

## CAPÍTULO 4

### ARTIGO DE REVISÃO

# ESTRATÉGIAS CLÍNICAS PARA O CONTROLE DA HIPERTENSÃO ARTERIAL E OTIMIZAÇÃO DO MANEJO DE COMORBIDADES ASSOCIADAS

#### Autor Principal

André Rossanno Mendes Almeida

#### Coautores

Henrique Nogueira Manhães

Rafael Rodrigues Coutinho

Carla Natrielli

Fábio Padilha de Moraes

Saulo Rodrigues Chaves

Edinelia Ferreira da Silva

**Resumo** O manejo da hipertensão arterial sistêmica hoje atravessa uma fase de complexidade crescente, na qual a condição deixou de ser encarada como uma patologia isolada para ser compreendida como parte de um espectro de desordens metabólicas e inflamatórias que se potencializam. Este novo paradigma exige que as metas terapêuticas superem o controle numérico da pressão, focando na proteção de órgãos-alvo e na modulação do risco cardiovascular global, especialmente quando associada a comorbidades como diabetes, obesidade e doença renal crônica. A base fisiopatológica dessa conexão reside, em grande parte, na resistência à insulina, que desvia a sinalização endotelial para vias vasoconstritoras e promove a reabsorção renal de sódio, elevando o volume intravascular e a atividade simpática. Esse cenário é agravado por um estado de inflamação crônica de baixo grau, onde o tecido adiposo visceral secreta citocinas pró-inflamatórias que, somadas ao estresse oxidativo derivado da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), resultam em rigidez vascular e disfunção endotelial. No campo das evidências clínicas, a escolha farmacológica evoluiu para estratégias de nefroproteção e cardioproteção agressivas. Enquanto os inibidores do SRAA se mantêm como referências por reduzirem a pressão intraglomerular através da vasodilatação da arteríola eferente, a introdução dos inibidores de SGLT2 revolucionou o tratamento ao restaurar o feedback tubuloglomerular e promover a vasoconstrição da arteríola aferente. Estudos como o SPRINT e o ACCORD refinaram os alvos pressóricos, estabelecendo a meta de 130/80 mmHg para a maioria dos pacientes de alto risco, embora a individualização permaneça importante para idosos frágeis, seguindo o princípio de iniciar doses baixas e progredir lentamente. O controle sinérgico com estatinas e intervenções no estilo de vida, como a dieta DASH e a redução do sódio, demonstram impactos comparáveis a terapias farmacológicas. Em populações específicas, como

gestantes, a segurança fetal pede o uso de agentes como metildopa e labetalol, contraindicando formalmente os bloqueadores do SRAA. O futuro da gestão hipertensiva reside na medicina de precisão e na abordagem multidisciplinar, utilizando combinações fixas para superar a baixa adesão e garantir uma longevidade saudável frente à multimorbidade.

**Palavras-chave:** Hipertensão arterial; Diabetes mellitus; Doenças cardiovasculares; Síndrome metabólica; Manejo terapêutico.

## **1. A CARGA GLOBAL DA HIPERTENSÃO ARTERIAL E O DESAFIO DA MULTIMORBIDADE**

A hipertensão arterial sistêmica é consolidada na prática clínica como uma condição crônica de natureza multifatorial, caracterizada pela elevação sustentada dos níveis pressóricos. Sua prevalência global é alarmante, afetando mais de um bilhão de indivíduos em todo o mundo, e sua trajetória está intrinsecamente ligada ao envelhecimento populacional e à adoção de estilos de vida pouco saudável. Porém, a hipertensão raramente se manifesta como uma patologia isolada. Ela frequentemente integra um espectro de desordens metabólicas que coexistem e se potencializam, elevando o risco cardiovascular de forma exponencial.

O manejo do paciente hipertenso torna-se significativamente mais complexo quando associado ao diabetes mellitus, à dislipidemia e à obesidade. Estes fatores de risco não apenas aceleram o desenvolvimento da aterosclerose, mas também impõem uma sobrecarga mecânica e metabólica aos sistemas renal e cardíaco. A presença de comorbidades exige que a meta terapêutica não seja limitada apenas ao controle numérico da pressão arterial, mas envolva uma estratégia abrangente de proteção de órgãos-alvo e modulação do risco metabólico global. A inércia terapêutica e a falta de adesão a regimes complexos são barreiras que impedem o alcance desses objetivos, resultando em desfechos clínicos desfavoráveis.

