

Capítulo 5 - Decisão e Metas Terapêuticas

Introdução

A abordagem terapêutica da PA elevada inclui medidas não medicamentosas e o uso de fármacos anti-hipertensivos, a fim de reduzir a PA, proteger órgãos-alvo, prevenir desfechos CV e renais.¹⁻³ Medidas não medicamentosas têm se mostrado eficazes na redução da PA, apesar de limitadas pela perda de adesão a médio e longo prazo. Revisão sistemática⁴ de estudos com duração mínima de 12 a 24 meses, combinando intervenções dietéticas e atividade física de média a alta intensidade, em pacientes usando ou não medicações revelou redução da PAS e da PAD por período < 12 meses de -4,47 (-7,91 a -1,04) mmHg e de -1,10 (-2,39 a 0,19) mmHg, respectivamente. Para períodos de 12 a 24 meses, as reduções observadas foram de -2,29 (-3,81 a -0,76) mmHg e de -1,00 (-3,22 a 1,22) mmHg, respectivamente para PAS e PAD. O impacto direto dessas medidas sobre o risco de desfechos CV é incerto, os estudos são pequenos e breves e os efeitos sobre outros FR poderiam contribuir para a proteção CV.

Por outro lado, resultados de estudos clínicos controlados e randomizados com uso de fármacos anti-hipertensivos placebo-controlados em hipertensos demonstraram claramente redução significativa de mortalidade CV, AVE, infarto do miocárdio e IC. Cabe destacar que a maioria desses estudos avaliou indivíduos com idade ≥ 55 anos, de alto risco CV e tempo de seguimento de 3 a 6 anos, limitando, portanto, a extrapolação desses benefícios para o tratamento de longo prazo e em pacientes com outras características.

A decisão terapêutica deve basear-se não apenas no nível da PA, mas considerar também a presença de FR, LOA e/ou DCV estabelecida.

Decisão de Tratamento

Abordagem de hipertensos estágios 2 e 3 e/ou de alto risco

Indivíduos com PA ≥ 160/100 mmHg e/ou portadores de risco CV estimado alto, mesmo no estágio 1, devem iniciar de imediato o tratamento medicamentoso associado à terapia não medicamentosa.⁵⁻⁹ Estudos com fármacos anti-hipertensivos, a maioria realizada com esse perfil de pacientes, demonstraram eficácia na redução da PA e proteção CV.⁵⁻⁸ Admite-se que a terapia não farmacológica isoladamente não possa promover reduções da PA suficientes para alcance da meta pressórica recomendada,⁴ apesar de constituir efetivo adjuvante no controle da PA e de outros FRCV frequentemente presentes. Embora o benefício absoluto da terapia seja maior nos estágios 2 e 3, também aumenta o risco residual devido à frequente presença e influência de outros FR e LOA já instalada, neutralizando parte desse benefício. Essa observação reforça a importância de se abordar o risco CV de forma global.⁷⁻⁹

Abordagem de hipertensos estágio 1 de risco baixo e moderado

As últimas diretrizes internacionais^{2,3} apontaram uma lacuna no rol de evidências em favor do impacto da terapia anti-hipertensiva sobre a redução de desfechos em hipertensos

estágio 1 de risco baixo e moderado. Meta-análise¹⁰ de quatro estudos randomizados com duração de ao menos 1 ano incluiu 8912 indivíduos com PAS 140-159 mmHg e/ou PAD 90-99 mmHg. Em comparação a placebo, após 5 anos, o tratamento não reduziu mortalidade total, DAC, AVE ou eventos CV e ainda aumentou em cerca de cinco vezes a chance de eventos adversos. Outra meta-análise⁶ do grupo *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* selecionou 10 estudos randomizados de tratamento vs placebo em hipertensos estágio 1 e demonstrou benefícios na redução do risco de AVE, mortalidade total e DCV, mas incluiu na avaliação indivíduos em uso de terapia anti-hipertensiva e/ou diabéticos. Com a exclusão desses pacientes, os resultados perderam poder estatístico. Posteriormente, a análise de seis estudos com HAS estágio 1, envolvendo 16.036 indivíduos, excluindo diabéticos e uso basal de terapia anti-hipertensiva, mostrou reduções significativas no risco de AVE (36%), DAC (12%), morte CV (22%) e mortalidade total (18%). Uma análise restrita a HAS estágio 1 e risco baixo a moderado de eventos (até 5% em 10 anos) demonstrou benefícios na redução do risco desses mesmos desfechos, aparentemente conferindo robustez a esses achados. Já o benefício absoluto foi tanto maior quanto maior o risco CV global.⁷⁻⁹

