

**Adilson Bosen Almeida Junior**  
**Beatriz Brígido Pontes**  
**Luciana Netto Gioia**  
**Vinicius Rangel**

**Resumo** Problema de saúde significativo e crescente em todo o mundo, a hipertensão é atualmente uma das principais causas de doença cardiovascular e morte prematura, devido aos seus efeitos em órgãos-alvo e sua associação com doença renal crônica, diabetes mellitus e obesidade. Apesar das estratégias de manejo atuais, muitos pacientes não atingem o controle adequado da pressão arterial, fato que contribui para que os índices de mortalidade cardiovascular relacionadas à hipertensão cresçam em conjunto com o aumento da prevalência global de doença renal crônica, diabetes mellitus e obesidade. Melhorar o controle da pressão arterial se tornou, portanto, uma prioridade da saúde pública. As estratégias atualmente disponíveis incluem o uso eficaz de agentes anti-hipertensivos já existentes e tratamentos desenvolvidos para condições coexistentes, que oferecem benefícios cardiovasculares e de redução da pressão arterial adicionais, assim como o desenvolvimento de novos agentes, capazes de ampliar a adesão ao tratamento e causar menos efeitos adversos.

**Palavras-chave:** Hipertensão. Doenças Cardiovasculares. Anti-hipertensivos. Pressão arterial

## 1. Introdução

Principal causa de morte mundial, a doença cardiovascular (DCV), normalmente, está vinculada à hipertensão resultante de doença cardíaca coronária ou acidente vascular cerebral, sendo mais de três quartos dessas mortes registradas em países de baixa e média renda<sup>1</sup>. Diretamente relacionada a muitos efeitos adversos, incluindo DCV e doença renal, a hipertensão, quando identificada de acordo com suas definições mais atuais, pode ser controlada e, muitas vezes, prevenidas a partir da adoção de hábitos saudáveis, incluindo dieta equilibrada e prática de exercícios físicos<sup>2</sup>.

Uma definição comum de hipertensão é baseada nas mais importantes diretrizes internacionais, correspondendo, nesse caso a uma pressão arterial sistólica (PAS) média  $\geq 140$  mm Hg, uma pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mm Hg ou uso autorrelatado de medicação anti-hipertensiva. A partir dessa definição, estima-se que cerca de 1,4 bilhões de adultos têm hipertensão, em todo o mundo. Porém, desse total menos de 14%

têm sua pressão arterial controlada com terapia medicamentosa anti-hipertensiva para uma PAS/PAD <140/90 mm Hg<sup>1,3</sup>. A hipertensão, portanto, se tornou um problema de saúde significativo e crescente, sendo associada a outros problemas igualmente desafiadores, prevalentes e globais, como a doença renal crônica, o diabetes mellitus e a obesidade<sup>3</sup>.

Melhorar o controle da pressão arterial é uma prioridade. As estratégias atualmente disponíveis incluem o uso mais eficiente de agentes anti-hipertensivos já existentes e de tratamentos desenvolvidos para condições coexistentes (por exemplo, diabetes mellitus) que oferecem benefícios cardiovasculares e de redução da pressão arterial adicionais. Novos agentes terapêuticos que visam vias pró-hipertensivas alternativas e que oferecem proteção cardiovascular mais ampla também estão em desenvolvimento, incluindo inibidores duplos de receptor de angiotensina e neprilisina<sup>3,4</sup>.

Estratégias não farmacológicas, como a imunoterapia, também estão sendo exploradas, revelando que os avanços em conhecimento e em tecnologia podem contribuir com o desenvolvimento de tratamentos personalizados, capazes de futuramente revolucionar o manejo da hipertensão, evitando, com isso, o aumento significativo de mortes causadas pelas DCVs<sup>1,3-5</sup>.

## **2. Definição e diagnóstico da hipertensão**

Segundo a International Society of Hypertension (ISH), com base nas principais diretrizes mundiais, a hipertensão é diagnosticada no momento em que a pressão arterial sistólica (PAS) do paciente, em ambiente clínico ou hospitalar, corresponde a  $\geq 140$  mm Hg e/ou a pressão arterial diastólica (PAD) a  $\geq 90$  mm Hg após exame repetido, ou seja, três aferições, com intervalo de um min entre elas, e cálculo da média das duas últimas<sup>1</sup>. O diagnóstico, no entanto, não deve ser determinado durante uma única visita ao consultório. Sempre que possível, recomenda-se a realização de duas a três visitas, no período de uma a quatro semanas, de acordo com o nível da pressão arterial, para confirmação. A exceção, nesse caso, ocorre quando, logo na primeira consulta, o paciente apresenta uma pressão arterial  $\geq 180/110$  mm Hg e evidência de doença cardiovascular (DCV)<sup>2</sup>.

Durante avaliação inicial, as orientações sugerem que a pressão alta seja medida em ambos os braços, de forma simultânea. Caso seja identificada uma diferença  $>10$  mm Hg entre os braços, em medições repetidas, considera-se o braço com pressão arterial mais alta. Sintomas sugestivos de hipotensão postural em hipertensos tratados ou primeira consulta em idosos e pacientes com diabetes exigem que a pressão arterial seja medida com o indivíduo em pé<sup>3</sup>.

Medições fora do consultório são, muitas vezes, indicadas para se obter um diagnóstico mais preciso de hipertensão e decidir qual o melhor tipo

de tratamento. Pacientes não tratados ou com pressão arterial normal alta ou hipertensão de grau 1 (sistólica 130-159 mm Hg e/ou diastólica 85-99 mm Hg), registrada em consultório, precisam de confirmação a partir de monitoramento domiciliar ou ambulatorial<sup>2,4</sup>. A pressão arterial medida pelo próprio paciente em casa ou via monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) 24 horas podem gerar um diagnóstico mais preciso de hipertensão, prevenindo, com isso, possíveis danos a órgãos, o risco de eventos cardiovasculares e evitando a ocorrência dos fenômenos do jaleco branco e da hipertensão mascarada<sup>3,5</sup>.