## **2. RESISTÊNCIA À INSULINA E SINALIZAÇÃO VASCULAR**

A interconexão entre a hipertensão e desordens como o diabetes e a obesidade fundamenta-se na resistência à insulina, um processo biológico que afeta a homeostase vascular e o controle pressórico. Em indivíduos com resistência à insulina, a sinalização insulínica nas células endoteliais é desviada da via produtora de óxido nítrico para a via das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK). Esta alteração molecular resulta em uma redução da vasodilatação mediada pela insulina e em um aumento da produção de endotelina-1, um potente vasoconstritor.

A hiperinsulinemia compensatória, característica dos estágios iniciais da síndrome metabólica, promove a reabsorção renal de sódio e a ativação do sistema nervoso simpático. A insulina atua no túbulo proximal, aumentando a expressão do trocador

de sódio-hidrogênio (NHE3) e da bomba sódio-potássio ATPase, o que eleva o volume intravascular. Simultaneamente, a atividade simpática aumentada promove a vasoconstrição arterial e o remodelamento cardíaco, contribuindo diretamente para o estabelecimento da hipertensão sistólica e diastólica. Este eixo metabólico-cardiovascular explica por que a perda de peso e a melhora da sensibilidade à insulina são componentes tão importantes para o controle pressórico de longo prazo.

### 3. INFLAMAÇÃO CRÔNICA E ESTRESSE OXIDATIVO COMO PONTENCIALIZADORES DA LESÃO VASCULAR

O ambiente sistêmico em pacientes com hipertensão e doenças associadas é marcado por um estado de inflamação crônica de baixo grau. O tecido adiposo, particularmente a gordura visceral, atua como um órgão endócrino e inflamatório, secretando adipocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Estas substâncias infiltram a parede vascular, promovendo a ativação leucocitária e a expressão de moléculas de adesão, o que desencadeia o processo aterosclerótico precoce.

Paralelamente, a ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), comum nestas condições, estimula a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) através da ativação da enzima NADPH oxidase nas células vasculares. O excesso de radicais livres promove a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e agride diretamente as células endoteliais, prejudicando sua integridade estrutural e funcional. O resultado é um sistema vascular rígido, com redução da complacência e aumento da velocidade de onda de pulso, fatores que estimulam a hipertensão e aumentam a vulnerabilidade a eventos agudos, como o acidente vascular cerebral. A Tabela 1 mostra os principais mecanismos pelos quais as doenças associadas contribuem para o agravamento da hipertensão e do risco cardiovascular.

**Tabela 1** – Impacto das comorbidades na fisiopatologia da hipertensão

<b>Comorbidade</b>	<b>Mecanismo Fisiopatológico Principal</b>	<b>Consequência Vascular / Renal</b>
<b>Diabetes Mellitus</b>	Glicação avançada e resistência à insulina.	Rigidez arterial e hiperfiltração glomerular precoce.
<b>Dislipidemia</b>	Acúmulo de LDL-oxidada no interstício.	Formação de placas ateroscleróticas e disfunção endotelial.
<b>Obesidade Visceral</b>	Secreção de adipocinas e compressão renal física.	Ativação simpática e aumento da reabsorção de sódio.

<b>Comorbidade</b>	<b>Mecanismo Fisiopatológico Principal</b>	<b>Consequência Vascular / Renal</b>
<b>Doença Renal Crônica</b>	Ativação sustentada do SRAA e retenção hídrica.	Expansão de volume e hipertensão resistente.
<b>Apneia do Sono</b>	Hipóxia intermitente e picos simpáticos noturnos.	Perda do descenso pressórico noturno (non-dipping).
<b>Envelhecimento</b>	Perda de fibras elásticas e calcificação medial.	Hipertensão sistólica isolada e aumento da pós-carga.

#### **4. O MANEJO DA HIPERTENSÃO NO DIABETES MELLITUS: ALÉM DO CONTROLE VOLÊMICO**

A abordagem da hipertensão arterial em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 exige compreensão da dinâmica hemodinâmica renal. A escolha da terapia de primeira linha não é determinada apenas pela eficácia na redução dos níveis sistólicos, mas pela capacidade do medicamento em reduzir a hipertensão intraglomerular, que é o fator primário da nefropatia diabética. Nesse cenário, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) se consolidam como as bases do tratamento.

