do que a terapia anti-hipertensiva com CCB¹⁷². Na doença renal diabética, a finerenona reduziu o risco de IC incidente¹⁷³. Os betabloqueadores não reduziram significativamente o risco de IC, além dos efeitos benéficos associados à redução da PA¹⁷⁴. No

Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)¹⁷⁵, a doxazosina foi associada a uma duplicação do risco de IC, em comparação com a clortalidona. Além disso, a clortalidona foi superior ao lisinopril, amlodipina e doxazosina na prevenção da ICFeP, mas não da ICFeR.

O controle da pressão arterial pode resultar na regressão da massa do VE. Comparados com BRA, inibidores da ECA e CCB, os BB foram inferiores na redução da massa do VE¹⁷⁶. A combinação sacubitril/valsartana, um inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI), reduziu a massa do VE, os níveis do pró-peptídeo natriurético tipo BN -terminal (NT-proBNP) e a pressão de pulso de forma mais pronunciada do que o BRA¹⁷⁷. Uma meta-análise de ensaios de hipertensão investigando sacubitril/valsartana mostrou que a combinação (200 ou 400 mg por dia) reduziu a PAS e a PAD de forma mais pronunciada do que o valsartana¹⁷⁸.

4.3.7.2 Tratamento anti-hipertensivo na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Nenhum ensaio investigou especificamente a terapia anti-hipertensiva em pacientes com IC e hipertensão. Na ICFeR, a hipertensão não controlada é rara¹⁷⁹. Bloqueadores do sistema renina-angiotensina, ARM e BB são recomendados. A combinação sacubitril/valsartana é superior ao enalapril na redução de hospitalizações por IC, mortalidade CV e mortalidade por todas as causas na ICFeR. Também melhora a qualidade de vida e atenua o declínio da TFGe¹⁸⁰. Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2, por sua vez, reduziram o risco de hospitalização por IC e morte¹⁷⁹.

Na retenção de fluidos, os diuréticos são eficazes. Bloqueadores dos canais de cálcio, como amlodipina e felodipina, foram neutros na sobrevivência, mas reduziram com segurança a PA na ICFeR. É importante ressaltar que os CCB não di-hidropiridínicos (diltiazem e verapamil) foram associados a piores resultados¹⁷⁹. O estudo MOXonidine CONgestive Heart Failure (MOXCON)¹⁸¹ investigou a moxonidina, um agonista seletivo do receptor de imidazolina, na ICFeR. Embora a moxonidina tenha reduzido a norepinefrina plasmática, o MOXCON teve que ser encerrado prematuramente devido ao aumento de eventos adversos e morte com a moxonidina.

4.3.7.3 Tratamento anti-hipertensivo na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Na ICFeP, a dieta DASH – abordagens alimentares com restrição de sódio para interromper a hipertensão – foi associada a mudanças favoráveis na função diastólica ventricular, elastância arterial e acoplamento ventricular-arterial¹⁸¹. Grandes ensaios clínicos confirmaram a segurança dos bloqueadores de SRA, ARM e diuréticos em pacientes com ICFeP, mas não melhoraram consistentemente a morbidade e a mortalidade^{182,183}. A redução da PA melhora a disfunção diastólica, independentemente do tipo de

tratamento anti-hipertensivo usado¹⁸⁴. Até mesmo o propranolol reduziu a mortalidade e o infarto do miocárdio não fatal em comparação com o placebo em pacientes com infarto do miocárdio anterior¹⁸⁵.

Em Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)-Preserved, o candesartan não reduziu a mortalidade em pacientes com HFpEF (FEVE >40%), mas reduziu as admissões por IC¹⁸⁶. Uma análise post-hoc, por sua vez, mostrou que a combinação sacubitril/valsartana reduziu efetivamente a PA em pacientes com hipertensão resistente, mesmo naqueles que receberam uma ARM¹⁸⁷.

No Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist Trial (TOPCAT)¹⁸⁸, a espironolactona não mostrou benefício ou o resultado primário e parada cardíaca na ICfEp. Excluindo pacientes da Rússia e Geórgia, que tiveram um número menor de eventos e nos quais as concentrações de canrenona foram indetectáveis em 30%, o risco para o resultado primário foi reduzido em 18%. Diretrizes da AHA/ACC reforçam o uso de espironolactona em pacientes selecionados com ICfEp¹⁸⁹.

4.3.7.4 Terapias baseadas em cateter

A denervação renal e a terapia de ativação do barorreflexo mostraram resultados encorajadores, mas limitados, em ICfEp e ICfEr. A denervação renal reduziu o transbordamento de norepinefrina renal, a angiotensina I e II circulante e a atividade da neprilisina renal, causou menos remodelação cardíaca e melhorou o equilíbrio autonômico em modelos animais de IC¹⁹⁰. Em um primeiro estudo em humanos, incluindo sete pacientes com ICfEr em terapia recomendada pelas diretrizes com PA controlada, a RDN bilateral melhorou os sintomas e a capacidade de exercício submáxima em 6 meses¹⁹¹. Na ICfEp, a RDN reduziu a massa do VE¹⁹².

4.3.8 Acidente vascular cerebral anterior ou ataque isquêmico transitório

A hipertensão é o fator de risco modificável mais prevalente para acidente vascular cerebral hemorrágico e isquêmico. Cerca de 70% dos pacientes com acidente vascular cerebral têm histórico de hipertensão¹⁹³. No estudo INTERSTROKE, o risco atribuível à população para um histórico de hipertensão relatado pelo paciente foi de 35% para todos os tipos de acidente vascular cerebral¹⁹⁴. Apesar do declínio da incidência de acidente vascular cerebral, o número absoluto de pessoas afetadas aumentou globalmente em homens e mulheres de todas as idades, demonstrando a necessidade de prevenção¹⁹³.