Cerca de 10% a 30% dos indivíduos com risco cardiovascular intermediário – entre normotensos e hipertensos persistentes – atendidos em clínicas têm hipertensão do avental branco. Medições repetidas da pressão arterial dentro e fora no consultório são recomendadas para esses pacientes que, caso apresentem baixo risco cardiovascular, sem risco de danos a órgãos mediados pela hipertensão, não precisam de tratamento medicamentoso, mas sim de mudanças de estilo de vida<sup>2,4</sup>. Com risco semelhante de eventos cardiovasculares, assim como os hipertensos sustentados, a hipertensão mascarada, por sua vez, acomete cerca de 10% a 15% os indivíduos. O diagnóstico exige confirmação com medições repetidas dentro e fora do consultório e fora do consultório, requerendo tratamento medicamentoso com o objetivo de normalizar a pressão arterial<sup>3,6</sup>.

Importante mencionar que mais de 50% dos pacientes hipertensos apresentam fatores de risco cardiovascular adicionais, sendo diabetes (15%-20%), distúrbios lipídicos (30%), sobrepeso-obesidade (40%), hiperuricemia (25%) e problemas metabólicos (40%) os mais comuns. Geralmente, esses pacientes mantêm hábitos de vida pouco saudáveis, incluindo tabagismo, alto consumo de álcool e sedentarismo<sup>7,8</sup>. A presença de um ou mais desses fatores aumenta de forma proporcional o risco de doenças coronarianas, cerebrovasculares e renais, exigindo, para como prevenção, mudanças no estilo de vida, controle dos níveis de pressão arterial e tratamento dos fatores de risco<sup>9</sup>.

### **3. Métodos de tratamentos da hipertensão**

A prevalência, o tratamento e o controle da hipertensão variam substancialmente entre os diferentes países, com maior carga de doenças decorrentes e menor proporção de casos tratados e controlados registrados em países de baixa e média renda. Fator de risco modificável, a doença é atualmente a principal responsável pela carga de DCVs e mortalidade por todas as causas, sendo apontada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um problema de saúde pública global significativo<sup>10,11</sup>. Seu índice global tem crescido nas últimas décadas, impulsionado por crescimento populacional, hábitos de vida pouco saudáveis, manejo inadequado e envelhecimento. Suas sequelas de longo prazo, quando não tratada ou descontrolada, correspondem a aumento de eventos cardiovasculares, danos

aos órgãos-alvo e mortalidade<sup>12</sup>. Também está intimamente relacionada a outros resultados adversos, incluindo doença crônica renal e comprometimento cognitivo/demência<sup>13</sup>.

Os conceitos sobre hipertensão mudaram drasticamente ao longo dos anos. Os resultados do Framingham Heart Study e outros estudos de coorte deixaram de dar ênfase à PAD, passando a considerar a PAS um preditor mais importante do risco de DCV em comparação à PAD. Além disso, ensaios clínicos de referência começaram a utilizar a PAS como critério de inclusão e objetivo do tratamento da pressão arterial<sup>14</sup>. Diretrizes de organizações de saúde dos Estados Unidos recomendam uma pressão arterial <130/80 mm Hg, sem mencionar os limites inferiores da PAD<sup>15</sup>. Em recente estudo de coorte, Li et al<sup>16</sup> descobriram que a redução da PAD para <60 mm Hg estava relacionada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco e PAS tratada <130 mm Hg. A constatação é de que um valor de PAD entre 70 e 80 mm Hg é ideal para esse perfil de paciente, fato que, no entanto, pode não se aplicar à população em geral.

Adotar um estilo de vida saudável, portanto, se mantém como um dos aspectos mais importantes de prevenção ou retardo de desenvolvimento de hipertensão, reduzindo, com isso, o risco de DCV. Somadas ao uso de medicamentos, as mudanças no estilo de vida – correspondentes à prática regular de exercícios, redução da ingestão de sal, manutenção do peso corporal ideal e cessação do tabagismo, conforme apresentado na Tabela 1 – se tornaram estratégias bem estabelecidas para redução da pressão arterial. É cada vez mais reconhecido que os níveis ideais de pressão arterial devem ser individualizados, dependendo da tolerabilidade do tratamento, idade e comorbidades, embora as metas variem entre as diretrizes<sup>17,18</sup>. As diretrizes da European Society of Cardiology/European Society of Hypertension<sup>18</sup>, por exemplo, sugerem que os adultos devem ter uma meta inicial de PA ≤140/90 mmHg. Desde que essa meta seja tolerada, posteriormente ela deve ser reduzida para ≤130/80 mmHg para a maioria dos pacientes, embora adultos com idade >65 anos devam ter uma PAS alvo de 130-139 mmHg<sup>18</sup>.

**Tabela 1 – Mudanças saudáveis de estilo de vida para prevenção ou tratamento da hipertensão.**

<p><b>Redução no consumo de sal</b></p> <p>Evidências indicam a existência de uma relação entre o alto consumo de sal e o aumento da pressão arterial. Reduzir a quantidade de sal durante o preparo das refeições e seu uso à mesa é, portanto, recomendando, assim como evitar ou limitar a ingestão de alimentos com alto teor de sal, como molho de soja, fast foods e alimentos processados, incluindo pães e cereais com alto teor de sal<sup>19</sup>.</p>
<p><b>Dieta saudável</b></p>

Manter uma dieta rica em grãos integrais, frutas, vegetais, gorduras poli-insaturadas e laticínios e reduzir o consumo de alimentos ricos em açúcar, gordura saturada e gorduras trans são estratégias dietéticas recomendadas para o controle da hipertensão. Aumentar a ingestão de vegetais ricos em nitratos, conhecidos por reduzir a pressão alta, como vegetais folhosos e beterraba, e de alimentos e nutrientes ricos em magnésio, cálcio e potássio, como abacates, nozes, sementes, legumes, tofu, também contribuem de forma benéfica para a redução da pressão arterial<sup>20</sup>.