Recentemente, o estudo HOPE 3 trouxe contribuição para esse tema.¹¹ Numa expressiva amostra populacional de 12.705 indivíduos de risco CV moderado (38% hipertensos), o tratamento com a combinação de 16 mg/dia de candesartana e 12,5 mg/dia de hidroclorotiazida mostrou que pacientes com PAS inicial acima de 143,5 mmHg (tercil superior) apresentaram redução de 27% no risco do desfecho primário composto (mortalidade, AVE e IAM não fatais). Já naqueles com PAS mais baixa, situados no primeiro e segundo tercis, não se observou redução de desfechos CV e, pelo contrário, o risco do desfecho primário do estudo tendeu a aumentar nos integrantes do tercil inferior de PAS, porém de modo não significativo.

O resultado do HOPE-3 suporta recente meta-análise de terapia hipotensora estratificada segundo o risco CV, onde a redução de 4,6/3 mmHg na PA a partir de cifras basais sistólicas em torno de 155 mmHg proporcionou redução de 18% no risco de desfechos.¹²

Assim, em hipertensos estágio 1 e moderado ou baixo risco CV, a terapia não farmacológica deve ser tentada^{13,14} por 3 e 6 meses, respectivamente (GR: I; NE: B), findos os quais, a falta de controle da PA condicionará o início de terapia farmacológica. Faz-se imperativo, contudo, acompanhar esses indivíduos com avaliação periódica da adesão às medidas não farmacológicas. Constatada a falta de adesão ou a piora dos valores pressóricos, dever-se-á iniciar precocemente a terapia farmacológica. Vale destacar que a intervenção em hipertensos de baixo risco no estágio 1 pode prevenir a progressão para um risco CV mais elevado. Atualmente, a farta disponibilidade de fármacos anti-hipertensivos favorece o tratamento seguro e bem tolerado.

Abordagem para níveis de PA de 130-139/85-89 mmHg

Há várias meta-análises em portadores de PH mostrando maior risco de progressão para HAS e de eventos CV nesse grupo, após ajuste para os demais FR.¹⁵⁻²⁰ Como justificativa para intervenções em pessoas com esses níveis pressóricos,

destaca-se a constatação de que metade do ônus atribuível à PA ocorre naqueles com cifras sistólicas entre 130 e 150 mmHg.²¹ Importante notar, nessa faixa de PA, a existência de expressivo contingente de portadores de DCV, doença renal, DM, síndrome metabólica e de múltiplos FRCV.²¹ Recomendam-se medidas não medicamentosas para essa faixa pressórica. Estudos prospectivos, observacionais e de intervenção sobre estilo de vida, demonstraram menor risco de desenvolvimento de HA nos que adotavam hábitos de vida saudável.^{13,22-24} (GR: I; NE: A).

O tratamento medicamentoso pode ser considerado nos pré-hipertensos com PA de 130-139/85-89 mmHg e história prévia de DCV²⁵ (GR: IIb; NE: B) ou naqueles com risco CV alto, sem DCV²⁶ (GR: IIb, NE: B), mas não há evidências de benefício naqueles com risco moderado.¹¹ Estudos com bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) em indivíduos com PA de 130-139/85-89 mmHg de alto risco CV mostraram redução da incidência de HA.^{27,28} Não há evidências consistentes do benefício da terapia anti-hipertensiva sobre desfechos CV nesse grupo. Portanto, a decisão de instituir terapia farmacológica deve ser individualizada.

