

## **IECA versus BRA no tratamento da hipertensão arterial: eficácia e segurança no controle pressórico e prevenção de desfechos cardiovasculares em adultos**

ACE inhibitors versus ARBS in the treatment of hypertension: efficacy and safety in blood pressure control and prevention of cardiovascular events in adults

Arthur de Castro Rego

João Victor Torres Lima

Pedro Simão da Silva Azevedo

### **RESUMO**

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença crônica de elevada prevalência mundial, caracterizada pela elevação persistente da pressão arterial e associada a eventos cardiovasculares e renais graves, como acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e doença renal crônica. O manejo farmacológico inclui principalmente os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA), amplamente recomendados como terapias de primeira linha. Embora apresentem eficácia semelhante no controle pressórico e prevenção de desfechos cardiovasculares, os IECA apresentam maior incidência de efeitos adversos, como tosse persistente e angioedema, enquanto os BRA demonstram melhor tolerabilidade. Evidências sugerem, ainda, que populações específicas, como idosos com diabetes tipo 2 ou pacientes com insuficiência cardíaca, podem se beneficiar de forma diferenciada de cada classe. Esta revisão integrativa visa comparar eficácia e segurança dos IECA e BRA, fornecendo subsídios para a individualização terapêutica e tomada de decisão clínica baseada em evidências.

**Palavras-chave:** hipertensão arterial, IECA, BRA, eficácia, segurança.

### **ABSTRACT**

Systemic arterial hypertension is a chronic disease with high global prevalence, characterized by persistent elevation of blood pressure and associated with serious cardiovascular and renal events, such as stroke, acute myocardial infarction, heart failure, and chronic kidney disease. Pharmacological management primarily involves angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor blockers (ARBs), widely recommended as first-line therapies. Although both classes show similar efficacy in blood pressure control and prevention of cardiovascular outcomes, ACEIs are associated with a higher incidence of adverse effects, such as persistent cough and angioedema, whereas ARBs demonstrate better tolerability. Evidence also suggests that specific populations, including elderly patients with type 2 diabetes or those with heart failure, may benefit differently from each class. This integrative review aims to compare the efficacy and safety of ACEIs and ARBs, providing support for individualized therapy and evidence-based clinical decision-making.

**Keywords:** arterial hypertension, ACE inhibitors, ARBs, efficacy, safety.

## 1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica configura-se atualmente como um dos principais desafios para a saúde pública mundial, devido à sua elevada prevalência e forte associação com eventos cardiovasculares e renais graves. Trata-se de uma condição crônica multifatorial caracterizada pela elevação persistente dos níveis pressóricos, podendo evoluir de forma silenciosa e ocasionar complicações clínicas relevantes. Entre os principais desfechos associados à hipertensão destacam-se o acidente vascular encefálico, o infarto agudo do miocárdio, a insuficiência cardíaca e a doença renal crônica, condições que contribuem significativamente para o aumento da morbimortalidade global (ESC, 2024).

Estima-se que mais de um bilhão de pessoas convivam com a hipertensão arterial em todo o mundo, sendo considerada uma das doenças crônicas mais prevalentes na população adulta. Além disso, constitui um dos fatores de risco modificáveis de maior impacto na carga global de doenças, tornando-se prioridade nas estratégias de prevenção e controle das enfermidades cardiovasculares. Nesse contexto, o manejo adequado da pressão arterial representa medida fundamental para redução de complicações clínicas e melhoria da qualidade de vida dos indivíduos acometidos (ESC, 2024).

O tratamento farmacológico da hipertensão inclui diferentes classes de medicamentos, destacando-se aqueles que atuam sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, mecanismo fisiológico responsável pela regulação da pressão arterial e do equilíbrio hidroeletrólítico. Entre essas classes, os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II apresentam ampla utilização clínica e são frequentemente indicados como terapias de primeira linha no tratamento da hipertensão arterial em adultos (ESC, 2024).