### **Bebidas saudáveis**

Para manter os níveis pressóricos sob controle, o consumo de café, chá verde e preto deve ser moderado. Bebidas com efeitos benéficos incluem chá de hibisco, chá, suco de romã, suco de beterraba e de cacau<sup>20</sup>.

### **Consumo moderado de álcool**

Existe associação linear positiva entre consumo de álcool, pressão arterial, prevalência de hipertensão e risco de DCV. O limite diário recomendado para consumo de álcool é de 2 drinques padrão para homens e 1,5 para mulheres (10 g de álcool/bebida padrão)<sup>21</sup>.

### **Redução do peso corporal**

O controle do peso corporal é indicado para evitar a obesidade, especialmente a obesidade abdominal, que deve ser tratada. Para isso, pontos de corte étnico-específicos para IMC e circunferência da cintura devem ser usados. Alternativamente, uma relação cintura-altura  $<0,5$  é recomendada para todas as populações<sup>22</sup>.

### **Parar de fumar**

Fumar é um importante fator de risco para DCV, DPOC e câncer. Aconselha-se, nesse caso, a cessação do tabagismo e o encaminhamento para programas específicos de auxílio<sup>23</sup>.

### **Prática regular de exercício físico**

Estudos indicam que a prática de exercícios aeróbicos e de resistência regulares podem ser benéficos tanto para a prevenção quanto para o tratamento da hipertensão. Exercícios aeróbicos de intensidade moderada (caminhada, corrida, ciclismo, ioga ou natação) por 30 minutos, entre cinco a sete dias por semana, ou HIIT (treinamento intervalado de alta intensidade), que envolve a alternância de curta atividade intensa com períodos de recuperação com atividade mais leve, são igualmente recomendados. O treinamento de força também pode ajudar a reduzir a pressão arterial, assim como a realização de exercícios de resistência/força, durante 2 a 3 dias por semana<sup>24,25</sup>.

### **Redução do estresse**

O estresse crônico tem sido associado à hipertensão arterial mais tarde na vida. Embora sejam necessárias mais pesquisas para determinar os efeitos do estresse crônico na pressão sanguínea, estudos clínicos randomizados sobre meditação transcendental/atenção plena sugerem que essa prática reduz a pressão sanguínea. O estresse deve ser reduzido e a atenção plena ou meditação introduzida na rotina diária<sup>26</sup>.

### **Medicamentos complementares, alternativos ou tradicionais**

Muitos pacientes hipertensos de regiões como África e China usam medicamentos complementares, alternativos ou tradicionais, sendo necessária a realização de ensaios clínicos e em larga escala para avaliar sua eficácia e segurança. Assim, o uso de tal tratamento ainda não é suportado<sup>27,28</sup>.

### **Reduzir a exposição à poluição do ar**

Evidências de estudos apoiam um efeito negativo da poluição do ar sobre a pressão arterial a longo prazo<sup>29</sup>.

Dados mais recentes coletados em mais de 100 países<sup>30,31</sup>, por sua vez, revelam que, em média, menos de 50% dos adultos com hipertensão estão medicados, com poucos países apresentando resultados melhores e muitos piores. Isso ocorre mesmo diante do fato de uma diferença na PA de 20/10 mm Hg estar associada a uma redução de 50% no risco cardiovascular<sup>32</sup>. Evidências obtidas em ensaios clínicos randomizados fizeram com que as diretrizes atuais passassem a recomendar o uso de quatro classes principais de medicamentos anti-hipertensivos, formadas por inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos (diuréticos tiazídicos e semelhantes a tiazídicos). Drogas adicionais também podem ser necessárias. Porém, os efeitos colaterais dos anti-hipertensivos são comuns, contribuindo com a não adesão do paciente, um fator importante associado à hipertensão não controlada<sup>33</sup>.

### **3.1 Agentes anti-hipertensivos**

Capaz de reduzir a ocorrência futura de DCVs, o controle tanto individual quanto populacional da pressão arterial passou a exigir uma solução praticamente imediata. Nos últimos anos, esse fato tem levado à reavaliação da eficácia de agentes anti-hipertensivos já existentes e menos utilizados, assim como de agentes licenciados para outras indicações, além da hipertensão, principalmente para pacientes com alto risco de DCV. Essas estratégias buscam minimizar a lacuna gerada pelo tempo necessário para o lançamento de novos medicamentos, estimada em 10 anos<sup>34</sup>.

### **3.2 Hipertensão resistente ao tratamento**

Quando uma combinação de três anti-hipertensivos (incluindo um diurético), prescrita em doses máximas toleradas e com adesão confirmada, falha na redução da pressão arterial, a hipertensão resistente ao tratamento é diagnosticada. Afetando cerca de 10% dos hipertensos tratados, a hipertensão resistente ao tratamento é mais comum em homens idosos de origem africana e indivíduos com maior prevalência de comorbidades, como doença renal crônica e DCV, sendo associada a desfechos piores do que a hipertensão controlada por tratamento<sup>35,36</sup>.