Abordagem de Hipertensos Idosos

O mecanismo mais comum da HA no idoso é o enrijecimento da parede arterial dos grandes vasos, levando a aumento predominante da PAS, com manutenção ou queda da PAD. Não há estudos avaliando o impacto da terapia anti-hipertensiva nesse grupo com PAS basal entre 140 e 159 mmHg. Talvez em função de critérios de inclusão dos principais estudos, o valor da PA para entrada no estudo foi ≥ 160 mmHg, com clara demonstração de vantagem da intervenção a partir desse limiar. Limiares mais baixos não foram testados, deixando um hiato de evidência. Presumivelmente, os benefícios demonstrados sobre LOA na população geral não deveriam ser diferentes daqueles na população idosa. Em indivíduos ≥ 80 anos, realizaram-se

estudos com fármacos anti-hipertensivos naqueles com PA ≥ 160 mmHg, com demonstração de resultados favoráveis, em especial na prevenção de AVE e IC.^{29,30} Assim, recomenda-se o início da terapia farmacológica anti-hipertensiva em idosos a partir de níveis de PAS ≥ 140 mmHg, desde que bem tolerado e avaliando-se as condições gerais do indivíduo.³¹ (GR: IIb; NE: B).

Nos muito idosos, ou seja, naqueles com idade ≥ 80 anos, o limite para início da terapia farmacológica aumenta para uma PAS ≥ 160 mmHg.^{29,30} (GR: I; NE: A).

Abordagem de Jovens com Hipertensão Sistólica Isolada

A HSI é frequente em jovens saudáveis do sexo masculino com menos de 30 anos e pode estar associada à pressão central normal. Nesses casos, o tratamento não teria benefícios significativos,³² sendo recomendada a adoção de medidas não medicamentosas, com monitorização de LOA. O tratamento da HSI deve ter início imediato de terapia farmacológica caso seu risco CV seja alto. No caso de elevação da PAD, adotam-se os mesmos critérios de tratamento da população em geral.

As Tabelas 1 e 2 apresentam as recomendações e níveis de evidências para o início de tratamento.

Metas Pressóricas

Diretrizes internacionais^{2,3} recentes têm preconizado metas pressóricas mais conservadoras para idosos e aqueles com alto risco CV, incluindo diabéticos, principalmente pela falta de evidências que suportem recomendações em diferentes perfis de pacientes. Entretanto, meta-análises^{7,9} e o estudo SPRINT³¹ sugerem a revisão dessas recomendações. Meta-análise⁷ de 32 estudos controlados e randomizados com 104.359 indivíduos com diferentes níveis iniciais de PA (estágios 1 a 3) comparou o impacto de valores de PAS alcançados < 150 mmHg, < 140 mmHg e < 130 mmHg e de PAD < 90 mmHg e < 80 mmHg sobre mortalidade (total e CV) e desfechos CV (AVE, DAC e IC). A redução da PA a 140-149 mmHg (média 143,3 mmHg),

Tabela 1 – Recomendações para início de terapia anti-hipertensiva: Intervenções no estilo de vida e terapia farmacológica

Situação	Abrangência (medida casual)	Recomendação	Classe	Nível de evidência
Início de intervenções no estilo de vida	Todos os estágios de hipertensão e PA 135-139/85-89 mmHg	Ao diagnóstico	I	A
	Hipertensos estágio 2 e 3	Ao diagnóstico	I	A
	Hipertensos estágio 1 e alto risco CV	Ao diagnóstico	I	B
	Hipertensos idosos com idade até 79 anos	PAS ≥ 140 mmHg	IIa	B
	Hipertensos idosos com idade ≥ 80 anos	PAS ≥ 160 mmHg	IIa	B
Início de terapia farmacológica	Hipertensos estágio 1 e risco CV moderado ou baixo	Aguardar 3 a 6 meses pelo efeito de intervenções no estilo de vida	IIa	B
	Indivíduos com PA 130-139/85-89 mmHg e DCV preexistente ou alto risco CV	Ao diagnóstico	IIb	B
	Indivíduos com PA 130-139/85-89 mmHg sem DCV pré-existente e risco CV baixo ou moderado	Não recomendado	III	-

PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; CV: cardiovascular; DCV: doença cardiovascular.