A superioridade dessas classes fundamenta-se na sua ação seletiva sobre a arteríola eferente do glomérulo. Ao bloquear a angiotensina II, estes agentes promovem uma vasodilatação eferente mais pronunciada do que a aferente, o que reduz a pressão hidrostática intraglomerular e, conseqüentemente, diminui a taxa de albumina. Este efeito nefroprotetor é independente da redução da pressão arterial sistêmica, proporcionando uma barreira contra o remodelamento fibrótico do parênquima renal. A evidência acumulada em grandes ensaios clínicos reforça que a intervenção precoce com bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) retarda significativamente a progressão para a doença renal terminal em indivíduos diabéticos.

#### **5. OS INIBIDORES DE SGLT2 NA PROTEÇÃO CARDIORRENAL**

Recentemente, a introdução dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) alterou o paradigma do manejo da hipertensão no paciente diabético e com doença renal crônica. A funcionalidade destes medicamentos supera o controle glicêmico, exercendo efeitos hemodinâmicos e metabólicos profundos que complementam a ação dos inibidores do SRAA. O mecanismo central envolve a restauração do feedback tubuloglomerular, um processo que é frequentemente perdido no diabetes devido à hiper-absorção de sódio e glicose no túbulo proximal.

Ao inibir o SGLT2, ocorre um aumento na oferta de sódio à mácula densa no túbulo distal. Este sinal é interpretado pelo rim como um indicador de hiperperfusão, desencadeando uma vasoconstrição reflexa da arteríola aferente. O resultado é uma redução adicional e protetora da pressão intraglomerular, o que se traduz clinicamente em uma estabilização da taxa de filtração glomerular a longo prazo e em uma redução significativa do risco de insuficiência cardíaca e hospitalização. A sinergia entre os iSGLT2 e os bloqueadores do SRAA representa, atualmente, a estratégia mais eficaz para a preservação da saúde cardiorrenal em pacientes com multimorbidade metabólica.

## 6. HIPERTENSÃO E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Na doença renal crônica (DRC), a hipertensão arterial atua simultaneamente como causa e consequência. A perda progressiva de néfrons resulta em uma incapacidade do rim em manejar adequadamente a carga de sódio, levando a uma expansão do volume intravascular e ao aumento da resistência vascular sistêmica. Este estado de hipervolemia crônica é frequentemente acompanhado por uma ativação anômala do sistema nervoso simpático e do SRAA, criando um ambiente de difícil controle pressórico, caracterizado muitas vezes como hipertensão resistente.

O tratamento nesta população exige uma gestão volêmica rigorosa, muitas vezes necessitando da associação de diuréticos de alça com tiazídicos ou antagonistas do receptor de mineralocorticoide, como a espironolactona. A monitoração da função renal e dos níveis de potássio torna-se uma relevância clínica, especialmente durante a administração de doses de IECAs ou BRAs. O desafio reside em equilibrar a necessidade de uma redução pressórica agressiva para proteger a vasculatura sistêmica com o risco de induzir uma queda aguda e excessiva na filtração glomerular, o que exige um acompanhamento laboratorial frequente e ajustes personalizados conforme a trajetória da doença.

## 7. AS LIÇÕES DOS ESTUDOS SPRINT E ACCORD

A discussão sobre o quão baixo deve ser o alvo pressórico em pacientes de alto risco cardiovascular foi influenciada por grandes estudos multicêntricos. O estudo SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) demonstrou que, em pacientes com alto risco cardiovascular, mas sem diabetes, um alvo sistólico inferior a 120 mmHg resultou em reduções significativas em eventos cardiovasculares maiores e mortalidade total, em comparação ao alvo convencional de 140 mmHg. No entanto, este benefício veio acompanhado de um aumento na taxa de eventos adversos, como hipotensão, síncope e alterações eletrolíticas.

Em contraste, o estudo ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), focado especificamente em pacientes diabéticos, não conseguiu demonstrar uma redução significativa em eventos cardiovasculares combinados

com o alvo de 120 mmHg, embora tenha observado uma diminuição no risco de acidente vascular cerebral. Essas discrepâncias metodológicas e de resultados levaram as diretrizes atuais a adotar uma nova postura. Recomenda-se, de forma geral, um alvo inferior a 130/80 mmHg para a maioria dos pacientes com diabetes ou DRC, desde que a terapia seja bem tolerada. A individualização do alvo permanece essencial, considerando a fragilidade do paciente, a presença de hipotensão ortostática e a expectativa de vida. As recomendações de tratamento e os alvos pressóricos ideais conforme as diretrizes atuais para pacientes com comorbidades foram resumidas na Tabela 2.