### 3.2.1 Espironolactona

Antagonista do receptor mineralocorticoide, a espironolactona, um agente anti-hipertensivo diurético lançado na década de 1960, reduz efetivamente a pressão arterial na hipertensão resistente ao tratamento. Desenvolvido para determinar o agente anti-hipertensivo de quarta linha mais eficaz no controle da hipertensão resistente ao tratamento, o PATHWAY-2, um estudo duplo-cego, controlado por placebo, cruzado de quatro vias, comparou a resposta das medições caseiras de pressão arterial a ciclos de 12 semanas de espironolactona (25–50 mg/d),  $\beta$ -bloqueador (bisoprolol 5–10 mg/d),  $\alpha$ -bloqueador (doxazosina de liberação modificada 4–8 mg/d) e placebo<sup>37</sup>.

A redução relativa média da PAS domiciliar com espironolactona foi superior ao placebo (-8,7 mmHg), bisoprolol (-4,5 mmHg) e doxazosina (-4,0 mmHg). A espironolactona foi bem tolerada naqueles com uma taxa de filtração glomerular estimada em  $>45$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, embora a exposição de 12 semanas ao medicamento tenha sido considerada muito curta para que os efeitos colaterais fossem totalmente avaliados<sup>37</sup>. Dados de um estudo posterior encontrou evidências que apoiam a hipótese de que hipertensão resistente ao tratamento é resultado da retenção inapropriada de sal e água secundária, em alguns casos, do excesso de mineralocorticoide<sup>38</sup>.

Assim como a espironolactona, a amilorida é um diurético tubular distal que inibe o canal de sódio epitelial sensível à aldosterona. Porém, a substância não apresenta os efeitos antiandrogênicos adversos associados à espironolactona. Seis semanas de amilorida (10 mg/d) reduziram a PAS no consultório de forma semelhante à espironolactona (25 mg/d; -20,4 vs. -18,3 mmHg, respectivamente), sendo considerada uma terapia alternativa eficaz à espironolactona para hipertensão resistente ao tratamento<sup>38</sup>.

### 3.3 Antagonistas dos receptores de endotelina

Descoberta em 1988, a endotelina-1 é um potente vasoconstritor endógeno, que, de acordo com resultados de estudos, reduz a pressão arterial por meio do bloqueio do receptor da endotelina-A seletivamente ou em combinação com o bloqueio do receptor da endotelina-B. Os antagonistas dos receptores da endotelina, por sua vez, são indicados no tratamento da hipertensão arterial pulmonar e ulceração digital por esclerodermia<sup>39</sup>.

#### 3.3.1 Antagonistas dos receptores da endotelina na hipertensão resistente ao tratamento

Dois estudos randomizados controlados avaliaram o efeito do antagonista seletivo de endotelina na hipertensão resistente ao tratamento. No estudo DORADO, 14 semanas do medicamento (50-300 mg) reduziram a PAS/PAD no consultório em cerca de 18,0/10,0 mm Hg em comparação ao placebo (9,0/5,0 mmHg)<sup>40</sup>, enquanto o estudo DORADO-AC comparou o

medicamento ao placebo e à guanfacina, um agonista do receptor  $\alpha$  2A altamente seletivo. Embora o antagonista seletivo de endotelina tenha reduzido a PAS/PAD clínica mais do que a guanfacina (-15,0/-10,0 mmHg vs. -12,0/-6,0 mmHg), ele não superou o placebo (-14,0/-8,0 mmHg)<sup>41</sup>. As preocupações com a segurança impediram o desenvolvimento adicional do medicamento, porém esses estudos conseguiram verificar que os antagonistas seletivos de endotelina são capazes de diminuir a pressão arterial na hipertensão resistente ao tratamento<sup>40,41</sup>.

O aprocitentan é um antagonista seletivo de endotelina duplo, com meia-vida de quase 44 horas em pacientes do sexo masculino. Dados de um estudo de fase II mostrou que, em doses diárias de 25 mg, o medicamento reduziu a pressão arterial. Em relação ao lisinopril, em dose de manutenção de 20 mg/dia, a diferença foi de aproximadamente -5,0/-3,0 mmHg. O aprocitentan também foi capaz de reduzir os níveis do ácido úrico sérico, sugerindo que, quando mantido por um longo prazo, poderia gerar melhores resultados de DCV<sup>42</sup>.

### *3.3.2 Antagonistas dos receptores da endotelina na doença crônica renal proteinúrica*

Tradicionalmente, a doença crônica renal proteinúrica é tratada com o uso de um bloqueador do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Muitos pacientes com doença renal crônica, no entanto, continuam a ter hipertensão e proteinúria, fato que torna os antagonistas dos receptores da endotelina uma terapia complementar promissora, sendo capazes de reduzir a pressão arterial, proteinúria, rigidez arterial e os lipídios circulantes nesses pacientes<sup>43</sup>.

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, o SONAR selecionou 2.648 pacientes com nefropatia diabética em bloqueio máximo tolerado do sistema renina-angiotensina-aldosterona com o objetivo de avaliar os efeitos do atrasentan, um antagonista seletivo de endotelina-A, em desfechos cardiovasculares e renais. O desfecho primário foi o tempo para duplicação da creatinina sérica ou ocorrência de doença renal terminal. Apesar de interrompido prematuramente, esse estudo, com base dados disponíveis, registrou uma redução de 35% no resultado primário com atrasentan vs. placebo e uma diferença entre os grupos na proteinúria (-34%) e PAS média (-1,6 mmHg) favorável ao atrasentan. 35

### *3.3.3 Antagonistas dos receptores da endotelina, terapias antiangiogênicas e pré-eclâmpsia*

A inibição do fator de crescimento endotelial vascular limita a angiogênese, sendo uma estratégia terapêutica em vários tipos de câncer. A pré-eclâmpsia, por sua vez, é caracterizada por um nível excessivo da parte extramembranosa solúvel circulante do receptor-1 do fator de crescimento endotelial vascular, sequestrando-o e ocasionando sua deficiência funcional. Essas duas situações são associadas à ativação do sistema endotelínico<sup>45</sup>.