A hipertensão prevê a recorrência do acidente vascular cerebral, e a redução da PA reduz os riscos de eventos recorrentes. A prevenção secundária é importante, pois a taxa de mortalidade em 30 dias aumenta de 22%, após um acidente vascular cerebral inicial, para 41%, após um acidente vascular cerebral recorrente¹⁹⁵. As metas ideais de PA após acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório (AIT) não são claras. No

estudo Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3)¹⁹⁶, a taxa de hemorragia intracerebral, mas não os acidentes vasculares cerebrais, foi significativamente reduzida em uma PAS alvo <130 mmHg em comparação com 130–140 mmHg.

O Preventing Strokes by Lowering Blood Pressure in Patients With Cerebral Ischemia (PROGRESS)¹⁹⁷, por sua vez, mostrou que os pacientes com a menor PA de acompanhamento tiveram o menor risco recorrente de acidente vascular cerebral. A geometria anormal do VE foi associada ao aumento do risco de mortalidade por todas as causas e CV em PAS baixa e alta na admissão, com o maior risco de mortalidade para PAS <150 mmHg, possivelmente, pois, em pacientes com geometria anormal do VE, a autorregulação cerebral é perturbada em PAS mais baixa¹⁹⁸.

4.3.8.1 Tratamento anti-hipertensivo

Em ensaios clínicos randomizados que investigaram o tratamento anti-hipertensivo e meta-análises, os BB foram inferiores a outros medicamentos anti-hipertensivos para prevenção de AVC. Portanto, o tratamento anti-hipertensivo não deve incluir BB, a menos que haja uma indicação cardíaca, como, por exemplo, controle de frequência em FA¹⁹⁹. Bloqueadores de canais de cálcio foram superiores a bloqueadores de SRA e diuréticos para prevenção de AVC. Em 39 329 pacientes após AVC, os diuréticos foram superiores a outros agentes para prevenção de eventos cerebrovasculares. Comparados com placebo, apenas diuréticos e inibidores da ECA reduziram significativamente os eventos recorrentes de AVC²⁰⁰. As diretrizes recomendam iniciar ou reiniciar a redução da PA imediatamente em pacientes neurologicamente estáveis com AIT e dentro de alguns dias em AVC isquêmico²⁰¹.

4.3.9 Disfunção cognitiva

A hipertensão na meia-idade está associada ao declínio cognitivo, comprometimento cognitivo leve, demência e doença de Alzheimer. No estudo Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC)²⁰², pacientes com hipertensão na meia-idade e hipotensão na terceira idade apresentaram risco aumentado de comprometimento cognitivo leve e demência. O número crescente de medicamentos anti-hipertensivos da meia-idade para a terceira idade sugeriu tratamento excessivo. Outras causas possíveis para a diminuição da PA incluem disfunção cardiocirculatória e comprometimento do funcionamento autonômico²⁰².

Os dados sobre se existe ou não uma relação de curva J entre PAS e declínio cognitivo são conflitantes. Enquanto no ARIC, as associações de PAS na meia-idade com declínio cognitivo foram contínuas, relações de curva U ou J foram observadas em pacientes mais velhos^{202,203}. Em um estudo transversal em homens de 70 anos, o non-dipping noturno foi associado à baixa função cognitiva²⁰⁴. Os mecanismos subjacentes à hipertensão e à disfunção cognitiva são multifatoriais, incluindo perda neuronal por atrofia,

microinfartos e microsangramentos, lesões da substância branca, disfunção neurovascular e aumento do espaço perivascular²⁰⁵.

O tratamento anti-hipertensivo reduziu a demência incidente, mas a meta ideal de PA para prevenir a disfunção cognitiva não está clara. No SPRINT Memory and cognition IN Diminuição da hipertensão (MIND), a redução da PAS de consultório sem supervisão <120 mmHg em comparação com o tratamento padrão reduziu o risco de comprometimento cognitivo leve, mas não de demência²⁰⁶.

4.3.9.1 Tratamento anti-hipertensivo

Dados sobre a estratégia de tratamento anti-hipertensivo ideal para prevenir demência são conflitantes. A maioria dos estudos que investigam agentes anti-hipertensivos específicos não foram projetados para explorar desfechos cognitivos e associados à demência. No Syst-Eur²⁰⁷, por exemplo, em pacientes hipertensos com idade ≥60 anos, o tratamento com nitrendipina reduziu a demência incidente, enquanto no PROGRESS²⁰⁸, perindopril e indapamida preveniram o declínio cognitivo e reduziram o risco do composto de demência com acidente vascular cerebral recorrente em 34% após acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório. Em idosos residentes na comunidade, CCB e ARB foram associados a um risco reduzido de demência²⁰⁹.

4.3.10 Fibrilação atrial

A hipertensão é altamente prevalente em pacientes com FA, ainda mais em mulheres do que em homens e representa um importante fator de risco para FA. A PA elevada causa hipertrofia do VE, fibrose miocárdica e disfunção diastólica, resultando em estiramento atrial e remodelação estrutural. A fisiopatologia da remodelação atrial esquerda envolve inflamação, estresse oxidativo e ativação do SRA²¹⁰. No ensaio Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE)²¹¹, a FA de início recente teve taxas duas, três e cinco vezes maiores de eventos CV, acidente vascular cerebral e hospitalizações por IC.

A hipertensão é o fator de risco independente mais importante para acidente vascular cerebral em pacientes com FA. A hipertensão não controlada está associada a um risco aumentado de sangramento intracerebral com anticoagulação terapêutica²¹⁰. As diretrizes da ESC para o tratamento da FA reforçaram a importância dos fatores de risco CV e do tratamento de comorbidades. As metas de tratamento recomendadas para PAS e PAD no consultório em pacientes com FA são 120–129 e <80 mmHg, respectivamente²¹².