Tabela 2 – Metas a serem atingidas em conformidade com as características individuais

Categoria	Meta recomendada	Classe	Nível de Evidência
Hipertensos estágios 1 e 2, com risco CV baixo e moderado e HA estágio 3	< 140/90 mmHg	I	A
Hipertensos estágios 1 e 2 com risco CV alto	< 130/80 mmHg*	I	A**

CV: cardiovascular; HA: hipertensão arterial. *Para pacientes com doenças coronarianas, a PA não deve ficar < 120/70 mmHg, particularmente com a diastólica abaixo de 60 mmHg pelo risco de hipoperfusão coronariana, lesão miocárdica e eventos cardiovasculares. **Para diabéticos, a classe de recomendação é IIB, nível de evidência B.

comparada a > 150 mmHg, mostrou redução significativa do risco de mortalidade total e CV, AVE, DAC e IC. A comparação de valores atingidos de PAS de 130-139 mmHg (média 137,2 mmHg) com cifras > 140 mmHg, mostrou reduções do risco de mortalidade total e CV, AVE, DAC, mas não de IC; e a comparação de valores alcançados de PAS de 120-129 mmHg (média 126,8 mmHg) com > 130 mmHg se acompanhou de redução do risco de mortalidade total e AVE. A mesma análise feita para PAD revelou que PAD de 80-89 mmHg (média 86,6 mmHg) comparada com > 90 mmHg resultava em redução do risco de mortalidade total e CV, AVE, DAC e IC, enquanto PAD de 70-79 mmHg (média 78,5 mmHg) comparada a > 80 mmHg acompanhava-se de redução do risco apenas de AVE. Assim sendo, a meta de PA < 140/90 mmHg mostra benefícios inequívocos na redução de risco de mortalidade e desfechos CV, e a meta < 130/80 mmHg é segura e agrega maior proteção para o AVE.

O ensaio clínico, randomizado, controlado SPRINT³¹ incluiu 9.361 indivíduos > 50 anos, com PAS de 130-180 mmHg e de alto risco CV (risco $\geq$ 15% em 10 anos pelo escore de Framingham, DCV, doença renal ou $\geq$ 75 anos) exceto diabéticos, indivíduos com doença renal policística ou com AVE prévio. A população do estudo foi randomizada para redução mais intensa (< 120 mmHg) e menos intensa (< 140 mmHg) da PAS. O desfecho primário composto foi a ocorrência de IAM ou outras síndromes coronarianas agudas, AVE, IC e morte CV. No primeiro ano, a PA atingida foi de 121,4/68,7 mmHg e 136,2/76,3 mmHg, respectivamente. A interrupção precoce do estudo em 3,26 anos deveu-se ao benefício demonstrado no braço de tratamento mais intenso da PAS, com redução de 25% no risco do desfecho primário do estudo comparado àquele com redução menos intensa da PA (1,65%/ano vs 2,19%/ano, HR = 0,75; intervalo de confiança 95%: 0,64-0,89; p < 0,001). Ademais, no grupo de tratamento mais intenso, houve redução de 27% (HR = 0,73; intervalo de confiança 95%: 0,60-0,90; p = 0,003) no risco de mortalidade total. O benefício foi demonstrado nos subgrupos pré-especificados. Houve maior incidência de eventos adversos no grupo de redução mais intensa da PA, principalmente hipotensão, síncope, distúrbios eletrolíticos e injúria renal aguda. Em indivíduos $\geq$ 75 anos, a magnitude da ocorrência de eventos adversos foi semelhante à da população total estudada. Apesar da maior taxa de eventos adversos sérios, admite-se que os benefícios CV e sobre mortalidade se sobrepuseram aos riscos de eventos adversos.

A principal controvérsia diz respeito aos pacientes diabéticos, já que o estudo ACCORD³³ que incluiu 4733 pacientes diabéticos, randomizados também para redução

de PAS < 120 mmHg e < 140 mmHg, não foi capaz de reduzir significativamente o risco do desfecho primário do estudo (HR = 0,88; intervalo de confiança 95%: 0,73-1,06; p = 0,20) e, portanto, não apoia recomendações de metas mais intensas da PA nesse grupo de pacientes. No ACCORD³³ as médias de PAS alcançadas no primeiro ano de tratamento foram 119,3 mmHg e 133,5 mmHg para os braços de redução mais e menos intensa da PAS, respectivamente. Além disso, vale destacar que, mesmo com número pequeno de eventos, o braço de tratamento mais intenso reduziu o risco de AVE em 41% (HR 0,59; intervalo de confiança 95%: 0,39-0,89; p = 0,01) e apresentou baixa incidência de eventos adversos.