A terapia antiangiogênica está associada ao desenvolvimento de hipertensão e proteinúria, com uma microangiopatia trombótica comumente identificada na biópsia renal dos pacientes acometidos. Esses efeitos adversos, observados em cerca de 30% dos tratados, podem limitar o tratamento, mas também podem prever uma resposta antitumoral<sup>46</sup>. Um aumento nos níveis plasmáticos de endotelina-1 após a inibição de fator de crescimento endotelial vascular foi observado com vários agentes, sugerindo seu efeito<sup>47</sup>.

Na pré-eclâmpsia, a pressão arterial se eleva com o desenvolvimento de proteinúria. Um aumento nos níveis plasmáticos circulantes de endotelina-1 é uma característica comum da doença, estando associado ao aumento dos níveis do receptor 1 do fator de crescimento endotelial vascular<sup>48</sup>. Possivelmente, a endotelina-1 é fator importante na patogênese da hipertensão e proteinúria observadas com a inibição do fator de crescimento endotelial vascular e na pré-eclâmpsia. O uso potencial de antagonistas dos receptores da endotelina, juntamente com a inibição do fator de crescimento endotelial vascular, torna-se uma opção promissora, capaz de permitir a continuidade do tratamento da doença<sup>46-48</sup>.

### *3.3.4 Segurança dos antagonistas dos receptores da endotelina*

Os antagonistas dos receptores da endotelina podem provocar efeitos vasodilatadores, como rubor, dor de cabeça e hipotensão/desmaio, além de causarem uma redução reversível na hemoglobina. Embora a lesão hepática tenha sido associada a alguns antagonistas dos receptores da endotelina anteriores, isso não parece ser uma característica de agentes recentes, como atrasentan e apocitan. Possivelmente, seu efeito mais desafiador seja a retenção de líquidos, que na hipertensão provou ser manejável com o uso adicional de diuréticos<sup>39-48</sup>.

## **4. Cronoterapia**

O monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas fornece uma avaliação mais completa do perfil da PAS e, em comparação com as medições realizadas em consultório, prevê com mais confiabilidade os resultados de DCV devido à análise noturna. O ritmo circadiano da pressão arterial é parcialmente determinado por genes do relógio central e periférico, que regulam fatores neuro-humorais e sistemas cardiovasculares, e pelo padrão comportamental sono-vigília<sup>49,50</sup>. Com base nos dados do MAPA, a diferença percentual entre a média da PAS noturna – que registra uma queda padrão durante à noite de 10 a 20% – e diurna pode ser usada para estratificar os pacientes com >20% de queda noturna, com >10 ou ≤ 20%, com 0 a 10% ou <0%. Pacientes que registram 0 a 10% ou <0% são associados a DCV, enrijecimento arterial e lesão de órgãos-alvo, promovendo um interesse crescente se a administração de anti-hipertensivos pode melhorar os resultados de DCV, restaurando um padrão fisiológico noturno normal de queda da PA<sup>51</sup>.

Dados de uma revisão sistemática, incluindo 21 RCTs com 1.993 pacientes, comparou manhã vs. administração de anti-hipertensivos à noite. Embora nenhuma diferença significativa entre os grupos tenha sido observada na PAS ou PAD matinal, a pressão arterial de 24 horas apresentou uma diferença pequena na PAS e na PAD no grupo noturno<sup>52</sup>. O estudo HARMONY, por outro lado, não encontrou diferença na PA de 24 horas, diurna, noturna ou entre a pressão arterial matinal vs. dosagem noturna<sup>53</sup>.

## **5. Novos agentes anti-hipertensivos**

Os anti-hipertensivos atuais não têm como alvo todas as vias pró-hipertensivas, podendo estimular mecanismos contrarregulatórios capazes de atenuar seu efeito no longo prazo. Nesse caso, tornam-se necessárias novas estratégias farmacológicas, que promovam uma redução adicional da pressão arterial e proteção mais ampla contra DCV, especialmente quando administradas em pacientes com comorbidades, com doença renal crônica e diabetes<sup>54</sup>.

### **5.1 Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2**

O cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) está localizado, principalmente, no rim e age na reabsorção da glicose filtrada. Sua inibição reduz essa reabsorção e aumenta sua depuração urinária, diminuindo os níveis de glicose no sangue. Os inibidores de SGLT2 – canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina – começaram a comercializados em 2013, visando melhorar o controle glicêmico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>55</sup>. Dados de uma meta-análise indicam que os inibidores de SGLT2 reduzem eventos cardiovasculares em 11% dos indivíduos com DCV aterosclerótica estabelecida, além de morte por DCV ou hospitalização por insuficiência cardíaca em 23% naqueles com ou sem DCV aterosclerótica<sup>56</sup>.

#### **5.1.1 Inibidores de SGLT2 na hipertensão**

Para avaliar a eficácia da empagliflozina (10 ou 25 mg) no MAPA de 24 horas, o estudo EMPA-REG BP selecionou mais de 800 pacientes com DM2 e hipertensão. Após 12 semanas de tratamento, a PAS e a PAD de 24 horas caíram 4,2 e 1,7 mmHg, respectivamente, naqueles que receberam 25 mg de empagliflozina em comparação ao placebo. Reduções menores, mas ainda significativas, da pressão arterial foram observadas nos pacientes administrados com dose mais baixa de empagliflozina, que se mostrou tolerada<sup>57</sup>.

Uma redução maior da pressão arterial foi observada no estudo SACRA, que avaliou 132 pacientes japoneses idosos não obesos com hipertensão noturna não controlada, que foram randomizados para receber 10 mg de empagliflozina ou placebo, além de um bloqueador do receptor de angiotensina basal. Após 12 semanas de tratamento, a empagliflozina reduziu a PAS diurna média, a PAS de 24 horas e a PAS de consultório em

comparação ao placebo. Nenhuma diferença na PAS noturna, no entanto, foi identificada<sup>58</sup>.