Uma análise do banco de dados do NHIS coreano demonstrou que PAS no consultório de 130–139 mmHg e PAD de 80–89 mmHg estavam associadas a maiores riscos de eventos CV importantes, acidente vascular cerebral isquêmico e hemorragia intracraniana em comparação à hipertensão controlada (<130/<80 mmHg). PAS no consultório <120 mmHg estava

associada a maiores resultados CV adversos, sugerindo uma relação em forma de U entre PA e risco de eventos CV importantes. Em pacientes em anticoagulação oral, também houve uma associação em curva J entre PAS e PAD e morte por todas as causas e qualquer sangramento. No entanto, apenas a PA baixa alcançada foi associada ao sangramento em pacientes em anticoagulação oral²¹³. Quanto mais prolongada a hipertensão persistia, maior era o risco de acidente vascular cerebral isquêmico, mas o risco aumentado era atenuado pelo controle da PAS²¹⁴.

4.3.10.1 Tratamento anti-hipertensivo

O tratamento da fibrilação atrial inclui redução de peso e álcool. A abstinência de álcool reduziu a recorrência de arritmia, além do controle da PA²¹⁵. Para controle da frequência, as diretrizes de hipertensão ESC/ESH recomendam terapia inicial de combinação dupla com um bloqueador de BB e RAS ou CCB di-hidropiridínico. Se o BB previne a recorrência de FA ou apenas transforma FA sintomática em FA silenciosa, devido ao controle da frequência, permanece controverso. Na FE normal, CCB não di-hidropiridínico (por exemplo, verapamil ou diltiazem) pode ser considerado para controle da PA e da frequência se os BBs forem contraindicados ou não tolerados¹³⁷.

Comparado com a amlodipina, o valsartan reduziu o risco de FA de início recente em pacientes com pelo menos uma doença CV ou fator de risco, incluindo hipertrofia do VE²¹⁶. No LIFE, a FA de início recente e o AVC foram reduzidos pelo losartan em comparação com o atenolol²¹¹. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, BRA e BB (RRR 22%) foram associados a um menor risco de FA de início recente do que o BCC²¹⁷. Embora a aldosterona aumente a fibrose do VE²¹⁸, no estudo controlado por placebo Improved exercise tolerance in patients with Preserved Ejection fraction by Spironolactone on myocardial fibrosis in Atrial Fibrillation (IMPRESS-AF)²¹⁹, a espironolactona MRA não melhorou a capacidade de exercício, a relação E/e' ou a qualidade de vida em pacientes com FA e FE preservada.

4.3.10.2 Terapias baseadas em cateter

O sistema nervoso autônomo desempenha um papel essencial na hipertensão e na FA. Portanto, a RDN está sob investigação como um tratamento adjuvante para FA. Pacientes com hipertensão submetidos à ablação da veia pulmonar apresentam maior risco de recorrência de FA²²⁰. Em um ensaio clínico randomizado e controlado, pacientes com FA sintomática e hipertensão resistente foram submetidos ao isolamento da veia pulmonar com ou sem RDN. A denervação renal reduziu a PA e a taxa de recorrência de FA em 3 e 12 meses²²¹.

O ensaio clínico randomizado e controlado Evaluate Renal Denervation in Addition to Catheter Ablation to Eliminate Atrial Fibrillation (ERADICATE-AF)²²², por sua vez, que incluiu pacientes com FA paroxística

e hipertensão não controlada, apoia essas descobertas²²². Uma meta-análise de seis ensaios clínicos randomizados e controlados verificou que o isolamento da veia pulmonar e a RDN reduziram a recorrência de FA em 12 meses, em comparação com o isolamento da veia pulmonar isolado²²³.

4.3.11 Estenose da valva aórtica

A doença cardíaca valvular afeta aproximadamente 2,5% da população. A hipertensão coexiste em cerca de 70% dos pacientes com estenose da valva aórtica. Existem evidências de que a hipertensão promove a progressão da doença da valva aórtica, ao aplicar estresse de tração anormal nos folhetos, causando lesão endotelial. Em 5,4 milhões de pacientes sem doença CV conhecida, a exposição de longo prazo à PA elevada foi associada a um risco aumentado de estenose da valva aórtica e regurgitação²²⁴.

Com um nadir em uma PAS de 115 mmHg, cada aumento de 20 mmHg na PAS foi associado a um risco 41% maior de estenose da valva aórtica. Cada incremento de 10 mmHg na PAD foi associado a um risco 24% maior de estenose da valva aórtica. Além disso, a PAS elevada foi associada à progressão da calcificação da valva aórtica. A PA alta expõe o ventrículo esquerdo a aumentos adicionais de pós-carga. Portanto, a hipertensão pode exagerar os sintomas mesmo na estenose moderada da valva aórtica. Ela também foi associada a uma taxa 56% maior de eventos CV isquêmicos em pacientes com estenose da valva aórtica²²⁵.

As diretrizes e um documento de consenso recomendam evitar a classificação de estenoses da valva aórtica em hipertensão não controlada, pois os gradientes transaórticos são frequentemente subestimados em PA alta. Uma PAS de consultório de 130–139 mmHg e uma PAD de consultório de 70–90 mmHg são recomendadas na maioria dos pacientes com estenose da valva aórtica e hipertensão, se toleradas²²⁶.

4.3.11.1 Tratamento anti-hipertensivo

Recomenda-se uma titulação cuidadosa do medicamento em pacientes com estenose valvar aórtica sintomática e função sistólica prejudicada para evitar hipotensão. Se indicado, a doença valvar significativa deve ser tratada para facilitar o controle da hipertensão. Os bloqueadores do sistema renina-angiotensina são seguros e eficazes na redução da PA, massa do VE e mortalidade por todas as causas²²⁷.