**Tabela 2 – Seleção farmacológica e alvos em populações específicas**

<b>Perfil do Paciente</b>	<b>Classe Farmacológica Preferencial</b>	<b>Alvo Pressórico Recomendado</b>	<b>Justificativa Clínica Principal</b>
<b>Diabetes Mellitus</b>	IECA ou BRA + iSGLT2	< 130 / 80 mmHg	Nefroproteção e redução de risco cardiovascular.
<b>Doença Renal Crônica</b>	IECA ou BRA (monitorar K+)	< 130 / 80 mmHg	Redução da progressão para insuficiência renal terminal.
<b>Idoso Frágil</b>	Início cauteloso (Tiazídicos / BCC)	< 140 / 90 mmHg (flexível)	Prevenção de quedas e hipotensão sintomática.
<b>Hipertensão Resistente</b>	Adicionar Espironolactona	< 130 / 80 mmHg	Bloqueio do escape de aldosterona e manejo volêmico.
<b>Doença Coronariana</b>	Betabloqueadores + IECA	< 130 / 80 mmHg	Redução do consumo de oxigênio e remodelamento.
<b>AVC Prévio</b>	Diuréticos tiazídicos / BCC	< 130 / 80 mmHg	Prevenção de recorrência e proteção cerebrovascular.

## 8. HIPERTENSÃO E DISLIPIDEMIA

A coexistência de hipertensão arterial e dislipidemia configura um dos modelos mais agressivos de deterioração vascular. A elevação dos níveis de lipoproteína de

baixa densidade (LDL-c) atua em sinergia com o estresse hidrodinâmico imposto pela pressão arterial elevada, acelerando a infiltração lipídica no espaço subendotelial. A fundamentação para essa interação reside no fato de que a hipertensão promove um aumento da permeabilidade endotelial e o estiramento das fibras musculares lisas, o que facilita a retenção de partículas de LDL na matriz extracelular da íntima arterial.

Uma vez retidas, as partículas de LDL sofrem oxidação, desencadeando uma cascata inflamatória que envolve a atração de monócitos e sua posterior transformação em células espumosas. A presença de hipertensão agrava esse quadro ao induzir um estado pró-trombótico e aumentar a expressão de moléculas de adesão leucocitária. O tratamento concomitante com estatinas torna-se, portanto, essencial para pacientes hipertensos de alto risco. Além da redução absoluta do colesterol, as estatinas exercem efeitos pleiotrópicos fundamentais, como a estabilização da função endotelial e a redução do estresse oxidativo vascular, o que pode contribuir indiretamente para uma melhor resposta à terapia anti-hipertensiva e para a prevenção de eventos coronarianos agudos.

## **9. OBESIDADE VISCERAL E A ATIVAÇÃO DO EIXO SIMPÁTICO-RENAL**

A obesidade, particularmente em sua forma visceral, é um dos principais fatores para a manutenção de níveis pressóricos elevados e para a resistência ao tratamento. A adiposidade abdominal não deve ser compreendida apenas como um depósito de energia, mas como um órgão endócrino metabolicamente ativo que secreta uma série de substâncias vasoativas. A elevação da pressão arterial em indivíduos obesos é mediada por uma ativação persistente do sistema nervoso simpático, estimulada tanto pelos níveis elevados de leptina quanto pela compressão física direta dos rins pelo tecido adiposo retroperitoneal.

Esta compressão renal física aumenta a pressão intersticial intrarrenal, o que dificulta a excreção de sódio e ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Adicionalmente, a apneia obstrutiva do sono, frequentemente associada à obesidade, gera episódios repetitivos de hipóxia noturna que potencializam a descarga simpática. O manejo desta condição exige uma abordagem agressiva voltada para a redução ponderal. Evidências demonstram que a cirurgia bariátrica, em casos de obesidade mórbida, pode levar à remissão da hipertensão em uma proporção significativa de pacientes, não apenas pela perda de peso, mas pela modulação de hormônios incretínicos que melhoram a sensibilidade à insulina e reduzem a inflamação sistêmica.