A eficácia da dapagliflozina, por sua vez, foi analisada em um estudo de fase 3 multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com DM2 e hipertensão, que também exigiu tratamento com um bloqueador do sistema renina-angiotensina-aldosterona e outro agente anti-hipertensivo. Um total de 225 pacientes foram randomizados para receber 10 mg/dia de dapagliflozina, enquanto 224 receberam placebo. Após 12 semanas, a PAS clínica sentada caiu em -11,9 mmHg no grupo dapagliflozina, com uma diferença ajustada ao placebo de -4,3 mmHg<sup>59</sup>.

### *5.1.2 Segurança dos inibidores de SGLT2*

Apesar de seus benefícios, esses agentes têm efeitos colaterais reconhecidos, sendo as infecções genitais e urinárias com progressão para pielonefrite, como consequência do aumento da glicosúria, relativamente comuns<sup>60</sup>. Estudos destacaram uma incidência de amputação periférica (dedos, pés ou pernas), fratura óssea e lesão renal aguda<sup>58,60</sup>. está associado a inibidores de SGLT2 e hipovolemia. A cetoacidose diabética e a gangrena de Fournier são complicações raras, mas potencialmente graves, causadas por esses medicamentos<sup>58</sup>.

### **5.2 Receptor duplo de angiotensina-inibidores de neprilisina**

Na hipertensão, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona resulta em retenção de sal e água, vasoconstrição, ativação simpática e remodelamento cardiovascular. Esses mecanismos são compartilhados e contribuem para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca. A neprilisina é uma endopeptidase de zinco ligada à membrana que decompõe peptídeos vasoativos endógenos, incluindo peptídeo natriurético tipo A e peptídeo natriurético tipo B. A inibição da neprilisina previne a degradação desses peptídeos, resultando em natriurese, vasodilatação e redução do tônus simpático. Esses efeitos, por sua vez, reduzem a pressão arterial. Em combinação com o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, os inibidores da neprilisina reduzem a pressão e a rigidez arterial, a hipertrofia cardíaca e a fibrose<sup>61</sup>.

Embora os estudos iniciais com o omapatrilat – primeiro inibidor duplo da enzima conversora de angiotensina-neprilisina – tenham observado uma redução significativa da pressão arterial em comparação com a monoterapia com inibidores da enzima conversora de angiotensina, o aumento do risco de angioedema fez com que a pesquisa dessa classe de drogas fosse abandonada<sup>62</sup>. Consequentemente, os inibidores da neprilisina foram desenvolvidos para reduzir o risco de angioedema. Sacubitril/valsartan, comercializado como Entresto, foi o primeiro inibidor da neprilisina, demonstrando de acordo com o estudo PARADIGM-HF uma ação superior à inibição da enzima conversora de angiotensina isoladamente, gerando

melhores resultados em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida<sup>63</sup>.

### *5.2.1 Inibidores da neprilisina e hipertensão*

Em uma meta-análise de 12 estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, realizados com 3.816 pacientes, sete compararam o uso de Entresto com valsartana isoladamente, enquanto cinco compararam Entresto com olmesartana isoladamente na redução da pressão arterial. O Entresto (100-400 mg/d) reduziu a PAS e a PAD com mais eficácia do que os tratamentos isolados, sendo também mais eficaz na redução da PAS de 24 horas. Seu efeito redutor foi mais significativo na dose máxima de 400 mg/dia, sem causar qualquer aumento significativo nos efeitos adversos relacionados em comparação com doses mais baixas<sup>64</sup>.

### *5.2.2 Inibidores da neprilisina e hipertensão resistente ao tratamento*

Desenvolvido com o objetivo de investigar se o Entresto teria um efeito mais favorável na rigidez arterial do que a monoterapia com bloqueadores dos receptores da angiotensina II, o estudo PARAMETER avaliou pacientes hipertensos recém-diagnosticados, não tratados, com mais de 60 anos e aumento da rigidez arterial. Randomizados para 12 semanas de Entresto (200 mg/d) ou olmesartan (20 mg /d), os pacientes mostraram que o Entresto causou mais redução da PAS central aórtica do que o olmesartan, com efeitos semelhantes na pressão de pulso aórtica central e na PAS braquial. O Entresto também melhorou a PAS central aórtica e braquial ambulatorial de 24 horas, efeitos mais aparentes durante o sono<sup>65</sup>.

## **5.3 Outras abordagens farmacológicas**

Existem várias outras novas terapias medicamentosas potenciais para a hipertensão, incluindo, inibidores da aldosterona sintase, estimuladores solúveis da guanilato ciclase, inibidores da fosfodiesterase-5 e xantina oxidase, e avançados destruidores do produto final da glicação<sup>66-68</sup>.

## **5.4 Tratamentos não farmacológico**

A falta de adesão à medicação apresenta uma grande dificuldade no manejo da hipertensão. Considera-se que, cerca de um ano após o início da terapia medicamentosa, até 50% dos pacientes se submete parcialmente ou abandona totalmente o tratamento. Efeitos colaterais e falta de benefício percebido na ausência de sintomas evidentes são os principais motivos da falta de adesão, que exige o desenvolvimento de estratégias que evitem os riscos causados pelos níveis pressóricos continuamente alterados<sup>69</sup>.