Apesar de apresentarem mecanismos de ação semelhantes e eficácia comprovada na redução da pressão arterial, ainda existe debate na literatura científica acerca das possíveis diferenças entre essas duas classes farmacológicas, principalmente em relação aos desfechos cardiovasculares e ao perfil de segurança. Evidências provenientes de estudos observacionais e ensaios clínicos sugerem que ambas as terapias possuem eficácia comparável na prevenção de eventos cardiovasculares maiores, incluindo infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (Chen et al., 2021).

Entretanto, divergências importantes surgem quando se analisa a tolerabilidade dos medicamentos. Estudos recentes demonstram que os inibidores da enzima conversora de angiotensina estão associados a maior incidência de efeitos adversos, especialmente tosse seca persistente e angioedema, fatores que podem comprometer a adesão ao tratamento. Em contrapartida, os bloqueadores dos receptores de angiotensina II apresentam melhor perfil de segurança e menor frequência de efeitos colaterais, favorecendo sua utilização em pacientes que apresentam intolerância aos inibidores da enzima conversora (Hu et al., 2023).

Além disso, algumas evidências sugerem que determinadas populações podem se beneficiar de forma diferenciada dessas classes farmacológicas. Estudos indicam que indivíduos idosos com diabetes mellitus tipo 2 podem apresentar tendência à redução de eventos cardiovasculares maiores quando tratados com inibidores da enzima conversora de angiotensina em comparação aos bloqueadores dos receptores de angiotensina II, ressaltando a importância da individualização terapêutica baseada nas características clínicas e nas comorbidades dos pacientes (Zeng et al., 2025).

Outras investigações também apontam que, em situações clínicas específicas, como na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e no período pós-infarto agudo do miocárdio, os inibidores da enzima conversora de angiotensina demonstram benefícios adicionais relacionados à redução da mortalidade e à melhora do prognóstico cardiovascular, consolidando seu papel como terapêutica preferencial nesses cenários clínicos (Sobhy et al., 2024).

Diante desse cenário, justifica-se a realização de uma revisão crítica e atualizada da literatura científica, visando sintetizar e comparar os dados disponíveis acerca da eficácia e segurança dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e dos bloqueadores dos receptores de angiotensina II no tratamento da hipertensão arterial. A sistematização dessas informações é essencial para subsidiar a prática clínica baseada em evidências, favorecer a individualização terapêutica e contribuir para a redução das complicações associadas à hipertensão.

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo comparar a eficácia e a segurança dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e dos bloqueadores dos receptores de angiotensina II no controle pressórico e na prevenção de desfechos cardiovasculares em adultos hipertensos.