## **10. INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS E A EFICÁCIA DA DIETA DASH**

O controle da hipertensão e de suas comorbidades é indissociável de modificações estruturais no estilo de vida. A dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), caracterizada pelo alto consumo de frutas, vegetais, grãos integrais

e laticínios com baixo teor de gordura, demonstrou ser uma ferramenta importante na redução pressórica. A eficácia desta intervenção é comparável à terapia farmacológica em muitos casos, agindo por meio do aumento da oferta de potássio, magnésio e fibras, que promovem a vasodilatação e auxiliam na excreção de sódio.

A restrição sódica permanece como base, especialmente em populações "sal-sensíveis", como idosos e pacientes com doença renal. A redução da ingestão de cloreto de sódio para níveis inferiores a 5g por dia reduz a sobrecarga volêmica e melhora a complacência das grandes artérias. O exercício físico aeróbio e de resistência, por sua vez, promove um remodelamento vascular positivo, aumentando a produção endotelial de óxido nítrico e reduzindo a atividade simpática de repouso. A integração dessas medidas exige uma abordagem multidisciplinar, onde o suporte nutricional e a prescrição de exercícios são adaptados às limitações físicas e ao perfil metabólico de cada paciente.

## **11. DESAFIOS DA ADESÃO E O PAPEL DA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR**

Um dos maiores obstáculos no tratamento de pacientes com hipertensão e doenças associadas é a baixa adesão terapêutica, frequentemente motivada pela complexidade dos esquemas de polifarmácia. A necessidade de múltiplos medicamentos para controlar pressão, diabetes e colesterol aumenta o risco de esquecimentos e de efeitos colaterais, levando o paciente a abandonar o tratamento. A transição para combinações fixas de medicamentos (polipílulas) tem se mostrado uma estratégia eficaz para simplificar o regime e aumentar a persistência do paciente ao longo do tempo.

A abordagem multidisciplinar surge como a solução para este desafio, integrando médicos, enfermeiros, farmacêuticos e nutricionistas no acompanhamento do paciente. A educação continuada sobre os riscos da hipertensão e os benefícios do controle rigoroso é essencial para aumentar o engajamento. Programas de monitoramento remoto e o uso de tecnologias digitais para o acompanhamento da pressão arterial no domicílio (MRPA) permitem um ajuste mais ágil das terapias e fornecem um feedback constante ao paciente, transformando-o em um agente ativo do seu próprio cuidado e reduzindo a inércia clínica. A Tabela 3 mostra as principais intervenções não farmacológicas e a importância da redução da pressão arterial sistólica (PAS) em indivíduos hipertensos:

**Tabela 3** – Intervenções no estilo de vida e impacto pressórico esperado

<b>Intervenção</b>	<b>Recomendação Técnica</b>	<b>Redução Aproximada da PAS</b>	<b>Mecanismo de Ação Principal</b>
<b>Redução de Peso</b>	Manutenção de IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m <sup>2</sup> .	5 – 20 mmHg por cada 10 kg perdidos.	Redução da atividade simpática e da compressão renal.
<b>Dieta DASH</b>	Dieta rica em potássio, cálcio e baixa em gordura saturada.	8 – 14 mmHg.	Melhora da função endotelial e balanço eletrolítico.
<b>Restrição de Sódio</b>	Ingestão inferior a 2g de sódio (5g de sal) por dia.	2 – 8 mmHg.	Redução do volume intravascular e da reatividade vascular.
<b>Atividade Física</b>	150 min/semana de exercício aeróbico moderado.	4 – 9 mmHg.	Aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico.
<b>Moderação do Álcool</b>	Máximo de 2 doses/dia para homens e 1 para mulheres.	2 – 4 mmHg.	Prevenção da ativação neuro-hormonal induzida pelo etanol.
<b>Cessaçã do Tabagismo</b>	Abandono completo do hábito tabágico.	Variável (reduz risco global).	Redução do dano endotelial e do estresse oxidativo.