### *5.4.1 Imunização*

A resposta imune aos componentes das principais vias envolvidas na hipertensão, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona, visa melhorar

a adesão ao tratamento com a substituição da terapia oral. As tentativas iniciais de imunizar pacientes hipertensos, responsivos a inibidores orais da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II, contra a angiotensina I (Ang I) com uma vacina conjugada, falharam na tentativa de obter qualquer redução significativa na pressão arterial durante os ensaios clínicos de fase 2<sup>70</sup>. Porém, durante os ensaios de fase 1 para uma vacina conjugada contra a angiotensina II, CYT006-AngQb (AngQb), foi observada uma redução média da PAS de até 21,0 mmHg em modelos de ratos hipertensos, além de identificados como imunogênicos e bem tolerados em voluntários humanos<sup>71</sup>.

Em um estudo de fase 2, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, 72 pacientes com hipertensão leve a moderada foram randomizados para receber AngQb subcutânea (100 µg ou 300 µg) ou placebo. A medição da MAPA de 24 horas foi realizada antes e 14 semanas após a imunização. Após 14 semanas, os pacientes que receberam 300 µg de AngQb apresentaram uma redução na média da pressão arterial diurna ambulatorial comparação ao grupo placebo<sup>72</sup>. A AngQb 300 µg também foi associada a uma redução significativa no aumento da pressão arterial no início da manhã, um fenômeno associado a um risco aumentado de acidente vascular cerebral. A imunização também foi bem tolerada sem diferença em eventos adversos entre os dois grupos<sup>73,74</sup>.

#### *5.4.2 Terapias com uso de dispositivos*

A atividade do nervo simpático renal contribui para o início e manutenção da hipertensão, sendo o objetivo da denervação simpática renal destruir de modo permanente uma grande parte desses nervos. Em 2007, o estudo SYMPLICITY HTN-1 foi lançado para provar o conceito de denervação simpática renal em pacientes com hipertensão resistente ao tratamento. Os resultados indicaram uma redução da pressão arterial de consultório de 22,0/10,0 mmHg em 6 meses, com efeitos do tratamento persistentes após três anos de acompanhamento. A denervação simpática renal foi relacionada a uma série de complicações, incluindo dissecção da artéria renal, pseudoaneurisma da artéria femoral e hematoma significativo<sup>75,76</sup>.

O estudo SYMPLICITY HTN-2, por sua vez, comprovou a maioria dos resultados obtidos no r SYMPLICITY HTN-1, evidenciando novamente o efeito redutor da pressão arterial da denervação simpática renal durante três anos de acompanhamento, assim como uma redução da pressão arterial no consultório de 33,0/14,0 mmHg<sup>77,78</sup>. Com a finalidade de rebater as críticas relacionadas ao fato desses dois estudos serem abertos, o SYMPLICITY HTN-3 foi randomizado e controlado por simulação de 535 pacientes com hipertensão resistente ao tratamento. Seis meses pós-procedimento, a redução da pressão arterial no consultório de 14,0/7,0 mmHg foi comparável à redução observada no grupo placebo. Além disso, não houve diferença significativa nas medidas de MAPA entre os grupos<sup>79</sup>.

Além dessa, várias outras terapias baseadas em dispositivos foram desenvolvidas, incluindo: terapia de ativação do barorreflexo, ablação do corpo carotídeo e anastomose arteriovenosa ilíaca central. Atualmente, todas essas tecnologias permanecem como opções terapêuticas experimentais e carecem de dados de segurança e eficácia suficientes para apoiar seu uso na prática clínica de rotina, o que indica um potencial promissor no campo de tratamentos futuros da hipertensão.

## Referências

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334–1357.
2. Stergiou GS, Palatini P, Asmar R, Bilo G, de la Sierra A, Head G, et al. Blood pressure monitoring: theory and practice. European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability teaching course proceedings. *Blood Press Monit*. 2018;23:1–8.
3. Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Kollias A. Office blood pressure measurement types: Different methodology-Different clinical conclusions. *J Clin Hypertens*. 2018;20:1683–1685.
4. Kario K, Shin J, Chen CH, Buranakitjaroen P, Chia YC, Divinagracia R, et al. Expert panel consensus recommendations for ambulatory blood pressure monitoring in Asia: The HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens*. 2019;21:1250–1283.
5. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008;26:1505–1526.
6. Asayama K, Thijs L, Li Y, Gu YM, Hara A, Liu YP, et al; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Setting thresholds to varying blood pressure monitoring intervals differentially affects risk estimates associated with white-coat and masked hypertension in the population. *Hypertension*. 2014;64:935–942.
7. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747–1757.

8. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med.* 1992;152:56–64.
9. 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: The Task Force for the Management Of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:1953–2041.
10. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation.* 2016;134:441–450.
11. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA.* 2017;317:165–182.
12. Zhou D, Xi B, Zhao M, Wang L, Veeranki SP. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Sci Rep.* 2018;8:9418.
13. Fuchs FD, Whelton PK. High blood pressure and cardiovascular disease. *Hypertension.* 2020;75:285–292.
14. Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspectives on systolic hypertension. The Framingham study. *Circulation.* 1980;61:1179–1182.
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71:e13–e115.
16. Li J, Somers VK, Gao X, Chen Z, Ju J, Lin Q, Mohamed EA, et al. Evaluation of optimal diastolic blood pressure range among adults with treated systolic blood pressure less than 130 mm Hg. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2037554.
17. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.

Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315–2381.

18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33):3021–3104.

19. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* 2013;346:f1325.

20. Cicero AFG, Grassi D, Tocci G, Galletti F, Borghi C, Ferri C. Nutrients and nutraceuticals for the management of high normal blood pressure: an evidence-based consensus document. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019;26:9–25.

21. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health.* 2017;2:e108–e120.

22. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012;13:275–286.

23. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390:1345–1422.

24. Casonatto J, Goessler KF, Cornelissen VA, Cardoso JR, Polito MD. The blood pressure-lowering effect of a single bout of resistance exercise: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:1700–1714.