No Symptomatic Cardiac Obstruction–Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS)²²⁸, o enalapril foi bem tolerado com baixas taxas de hipotensão, melhorou a classe funcional da New York Heart Association e a distância do teste de caminhada de 6m, enquanto no Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS)²²⁹, o ramipril reduziu modestamente a massa do VE em estenose valvar aórtica moderada a grave.

Os betabloqueadores podem ser considerados em pacientes com doença arterial coronária concomitante ou FA para reduzir o consumo de

oxigênio do miocárdio. Os betabloqueadores são seguros e podem melhorar a sobrevivência em estenose valvar aórtica leve a moderada e de alto grau²³⁰. Os bloqueadores dos canais de cálcio não podem ser recomendados em estenose valvar aórtica, pois não existem estudos sobre seu uso a longo prazo. Os alfabloqueadores foram associados a um risco aumentado de eventos CV isquêmicos. É importante ressaltar que o tratamento anti-hipertensivo não deve atrasar o implante cirúrgico e transcater de válvula aórtica, se indicado²³¹.

REFERÊNCIAS

1. Safford MM, Allison JJ, Kiefe CI. Patient complexity: More than comorbidity. The vector model of complexity. *J Gen Intern Med.* 2007;22(Suppl 3):382–390.
2. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health services research. *Ann Fam Med.* 2009;7:357–363.
3. Boyd C, Fortin M. Future of multimorbidity research: How should understanding of multimorbidity inform health system design? *Public Health Rev.* 2010;32(2):451–474.
4. Starfield L, Bernhardt. Comorbidity: implications for the importance of primary care in case management. *Ann Fam Med.* 2003;1:8–14.
5. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(3):221–229.
6. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc.* May 1968;16(5):622–626.
7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–383.
8. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(6):613–619.
9. Imamura K, McKinnon M, Middleton R, Black N. Reliability of a comorbidity measure: the index of co-existent disease (ICED). *J Clin Epidemiol.* 1997;50(9):1011–1016.

10. Malenka DJ, McLerran D, Roos N, Fisher ES, Wennberg JE. Using administrative data to describe casemix: a comparison with the medical record. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(9):1027–1032.
11. Piette JD, Kerr EA. The impact of comorbid chronic conditions on diabetes care. *Diabetes Care.* 2006;29(3):725–731.
12. Mercer SW, Gunn J, Bower P, Wyke S, Guthrie B. Managing patients with mental and physical multimorbidity: changes are needed in policy, research, and practice. *BMJ (Clinical research ed.).* 2012;345(e5559).
13. Yoon J, Zulman DM, Scott JY, Maciejewski ML. Costs associated with multimorbidity among VA patients. *Medical Care.*
14. Steinman MA, Lee SJ, Boscardin WJ, et al. Patterns of multimorbidity in elderly veterans. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(1872–1880).
15. Boyd CM, Leff B, Wolff JL, et al. Informing clinical practice guideline development and implementation: prevalence of coexisting conditions among adults with coronary heart disease. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(5):797–805.
16. Nardi R, Scanelli G, Corrao S, Iori I, Mathieu G, Cataldi AR. Comorbidity does not reflect complexity in internal medicine patients. *Eur J Intern Med.* 2007;18(5):359–368.
17. Guiding Principles for the Care of Older Adults with Multimorbidity: An Approach for Clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.* 2012.
18. Krein SL, Hofer TP, Holleman R, Piette JD, Klamerus ML, Kerr EA. More than a pain in the neck: How discussing chronic pain affects hypertension medication intensification. *J Gen Intern Med.* 2009;24(8):911–916.
19. Higashi T, Wenger NS, Adams JL, et al. Relationship between number of medical conditions and quality of care. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2496–2504.
20. Petersen LA, Woodard LD, Henderson LM, Urech TH, Pietz K. Will hypertension performance measures used for pay-for-performance programs penalize those who care for medically complex patients? *Circulation.* 2009;119(23):2978–2985.
21. Halanych JH, Safford MM, Keys WC, et al. Burden of comorbid medical conditions and quality of diabetes care. *Diabetes Care.* 2007;30(12):2999–3004.

22. Min LC, Reuben DB, MacLean CH, et al. Predictors of overall quality of care provided to vulnerable older people. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(10):1705–1711.
23. Turner BJ, Hollenbeak CS, Weiner M, Ten Have T, Tang SS. Effect of unrelated comorbid conditions on hypertension management. *Ann Intern Med.* 2008;148(8):578–586.
24. Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Engl J Med.* 1998;338(21):1516–1520.
25. Kerr EA, Zikmund-Fisher BJ, Klamerus ML, Subramanian U, Hogan MM, Hofer TP. The role of clinical uncertainty in treatment decisions for diabetic patients with uncontrolled blood pressure. *Ann Intern Med.* 2008;148(10):717–727.
26. Frayne SM, Halanych JH, Miller DR, et al. Disparities in diabetes care: impact of mental illness. *Arch Intern Med.* 2005;165(22):2631–2638.
27. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1226–1233.
28. Krein SL, Bingham CR, McCarthy JF, Mitchinson A, Payes J, Valenstein M. Diabetes treatment among VA patients with comorbid serious mental illness. *Psychiatr Serv.* 2006;57(7):1016–1021.
29. Kerr EA, Heisler M, Krein SL, et al. Beyond comorbidity counts: How do comorbidity type and severity influence diabetes patients' treatment priorities and self-management? *J Gen Intern Med.* 2007;22(12):1635–1640.
30. Zulman DM, Kerr EA, Hofer TP, Heisler M, Zikmund-Fisher BJ. Patient-provider concordance in the prioritization of health conditions among hypertensive diabetes patients. *J Gen Intern Med.* 2010;25(5):408–414.
31. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA.* 2005;294(6):716–724.
32. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and

territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396: 1223–1249.