## 12. O DESAFIO TERAPÊUTICO NO ENVELHECIMENTO

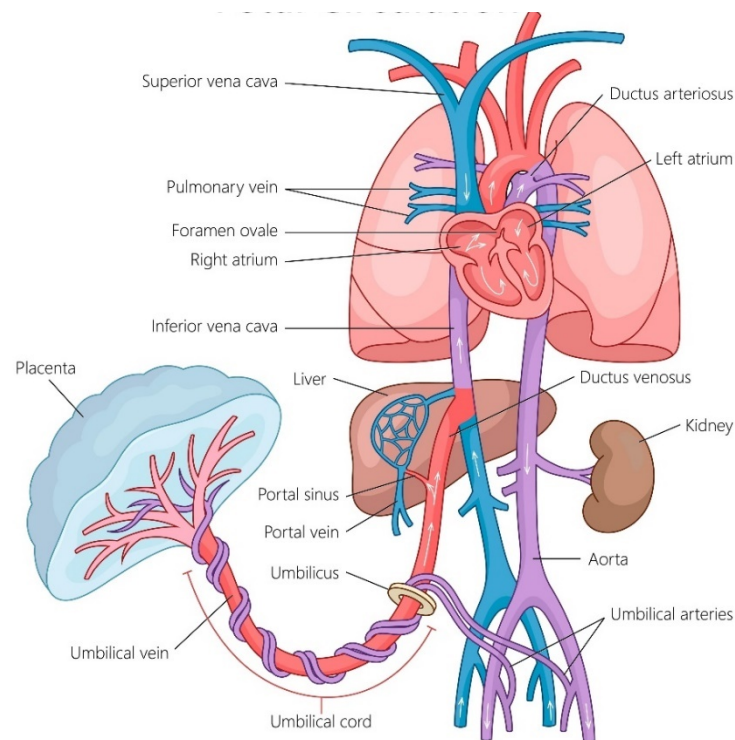
O tratamento da hipertensão arterial no paciente idoso representa um dos cenários mais delicados da cardiologia geriátrica, exigindo um equilíbrio preciso entre a necessidade de redução pressórica e a preservação da reserva funcional. Com o avançar da idade, a vasculatura sofre um processo de senescência caracterizado pela degradação das fibras elásticas e pelo aumento da deposição de colágeno e cálcio na camada média das grandes artérias. Este fenômeno, conhecido como rigidez arterial, resulta em uma elevação predominante da pressão sistólica e em uma queda da diastólica, configurando a hipertensão sistólica isolada.

A conduta clínica deve considerar que o idoso apresenta uma maior vulnerabilidade a eventos adversos, como a hipotensão ortostática e a disfunção autonômica. Embora estudos como o SPRINT tenham demonstrado benefícios em alvos mais intensivos, a aplicação desses resultados em pacientes muito idosos ou frágeis

exige cautela. A redução excessiva da pressão arterial pode comprometer a perfusão de órgãos vitais, como o cérebro e os rins, aumentando o risco de síncope, quedas e lesão renal aguda. Portanto, a estratégia de "iniciar com doses baixas e progredir lentamente" (*start low, go slow*) é fundamental, priorizando medicamentos com bom perfil de tolerabilidade, como os bloqueadores dos canais de cálcio e os diuréticos tiazídicos em doses baixas.

### 13. HIPERTENSÃO NA GESTAÇÃO

A hipertensão durante a gravidez é uma das principais causas de morbimortalidade materna e perinatal, manifestando-se como hipertensão crônica pré-existente, hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia. O manejo farmacológico nesta população é estritamente limitado pela necessidade de evitar agentes teratogênicos ou que comprometam o fluxo sanguíneo uteroplacentário. A contraindicação absoluta ao uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) deve-se ao risco de malformações renais fetais e oligodrâmnio.



**Figura 1** – As mudanças ocasionadas pela circulação fetal exigem um cuidado especial da gestante, evitando, principalmente, o uso de agentes teratogênicos ou que comprometam o fluxo sanguíneo uteroplacentário.

A escolha terapêutica recai sobre medicamentos com perfil de segurança estabelecido, como a metildopa, o labetalol e a nifedipina de liberação prolongada.

O controle pressórico visa prevenir complicações maternas graves, como o acidente vascular cerebral e o descolamento prematuro de placenta, sem induzir hipoperfusão fetal. Em casos de pré-eclâmpsia, a vigilância clínica deve ser intensificada, utilizando o sulfato de magnésio para a prevenção de crises convulsivas (eclâmpsia). A integração entre a cardiologia e a obstetrícia é essencial para determinar o momento ideal do parto, equilibrando a maturidade fetal com a segurança hemodinâmica da gestante.