Várias diferenças na concepção dos estudos SPRINT³¹ e ACCORD³³ indicam a necessidade de prudência ao interpretar as conclusões aparentemente díspares de ambos: o estudo ACCORD recrutou quase a metade de pacientes em relação ao SPRINT e com menor média etária. O SPRINT incluiu indivíduos mais idosos (28% $\geq$ 75 anos) e com DRC. O desenho fatorial 2X2 no estudo ACCORD, avaliando simultaneamente o efeito do controle glicêmico, possivelmente contribuiu para reduzir o poder estatístico da amostra populacional, tanto que, em análises posteriores, a restrição da amostra aos indivíduos com controle intenso da PA independentemente dos níveis glicêmicos revelou redução no risco de 26%, em linha com os dados do SPRINT.³¹ Portanto, os achados sugerem que a divergência entre os resultados dos dois estudos pode ter de fato decorrido de diferenças no desenho, interações entre tratamentos, ou mesmo de efeito do acaso. Entretanto, não se pode afastar que alterações específicas da função arteriolar e fluxo sanguíneo no DM possam ter influenciado a diferença entre os resultados dos dois estudos. Em relação à PAD, o estudo HOT³⁴ demonstrou, em diabéticos, redução de 51% no risco de desfechos CV maiores no braço de tratamento destinado a alcançar PAD < 80 mmHg (média real alcançada: 81 mmHg) quando comparado ao braço de tratamento destinado a alcançar uma PAD < 90 mmHg.

Frente aos resultados de estudos clínicos e revisões sistemáticas anteriormente citados, esta diretriz optou por recomendar meta pressórica inferior a 130/80 mmHg para pacientes de alto risco CV. Ficam as ressalvas, contudo, para duas situações: 1) em diabéticos – até o presente momento encarados como de alto risco – essa meta não foi solidamente demonstrada pelos resultados do estudo ACCORD, razão pela qual o estágio de evidência da recomendação foi definido como GR: IIB; NE: B. 2) em pacientes com DAC, registros e estudos de coorte recentes mostraram um aumento de eventos CV fatais e não fatais,³⁵ bem como aumento da troponina³⁶

quando a pressão ficou $< 120/70$, particularmente com a PAD < 60 mmHg.³⁶ Dessa forma, para esses pacientes, a meta deve ficar numa faixa mais estreita de segurança ($< 130/80$ mmHg, mas não $< 120/70$ mmHg).

Hipertensos com PA no estágio 3, embora de alto risco CV, deverão ter como meta pressórica a PA $< 140/90$ mmHg,⁷ pois não há evidências científicas que suportem reduções mais intensas da PA. (GR: I; NE: A).

Para hipertensos idosos ≥ 80 anos, não há evidência de benefícios proporcionados por cifras < 140 mmHg, além de aumentar a possibilidade de efeitos adversos. O estudo HYVET suporta a recomendação de uma meta pressórica $< 150/90$ mmHg com redução do risco de AVE e IC.³⁰ A presença de HSI impõe cuidado com a redução exagerada da PAD, que deverá ser prudentemente mantida acima de 60 mmHg ou mesmo 65 mmHg na presença de DAC.³⁴ (GR: IIb ; NE: B). Em idosos com 75 anos ou mais do estudo SPRINT, aqueles alocados para o braço de tratamento mais intensivo da PA (média de PAS alcançada 123,4 mmHg) comparados ao grupo de redução padrão de PAS (média de PA alcançada 134,8 mmHg) apresentaram redução do risco do desfecho primário

do estudo de 24%, independente do grau de fragilidade e sem aumento do número de eventos adversos em relação ao restante da população do estudo.³⁷ Assim, as metas de PA em idosos devem ser definidas da mesma forma que para os demais adultos, recomendando-se, no entanto, que a redução da PA seja feita de forma cautelosa e considerando-se a presença de comorbidades e de uso de múltiplos medicamentos.