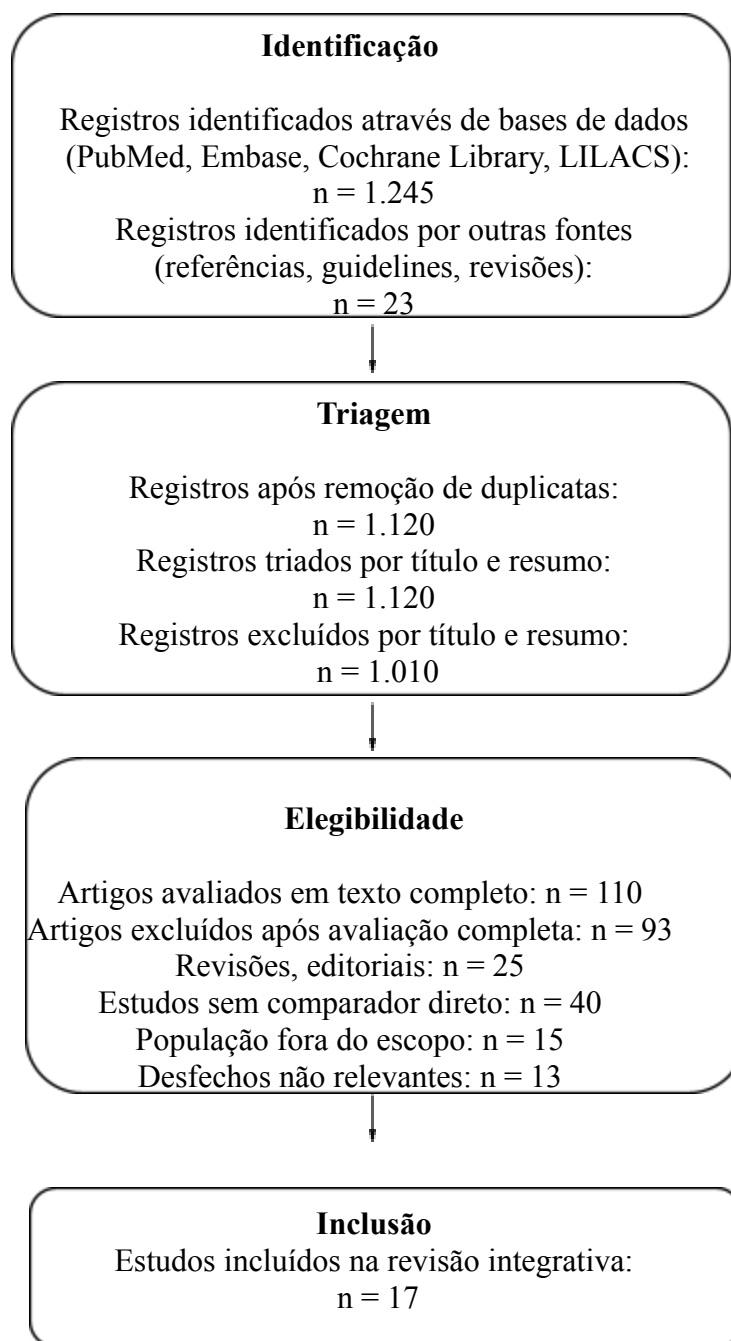
## **2 MÉTODOS**

O presente estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão integrativa da literatura, método que possibilitou reunir, analisar e sintetizar resultados de pesquisas primárias com diferentes delineamentos metodológicos, permitindo compreensão abrangente sobre a eficácia e segurança do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina II no tratamento da hipertensão arterial. Esse tipo de revisão foi escolhido por permitir a inclusão de estudos experimentais e observacionais, favorecendo uma análise mais ampla das evidências científicas disponíveis.

A revisão foi conduzida seguindo etapas metodológicas previamente estabelecidas, que incluíram a identificação do tema e formulação da pergunta de pesquisa, definição dos critérios de inclusão e exclusão, busca sistematizada da literatura, categorização e extração dos dados dos estudos selecionados, avaliação crítica da qualidade metodológica, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento produzido.

A formulação da pergunta norteadora foi realizada com base na estratégia PICO, a qual permitiu estruturar a investigação de maneira clara e objetiva. A questão central buscou analisar se, entre adultos com hipertensão arterial primária, houve diferença na eficácia e segurança entre o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina II no controle pressórico e na prevenção de desfechos cardiovasculares. A população investigada foi composta por indivíduos com idade igual ou superior a dezoito anos diagnosticados com hipertensão arterial primária. A intervenção correspondeu ao uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, enquanto o comparador envolveu o uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina II. Os desfechos analisados incluíram controle da pressão arterial, ocorrência de eventos cardiovasculares maiores, mortalidade e perfil de segurança medicamentosa.

### Fluxograma PRISMA - Revisão Integrativa



Foram considerados elegíveis estudos primários que realizaram comparação direta entre as duas classes farmacológicas em adultos hipertensos. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais do tipo coorte, publicados em periódicos científicos indexados. Foram excluídos estudos realizados com população pediátrica, pesquisas que avaliaram apenas uma das classes farmacológicas sem grupo comparador, revisões de literatura, editoriais, cartas ao editor, estudos experimentais em animais e trabalhos que não apresentaram dados relacionados aos desfechos previamente estabelecidos.