33.Flint AC, Conell C, Ren X, Banki NM, Chan SL, Rao VA, et al. Effect of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2019;381: 243–251.

34.Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308–315.

35.NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017;389:37–55.

36.Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. *JAMA* 2002;287:1003–1010.

37.Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, Agyemang C, Remuzzi G, Rapi S, et al. Panethnic differences in blood pressure in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0147601.

38.Aggarwal R, Chiu N, Wadhera RK, Moran AE, Raber I, Shen C, et al. Racial/ethnic disparities in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in the United States, 2013 to 2018. *Hypertension* 2021;78:1719–1726.

39.Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967.

40.Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality. *JAMA Cardiol* 2017;2:775.

41.Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, Copland E, Canoy D, Wamil M, et al. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1053–1064.

42.Egan BM, Li J, Sutherland SE, Rakotz MK, Wozniak GD. Hypertension control in the United States 2009 to 2018: factors underlying falling control rates during 2015 to 2018 across age- and race-ethnicity groups. *Hypertension* 2021;78:578–587.

43. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021;398:957–980.
44. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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;360:1903–1913.
45. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014;383:1899–1911.
46. Whelton PK, Einhorn PT, Muntner P, Appel LJ, Cushman WC, Diez Roux AV, et al. Research needs to improve hypertension treatment and control in African Americans. *Hypertension* 2016;68:1066–1072. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07905
47. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, Psaty BM, Lima JAC, Budoff M, et al. Association of normal systolic blood pressure level with cardiovascular disease in the absence of risk factors. *JAMA Cardiol* 2020;5:1011–1018.
48. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, Henglin M, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex differences in blood pressure associations with cardiovascular outcomes. *Circulation* 2021;143: 761–763.
49. Power C, Atherton K, Manor O. Co-occurrence of risk factors for cardiovascular disease by social class: 1958 British birth cohort. *J Epidemiol Community Heal* 2008; 62:1030–1035.
50. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2982–3021.
51. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
52. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366:321–329.

53. Sundström J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Karmali K, Lloyd-Jones D, et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384:591–598.
54. The GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377:13–27.
55. Jones DW, Kim JS, Andrew ME, Kim SJ, Hong YP. Body mass index and blood pressure in Korean men and women. *J Hypertens* 1994;12:1433–1437.
56. Doll S, Paccaud F, Bovet P, Burnier M, Wietlisbach V. Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. *Int J Obes* 2002;26:48–57.
57. Hall JE, Do Carmo JM, Da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015;116: 991–1006.
58. Wolk R, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003;42:1067–1074.
59. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure. *Hypertension* 2003;42:878–884.
60. Blumenthal JA, Hinderliter AL, Smith PJ, Mabe S, Watkins LL, Craighead L, et al. Effects of lifestyle modification on patients with resistant hypertension: results of the TRIUMPH randomized clinical trial. *Circulation* 2021;144:1212–1226.
61. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:189.
62. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 2117–2128.
63. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults. *Circulation* 2014;129:102–138.
64. Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, Godoroja D, Iossa A, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc* 2020;34:2332–2358.

- 65.American Diabetes Association. 8. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021;44: S100–S110.
- 66.Yoshino M, Kayser BD, Yoshino J, Stein RI, Reeds D, Eagon JC, et al. Effects of diet versus gastric bypass on metabolic function in diabetes. *N Engl J Med* 2020;383: 721–732.
- 67.Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, Oliveira JD, Torreglosa CR, Bueno PT, et al. Effects of bariatric surgery in obese patients with hypertension. *Circulation* 2018;137:1132–1142.
- 68.Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, Santucci E V, Santos RN, Damiani LP, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension. *Ann Intern Med* 2020;173:685–693.
- 69.Hallersund P, Sjöström L, Olbers T, Lönroth H, Jacobson P, Wallenius V, et al. Gastric bypass surgery is followed by lowered blood pressure and increased diuresis—long term results from the Swedish obese subjects (SOS) study. *PLoS One* 2012;7:e49696.
- 70.Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567–1576.
- 71.Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:641–651.
- 72.Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ Res* 2020;126:1477–1500.
- 73.Pareek M, Bhatt DL, Schiavon CA, Schauer PR. Metabolic surgery for hypertension in patients with obesity. *Circ Res* 2019;124:1009–1024.
- 74.Seravalle G, Colombo M, Perego P, Giardini V, Volpe M, Dell’Oro R, et al. Long-term sympathoinhibitory effects of surgically induced weight loss in severe obese patients. *Hypertension* 2014;64:431–437.
- 75.Ahmed AR, Rickards G, Coniglio D, Xia Y, Johnson J, Boss T, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and its early effect on blood pressure. *Obes Surg* 2009; 19:845–849.

- 76.Adams ST, Salhab M, Hussain ZI, Miller G V, Leveson SH. Obesity-related hypertension and its remission following gastric bypass surgery - a review of the mechanisms and predictive factors. *Blood Press* 2013;22:131–137.
- 77.Zhou X, Yu J, Li L, Gloy VL, Nordmann A, Tiboni M, et al. Effects of bariatric surgery on mortality, cardiovascular events, and cancer outcomes in obese patients: systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2016;26:2590–2601.
- 78.Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:1223–1232.
- 79.Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, et al. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes* 2013; 62:3976–3986.
- 80.Tsimihodimos V, Gonzalez-Villalpando C, Meigs JB, Ferrannini E. Hypertension and diabetes mellitus. *Hypertension* 2018;71:422–428. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10546
- 81.Wijkman M, Länne T, Engvall J, Lindström T, Östgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension—a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:1258–1264.
- 82.Nakano S, Fukuda M, Hotta F, Ito T, Ishii T, Kitazawa M, et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 1998;47:1501–1506.
- 83.Lemmer B, Oster H. The role of circadian rhythms in the hypertension of diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2018;20:43.
- 84.Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i717.
- 85.Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10—should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;33:922–944.

86. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313: 603–615.
87. Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Wamil M, Majert J, et al. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1803–1810.
88. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255–323.
89. ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
90. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hiraoka Y, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371: 1392–1406.
91. Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, Schousboe K, Gram J, Jacobsen IA. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2013;31:2094–2102.
92. Takahashi S, Katada J, Daida H, Kitamura F, Yokoyama K. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with hypertension and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2016;30:534–542.
93. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383:2219–2229.
94. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385:2252–2263.
95. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474–484.

96. Agarwal R, Joseph A, Anker SD, Filippatos G, Rossing P, Ruilope LM, et al. Hyperkalemia risk with finerenone: results from the FIDELIO-DKD trial. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:225–237.
97. Messerli FH, Suter T, Bangalore S. What ever happened to cardioprotection with β -blockers? *Mayo Clin Proc* 2018;93:401–403.
98. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *JAMA* 2004;292:2227–2236.
99. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension* 2012;59:893–898.
100. Tsujimoto T, Sugiyama T, Shapiro MF, Noda M, Kajio H. Risk of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus on β -blockers. *Hypertension* 2017;70: 103–110.
101. Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, Sugiyama T. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking β -blockers. *Mayo Clin Proc* 2018;93:409–418.
102. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375: 311–322.
103. Zhao D, Liu H, Dong P. Liraglutide reduces systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Exp Hypertens* 2020;42:393–400.
104. Zhao X, Huang K, Zheng M, Duan J. Effect of liraglutide on blood pressure: a meta-analysis of liraglutide randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord* 2019;19:4.
105. Kario K, Okada K, Kato M, Nishizawa M, Yoshida T, Asano T, et al. Twenty-four-hour blood pressure-lowering effect of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension. *Circulation* 2019;139:2089–2097.
106. Goud A, Zhong J, Peters M, Brook RD, Rajagopalan S. GLP-1 agonists and blood pressure: a review of the evidence. *Curr Hypertens Rep* 2016;18:16.
107. Kario K, Ferdinand KC, Vongpatanasin W. Are SGLT2 inhibitors new hypertension drugs? *Circulation* 2021;143:1750–1753.

108. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 2018; 137:119–129.
109. Packer M, Butler J, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Ferreira JP, et al. Empagliflozin and major renal outcomes in heart failure. *N Engl J Med* 2021;385:1531–1533.
110. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–1461.
111. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
112. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
113. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015;38:420–428.
114. Böhm M, Fitchett D, Ofstad AP, Brueckmann M, Kaspers S, George JT, et al. Heart failure and renal outcomes according to baseline and achieved blood pressure in patients with type 2 diabetes: results from EMPA-REG OUTCOME. *J Hypertens* 2020;38:1829–1840.
115. Serenelli M, Böhm M, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J* 2020;41:3402–3418.
116. Böhm M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin improves cardiovascular and renal outcomes in heart failure irrespective of systolic blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1337–1348.
117. Ye N, Jardine MJ, Oshima M, Hockham C, Heerspink HJL, Agarwal R, et al. Blood pressure effects of canagliflozin and clinical outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Circulation* 2021;143:1735–1749.

118. Striepe K, Jumar A, Ott C, Karg MV, Schneider MP, Kannenkeril D, et al. Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2017;136:1167–1169.
119. Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:148–157.
120. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DASG. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation* 2003;108:3097–3101.
121. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011;123:1940–1946.
122. Ott C, Schmid A, Mahfoud F, Akarca E, Kistner I, Ditting T, et al. Secretory capacity of pancreatic beta-cells is enhanced 6 months after renal denervation in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3372–3374.
123. Witkowski A, Prejbisz A, Florkczak EE, Kądziela J, Śliwiński P, Bieleń P, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58:559–565.
124. Verloop WL, Spiering W, Vink EE, Beeftink MMA, Blankestijn PJ, Doevendans PA, et al. Denervation of the renal arteries in metabolic syndrome. *Hypertension* 2015; 65:751–757.
125. Tsioufis C, Dimitriadis K, Kasiakogias A, Kalos T, Liatakis I, Koutra E, et al. Effects of multielectrode renal denervation on elevated sympathetic nerve activity and insulin resistance in metabolic syndrome. *J Hypertens* 2017;35:1100–1108.
126. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244–252.
127. Muiesan ML, Ambrosioni E, Costa FV, Leonetti G, Pessina AC, Salvetti M, et al. Sex differences in hypertension-related renal and cardiovascular diseases in Italy. *J Hypertens* 2012;30:2378–2386.

128. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J, et al. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:642–652.
129. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2021;99:S1–S87.
130. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation* 2018;138: 929–944.
131. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J* 2013;185:949–957.
132. Lambert T, Gammer V, Nahler A, Blessberger H, Kammler J, Grund M, et al. Individual-patient visit-by-visit office and ambulatory blood pressure measurements over 24 months in patients undergoing renal denervation for hypertension. *Int J Cardiol* 2015;181:96–101.
133. The SPRINT Research Group, Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK, Cushman WC, et al. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2021;384:1921–1930.
134. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2812–2823.
135. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:2096–2103.
136. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, et al. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;385:2507–2519.
137. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39:3021–3104.
138. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro CJ, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association

(ERA-EDTA) and the hypertension and the kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:620–640.