#### 14. VALOR PROGNÓSTICO DO CONTROLE GLOBAL E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

O prognóstico do paciente hipertenso é determinado não apenas pelos níveis de pressão arterial, mas pela carga cumulativa de danos subclínicos e pela presença de comorbidades. A estratificação de risco cardiovascular é a ferramenta que permite ao clínico identificar indivíduos com maior probabilidade de eventos adversos em dez anos, orientando a agressividade da intervenção. A detecção de lesões em órgãos-alvo, como a hipertrofia ventricular esquerda documentada pelo eletrocardiograma ou a microalbumina, sinaliza que a vasculatura já sofreu um impacto estrutural significativo.

O controle global de todos os fatores de risco — incluindo o abandono do tabagismo, o controle glicêmico e a redução do LDL-c — exerce um efeito sinérgico na redução da mortalidade. A redução de apenas 10 mmHg na pressão arterial sistólica está associada a uma diminuição de 20% no risco de eventos cardiovasculares maiores, 17% em doença coronariana e 27% em acidente vascular cerebral. Este impacto ressalta a importância de metas terapêuticas bem definidas e da persistência no tratamento a longo prazo, transformando a trajetória clínica de uma condição progressiva para um estado de estabilidade e preservação da qualidade de vida. A Tabela 4 mostra as opções terapêuticas para o manejo da hipertensão em gestantes, destacando as recomendações e restrições fundamentais.

**Tabela 4** – Manejo farmacológico e segurança na gestação

<b>Classe Farmacológica</b>	<b>Exemplos</b>	<b>Indicação / Status</b>	<b>Justificativa / Riscos</b>
<b>Agonistas Alfa-2</b>	Metildopa	Primeira linha (Crônica)	Perfil de segurança fetal amplamente documentado.
<b>Betabloqueadores</b>	Labetalol	Primeira linha / Emergência	Eficaz no controle de picos pressóricos; baixo risco.

<b>Classe Farmacológica</b>	<b>Exemplos</b>	<b>Indicação / Status</b>	<b>Justificativa / Riscos</b>
<b>Antag. de Cálcio</b>	Nifedipina (Retard)	Primeira linha	Boa tolerabilidade; opção para hipertensão grave.
<b>Vasodilatadores</b>	Hidralazina	Emergência Hipertensiva	Uso intravenoso para controle rápido em ambiente hospitalar.
<b>Bloqueadores SRAA</b>	IECA / BRA	Contraindicados	Risco de toxicidade renal fetal e malformações.
<b>Diuréticos</b>	Tiazídicos	Uso Cauteloso	Podem reduzir o volume plasmático e a perfusão placentária.

## 15. A VISÃO GLOBAL DA HIPERTENSÃO COMPLEXA

A gestão da hipertensão arterial sistêmica em um cenário de multimorbidade representa o ápice da complexidade na medicina cardiovascular atual. Evidências científicas demonstram que a elevação da pressão arterial é um processo sistêmico alimentado por disfunções metabólicas, inflamatórias e neuro-hormonais. O sucesso terapêutico exige que o clínico supere a prescrição isolada de anti-hipertensivos, adotando uma abordagem que contemple a nefroproteção, o controle glicêmico e a estabilização da placa aterosclerótica.

A integração de novas classes farmacológicas, como os inibidores de SGLT2 e as incretinas, juntamente com o uso otimizado de bloqueadores do SRAA, redefine as fronteiras da proteção de órgãos-alvo. Porém, a tecnologia e a farmacologia devem ser acompanhadas por um esforço contínuo na educação do paciente e na modificação do estilo de vida. O futuro do manejo da hipertensão reside na medicina de precisão, onde a fenotipagem detalhada e a abordagem multidisciplinar permitem um cuidado personalizado, garantindo que cada intervenção contribua para a redução efetiva da carga global de doenças cardiovasculares e para a promoção de uma longevidade saudável.

## 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 Health* 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  $\beta$ -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  $\beta$ -blockers. *Hypertension* 2017;70: 103–110.
101. Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, Sugiyama T. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking  $\beta$ -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, Florczak EE, Kądziała 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. McMahan 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 SYMPLICITY 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.  $\beta$ -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  $\beta$ -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, Mancia 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, Cicoira 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.