As principais recomendações para as metas pressóricas são descritas na Tabela 1.

Para hipertensos sem controle adequado da PA, recomendam-se avaliações médicas mensais, com o objetivo de alcançar a meta pressórica recomendada o mais breve possível mediante ajustes terapêuticos sequenciais. Sempre que possível, o controle pressórico deve ser confirmado com medições de PA obtidas fora do consultório, seja pela MAPA de 24 horas ou por medidas residenciais da PA. Em idosos e naqueles com elevações muito significativas da PA, convém reduzir os níveis pressóricos de forma mais cautelosa, progressiva, cabendo um julgamento caso a caso, conforme as condições gerais do paciente, a presença de comorbidades e de medicação concomitante.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. Arq Bras Cardiol. 2010;95(1 Suppl):1-51. Erratum in: Arq Bras Cardiol. 2010;95(4):553.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013;31(7):1281-357.
3. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfard C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507-20.
4. Lin JS, O'Connor EA, Evans CV, Senger CA, Rowland MG, Groom HC. Behavioral counseling to promote a healthy lifestyle for cardiovascular disease prevention in persons with cardiovascular risk factors: an updated systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014.
5. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull. 1994;50(2):272-98.
6. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull, Rahimi K, Chalmers J, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;162(3):184-91.
7. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels--overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2014;32(12):2296-304.
8. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk--overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2014;32(12):2305-14.
9. Zanchetti A, Thomopoulos C, Parati G. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension: a critical reappraisal. Circ Res. 2015;116(6):1058-73.
10. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15;(8):CD006742.
11. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. N Engl J Med. 2016;374(21):2009-20.
12. Sundstrom 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(9943):591-8.
13. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. Ann Intern Med. 2006;144(7):485-95.
14. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. Eur Heart J. 2011;32(24):3081-7.
15. Egan BM, Stevens-Fabry S. Prehypertension--prevalence, health risks, and management strategies. Nat Rev Cardiol. 2015;12(5):289-300.
16. Huang Y, Wang S, Cai X, Mai W, Hu Y, Tang H, et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. BMC Med. 2013;11:177.
17. Guo X, Zhang X, Guo L, Li Z, Zheng L, Yu S, et al. Association between prehypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Curr Hypertens Rep. 2013;15(6):703-16.
18. Guo X, Zhang X, Zheng L, Guo L, Li Z, Yu S, et al. Prehypertension is not associated with all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. PloS One. 2013;8(4):e61796.
19. Huang Y, Su L, Cai X, Mai W, Wang S, Hu Y, et al. Association of all-cause and cardiovascular mortality with prehypertension: a meta-analysis. Am Heart J. 2014;167(2):160-8. e1.
20. Huang Y, Cai X, Li Y, Su L, Mai W, Wang S, et al. Prehypertension and the risk of stroke: a meta-analysis. Neurology 2014;82(13):1153-61.

21. Rodgers A, Ezzati M, Vander Hoorn S, Lopez AD, Lin RB, Murray CJ; Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Distribution of major health risks: findings from the Global Burden of Disease study. *PLoS Med*. 2004;1(1):e27.
22. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA*. 2009;302(4):401-11.
23. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Sttinger WH Jr, Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA*. 1998;279(11):839-46.
24. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med*. 1997;157(6):657-67.
25. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(9):913-22.
26. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
27. Julius S, Nesbitt S, Egan B, Kaciroti N, Schork MA, Grozinski M, et al. Trial of preventing hypertension: design and 2-year progress report. *Hypertension*. 2004;44(2):146-51.
28. Luders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Böhm M, et al; PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens*. 2008;26(7):1487-96.
29. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet*. 1999;353(9155):793-6.
30. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Stalssen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98.
31. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al; SPRINT Research Group. A Randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16.
32. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens*. 2013;31(4):649-54.
33. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1721-8.
34. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT StudyGroup. Lancet*. 1998;351(9118):1755-62.