139. Agarwal R, Sinha AD. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients. *Hypertension* 2009;53:860–866.

140. Heerspink HJL, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1009–1015.

141. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383: 1436–1446.

142. Mauriello A, Rovella V, Anemona L, Servadei F, Giannini E, Bove P, et al. Increased sympathetic renal innervation in hemodialysis patients is the anatomical substrate of sympathetic hyperactivity in end-stage renal disease. *J Am Heart Assoc* 2015;4: e002426.

143. Campese VM, Kogosov E, Koss M. Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis* 1995;26:861–865.

144. Ott C, Mahfoud F, Mancía G, Narkiewicz K, Ruilope LM, Fahy M, et al. Renal denervation in patients with versus without chronic kidney disease: results from the Global SYMPPLICITY Registry with follow-up data of 3 years. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:304–310.

145. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, Krum H, Lambert GW, Lambert EA, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1250–1257.

146. Ott C, Schmid A, Ditting T, Veelken R, Uder M, Schmieder RE. Effects of renal denervation on blood pressure in hypertensive patients with end-stage renal disease: a single centre experience. *Clin Exp Nephrol* 2019;23:749–755.

147. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2008;63:487–492.

148. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial

infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010;65: 956–962.

149. Loth DW, Brusselle GG, Lahousse L, Hofman A, Leufkens HGM, Stricker BH. β -Adrenoceptor blockers and pulmonary function in the general population: the Rotterdam Study. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:190–200.

150. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, Donnan PT, Guthrie B. Adverse respiratory effect of acute β -blocker exposure in asthma. *Chest* 2014;145:779–786.

151. Coiro S, Girerd N, Rossignol P, Ferreira JP, Maggioni A, Pitt B, et al. Association of beta-blocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched-cohort analysis from the high-risk myocardi. *Eur J Heart Fail* 2017;19:271–279.

152. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952.

153. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967.

154. Andersson B, She L, Tan R-S, Jeemon P, Mokrzycki K, Siepe M, et al. The association between blood pressure and long-term outcomes of patients with ischaemic cardiomyopathy with and without surgical revascularization: an analysis of the STICH trial. *Eur Heart J* 2018;39:3464–3471.

155. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407–477.

156. 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.

157. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.

- 158.Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333:1670–1676.
- 159.GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115–1122.
- 160.Ferrari R, Fox K. Insight into the mode of action of ACE inhibition in coronary artery disease. *Drugs* 2009;69:265–277.
- 161.Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1906.
- 162.Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Health P, Sciences HHH, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358: 1547–1559.
- 163.Dahlöf 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;366:895–906.
- 164.Montalescot G, Drexler H, Gallo R, Pearson T, Thoenes M, Bhatt DL. Effect of irbesartan and enalapril in non-ST elevation acute coronary syndrome: results of the randomized, double-blind ARCHIPELAGO study. *Eur Heart J* 2009;30:2733–2741.
- 165.Ceconi C, Fox K, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G, et al. ACE Inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007;73:237–246.
- 166.Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557–1562.
- 167.Weber T, Chirinos JA. Pulsatile arterial haemodynamics in heart failure. *Eur Heart J* 2018;39:3847–3854.

- 168.Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation* 2011;123: 327–334.
- 169.Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2016;375: 1868–1877.
- 170.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* 2015;33:195–211.
- 171.Vaduganathan M, Pareek M, Kristensen AMD, Biering-Sørensen T, Byrne C, Almarzooq Z, et al. Prevention of heart failure events with intensive versus standard blood pressure lowering across the spectrum of kidney function and albuminuria: a SPRINT substudy. *Eur J Heart Fail* 2021;23:384–392.
- 172.Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure— meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:373–384.
- 173.Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Ruilope LM, Rossing P, Bakris GL, et al. Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: analyses from the FIGARO-DKD trial. *Circulation* 2022; 145:437–447.
- 174.Bangalore S, Wild D, Parkar S, Kucin M, Messerli FH. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1062–1072.
- 175.ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;283:1967–1975.
- 176.Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment. *Hypertension* 2009;54:1084–1091.
- 177.Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, Delles C, Ott C, Keicher C, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active- controlled study. *Eur Heart J* 2017;38:3308–3317.

- 178.Chua SK, Lai WT, Chen LC, Hung HF. The antihypertensive effects and safety of LCZ696 in patients with hypertension: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med* 2021;10:2824.
- 179.McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
- 180.McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
- 181.Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003;5:659–667.
- 182.Hummel SL, Seymour EM, Brook RD, Sheth SS, Ghosh E, Zhu S, et al. Low-sodium DASH diet improves diastolic function and ventricular–arterial coupling in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2013;6: 1165–1171.
- 183.Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet* 2019;393:1034–1044.
- 184.Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, Bourgoun M, Daley WL, Purkayastha D, et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2007;369:2079–2087.
- 185.Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction $\geq 40\%$ treated with diuretics plus angiot. *Am J Cardiol* 1997;80:207–209.
186. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-preserved trial. *Lancet* 2003;362:777–781.
- 187.Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Düngen HD, Lam CSP, Lefkowitz MP, et al. Sacubitril–valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2021;42:3741–3752.

188. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–1392.
189. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:e263–e421.
190. Grassi G, Quarti-Trevano F, Esler MD. Sympathetic activation in congestive heart failure: an updated overview. *Heart Fail Rev* 2021;26:173–182.
191. Davies JE, Manisty CH, Petraco R, Barron AJ, Unsworth B, Mayet J, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol* 2013;162:189–192.
192. Almeida MdS, Gonçalves P dA, Branco P, Mesquita J, Carvalho MS, Dores H, et al. Impact of renal sympathetic denervation on left ventricular structure and function at 1-year follow-up. *PLoS One* 2016;11:e0149855.
193. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res* 2017;120: 439–448.
194. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112–123.
195. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Lauder L, Mancía G, et al. Cardiovascular outcomes in patients at high cardiovascular risk with previous myocardial infarction or stroke. *J Hypertens* 2021;39:1602–1610.
196. The SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382:507–515.
197. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24:1201–1208.
198. Park CS, Park JB, Kim Y, Yoon YE, Lee SP, Kim HK, et al. Left ventricular geometry determines prognosis and reverse J-shaped relation between blood

pressure and mortality in ischemic stroke patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:373–382.

199. Collier DJ, Poulter NR, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Buch J, et al. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *J Hypertens* 2011;29:583–591.

200. Wang WT, You LK, Chiang CE, Sung SH, Chuang SY, Cheng HM, et al. Comparative effectiveness of blood pressure-lowering drugs in patients who have already suffered from stroke. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3302.

201. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke. *Stroke* 2019;50:E344–E418.

202. Walker KA, Sharrett AR, Wu A, Schneider ALC, Albert M, Lutsey PL, et al. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia. *JAMA* 2019;322:535–545.

203. Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function. *Hypertension* 2005;45:374–379.

204. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment. *Hypertension* 1998;31:780–786.

205. Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension. *Circ Res* 2019;124:1025–1044.

206. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia. *JAMA* 2019;321:553–561.

207. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (syst-eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162: 2046–2052.

208. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069–1075.

209. van Middelaar T, van Vught LA, van Charante EPM, Eurelings LSM, Ligthart SA, van Dalen JW, et al. Lower dementia risk with different classes of

antihypertensive medication in older patients. *J Hypertens* 2017;35:2095–2101.

210.Sharashova E, Wilsgaard T, Ball J, Morseth B, Gerdtts E, Hopstock LA, et al. Long-term blood pressure trajectories and incident atrial fibrillation in women and men: the Tromsø Study. *Eur Heart J* 2020;41:1554–1562.

211.Wachtell K, Lehto M, Gerdtts E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlöf B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712–719.

212.Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373–498.

213.Kim D, Yang PS, Kim TH, Jang E, Shin H, Kim HY, et al. Ideal blood pressure in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1233–1245.

214.Kim T-H, Yang P-S, Yu HT, Jang E, Shin H, Kim HY, et al. Effect of hypertension duration and blood pressure level on ischaemic stroke risk in atrial fibrillation: nationwide data covering the entire Korean population. *Eur Heart J* 2019;40:809–819.

215.Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;382:20–28.

216.Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008;26:403–411.

217.Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case- control study. *Ann Intern Med* 2010;152:78–84.

218.Reil JC, Tauchnitz M, Tian Q, Hohl M, Linz D, Oberhofer M, et al. Hyperaldosteronism induces left atrial systolic and diastolic dysfunction. *Am J Physiol Circ Physiol* 2016;311:H1014–H1023.

219.Shantsila E, Shahid F, Sun Y, Deeks J, Calvert M, Fisher JP, et al. Spironolactone in atrial fibrillation with preserved cardiac fraction: the IMPRESS-AF trial. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016239.

220.Castellá M, Kotecha D, van Laar C, Wintgens L, Castillo Y, Kelder J, et al. Thoracoscopic vs. Catheter ablation for atrial fibrillation: long-term follow-up of the FAST randomized trial. *Europace* 2019;21:746–753.

221.Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Baranova V, Turov A, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1163–1170.

222.Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, Losik D, Ivanickiy E, Kropotkin E, et al. Effect of renal denervation and catheter ablation vs catheter ablation alone on atrial fibrillation recurrence among patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension: the ERADICATE-AF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:248–255.

223.Ukena C, Becker N, Pavlicek V, Millenaar D, Ewen S, Linz D, et al. Catheter-based renal denervation as adjunct to pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation. *J Hypertens* 2020;38:783–790.

224.Lindman BR, Otto CM. Time to treat hypertension in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2013;128:1281–1283.

225.Rieck ÅE, Cramariuc D, Boman K, Gohlke-Bärwolf C, Staal EM, Lønnebakken MT, et al. Hypertension in aortic stenosis. *Hypertension* 2012;60:90–97.

226.Mancusi C, de Simone G, Brguljan Hitij J, Sudano I, Mahfoud F, Parati G, et al. Management of patients with combined arterial hypertension and aortic valve stenosis: a consensus document from the Council on Hypertension and Council on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, the European Association of Cardiovasc. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:242–250.

227.Bang CN, Greve AM, Køber L, Rossebø AB, Ray S, Boman K, et al. Renin–angiotensin system inhibition is not associated with increased sudden cardiac death, cardiovascular mortality or all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2014;175:492–498.

228.Chockalingam A, Venkatesan S, Subramaniam T, Jagannathan V, Elangovan S, Alagesan R, et al. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: symptomatic cardiac obstruction–pilot study of enalapril in aortic stenosis (SCOPE-AS). *Am Heart J* 2004;147:E19.

229.Bull S, Loudon M, Francis JM, Joseph J, Gerry S, Karamitsos TD, et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16:834–841.

230.Rossi A, Temporelli PL, Ciccoira M, Gaibazzi N, Cioffi G, Nistri S, et al. Beta-blockers can improve survival in medically-treated patients with severe symptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2015;190:15–17.

231.Mancusi C, de Simone G, Brguljan Hitij J, Sudano I, Mahfoud F, Parati G, et al. Management of patients with combined arterial hypertension and aortic valve stenosis: a consensus document from the Council on Hypertension and Council on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology, the European Association of Cardiovasc. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:242–250.