25. Costa EC, Hay JL, Kehler DS, Borekie KF, Arora RC, Umpierre D, Sz wajcjer A, Duhamel TA. Effects of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on blood pressure in adults with pre-to established hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Sports Med.* 2018;48:2127–2142.

26. Solano Lopez AL. Effectiveness of the mindfulness-based stress reduction program on blood pressure: a systematic review of literature. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2018;15:344–352.

27. Wang J, Xiong X. Evidence-based chinese medicine for hypertension. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:978398.
28. Liwa AC, Smart LR, Frumkin A, Epstein HA, Fitzgerald DW, Peck RN. Traditional herbal medicine use among hypertensive patients in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16:437.
29. Giorgini P, Di Giosia P, Grassi D, Rubenfire M, Brook RD, Ferri C. Air pollution exposure and blood pressure: an updated review of the literature. *Curr Pharm Des.* 2016;22:28–51.
30. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus ME, Ebert C, Zhumadilov Z, Wesseh CS, Tsabedze L, Supiyev A, Sturua L, Bahendeka SK, et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1.1 million adults. *Lancet.* 2019;394:652–662.
31. Non-communicable Disease Risk Factor Collaboration. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet.* 2019;394:639–651.
32. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903–1913.
33. NICE. NICE guideline. Hypertension in adults: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>.
34. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ.* 2016; 47:20–33.
35. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens.* 2015;28(3):355–361.
36. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int.* 2015;88(3):622–632.
37. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015; 386(10008):2059–2068.

38. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(6):464–475.
39. Dhaun N, Webb DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(8):491–502.
40. Weber MA, Black H, Bakris G, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9699):1423–1431.
41. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan resistant hypertension trial. *Hypertension.* 2010;56(5):824–830.
42. Verweij P, Danaïetash P, Flamion B, Ménard J, Bellet M. Randomized Dose-Response Study of the New Dual Endothelin Receptor Antagonist Aprocitentan in Hypertension. *Hypertension.* 2020;75(4):956–965.
43. Czopek A, Moorhouse R, Webb DJ, Dhaun N. Therapeutic potential of endothelin receptor antagonism in kidney disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310(5):388–397.
44. Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1937–1947.
45. Saleh L, Danser JA, van den Meiracker AH. Role of endothelin in preeclampsia and hypertension following antiangiogenesis treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(2):94–99.
46. Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, Danser AH, van den Meiracker AH. Mechanism of hypertension and proteinuria during angiogenesis inhibition: evolving role of endothelin-1. *J Hypertens.* 2013;31(3):444–454.
47. Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, Danser AH, van den Meiracker AH. Hypertension during vascular endothelial growth factor inhibition: focus on nitric oxide, endothelin-1, and oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(1):135–145.
48. Verdonk K, Saleh L, Lankhorst S, et al. Association studies suggest a key role for endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia and the

accompanying renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *Hypertension*. 2015;65(6):1316–1323.

49. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1509–1520.

50. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55–61.

51. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359–1366.

52. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10.

53. Poulter NR, Savopoulos C, Anjum A, et al. Randomized crossover trial of the impact of morning or evening dosing of antihypertensive agents on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2018;72(4):870–873.

54. Azizi M, Rossignol P, Hulot JS. Emerging drug classes and their potential use in hypertension. *Hypertension*. 2019;74(5):1075–1083.

55. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(1):73–79.

56. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31–39.

57. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015;38(3):420–428.

58. Kario K, Okada K, Kato M, et al. 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT-2 Inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: Results from the randomized, placebo-controlled SACRA Study. *Circulation*. 2019;139(18):2089–2097.

59. Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised,

double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(3):211–220.

60. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–357.

61. Kario K. The sacubitril/valsartan, a first-in-class, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI): potential uses in hypertension, heart failure, and beyond. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(1):5.

62. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens.* 2004;17(2):103–111.

63. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J med.* 2014;371(11):993–1004.

64. Zhao Y, Yu H, Zhao X, Ma R, Li N, Yu J. The Effects of LCZ696 in patients with hypertension compared with angiotensin receptor blockers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22(5):447–457.

65. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: The PARAMETER Study. *Hypertension.* 2017;69(3):411–420.

66. Bogman K, Schwab D, Delporte ML, et al. Preclinical and early clinical profile of a highly selective and potent oral inhibitor of aldosterone synthase (CYP11B2). *Hypertension.* 2017;69(1):189–196.

67. Hanrahan JP, Seferovic JP, Wakefield JD, et al. An exploratory, randomised, placebo-controlled, 14 day trial of the soluble guanylate cyclase stimulator praliguat in participants with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetologia.* 2020;63(4):733–743.

68. Kondo M, Imanishi M, Fukushima K, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat in macrophages suppresses angiotensin ii-induced aortic fibrosis. *Am J Hypertens.* 2019;32(3):249–256.

69. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52(1):275–301.

70. Brown MJ, Coltart J, Gunewardena K, Ritter JM, Auton TR, Glover JF. Randomized double-blind placebo-controlled study of an angiotensin

immunotherapeutic vaccine (PMD3117) in hypertensive subjects. *Clin Sci (Lond)*. 2004;107(2):167–173.

71. Ambühl PM, Tissot AC, Fulurija A, et al. A vaccine for hypertension based on virus-like particles: preclinical efficacy and phase I safety and immunogenicity. *J Hypertens*. 2007;25(1):63–72.

72. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, et al. Effect of immunization against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet*. 2008;371(9615):821–827.

73. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003; 107(10):1401–1406.

74. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006;47(2):149–154.

75. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275–1281.

76. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911–917.

77. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756): 1903–1909.

78. Esler MD, Böhm M, Sievert H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1752–1759.

79. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393–1401.

80. Ng FL, Saxena M, Mahfoud F, Pathak A, Lobo MD. Device-based Therapy for Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(8):61.