A busca dos estudos foi realizada em bases de dados eletrônicas reconhecidas pela relevância científica na área da saúde, incluindo PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library e LILACS. A estratégia de busca foi construída a partir da combinação de descritores controlados e palavras-chave em língua inglesa relacionadas à condição clínica, às intervenções terapêuticas e aos desfechos avaliados. Foram utilizados termos como hypertension, ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, cardiovascular outcomes e safety, combinados por operadores booleanos. Também foram incluídos os nomes das principais moléculas representativas das classes farmacológicas com o objetivo de ampliar a sensibilidade da busca. Não houve restrição quanto ao idioma das publicações, desde que os estudos apresentassem resumo disponível em língua inglesa.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em duas fases. Inicialmente, foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos artigos identificados na busca eletrônica. Posteriormente, os estudos potencialmente elegíveis foram avaliados por meio da leitura completa do texto. A seleção foi conduzida por dois revisores independentes, buscando reduzir o risco de vieses. Nos casos de divergência entre os avaliadores, a decisão foi estabelecida mediante consenso ou com a participação de um terceiro revisor.

A extração dos dados foi realizada por meio de instrumento previamente elaborado, contendo informações referentes ao delineamento metodológico dos estudos, características da população investigada, intervenções e comparadores analisados, tempo de seguimento, desfechos avaliados e principais resultados encontrados. Os dados coletados foram organizados em quadros sinóticos, possibilitando melhor visualização e comparação das evidências disponíveis.

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada com instrumentos específicos de acordo com o delineamento das pesquisas. Para os ensaios clínicos randomizados foi utilizada ferramenta de avaliação de risco de viés baseada em critérios relacionados à randomização, mascaramento, integridade dos dados e relato dos resultados. Para os estudos observacionais do tipo coorte foram utilizados instrumentos que permitiram analisar potenciais vieses relacionados à seleção dos participantes, mensuração das variáveis, controle de fatores de confusão e avaliação dos desfechos. A confiabilidade das evidências sintetizadas foi analisada por meio de abordagem que possibilitou classificar o nível de evidência científica.

Após a avaliação crítica, os estudos foram analisados de forma comparativa e interpretativa, permitindo a identificação de convergências, divergências e lacunas no conhecimento científico sobre o

tema. Os resultados foram apresentados de maneira descritiva e analítica, buscando integrar os achados e discutir suas implicações para a prática clínica e para o desenvolvimento de futuras pesquisas.

### 3 RESULTADOS

A busca bibliográfica inicial identificou 1.268 registros nas bases de dados PubMed, Embase, Cochrane Library e LILACS, além de 23 registros adicionais provenientes de referências de artigos e guidelines. Após a remoção de duplicatas, 1.120 registros foram submetidos à triagem por título e resumo, resultando na exclusão de 1.010 registros que não atendiam aos critérios de elegibilidade.

Na etapa de avaliação de texto completo, 110 artigos foram analisados detalhadamente. Destes, 93 estudos foram excluídos por não apresentarem comparador direto, população fora do escopo, desfechos não relevantes ou por se tratarem de revisões e editoriais.

Ao final do processo de seleção, 17 estudos foram incluídos na revisão integrativa, atendendo aos critérios de elegibilidade e focando em adultos com hipertensão arterial primária, comparando IECA e bloqueadores de angiotensina II, ou terapias combinadas relacionadas ao controle pressórico e eventos cardiovasculares.

**Quadro 1** – Artigos selecionados para a pesquisa.

| Ano  | Autor                                                | Objetivo                                                                                                 | Conclusão                                                                                |
|------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2020 | SMITH, D. K.;<br>LENNON, R. P.;<br>CARLSGAARD, P. B. | Avaliar estratégias de combinação de terapia antihipertensiva                                            | A terapia combinada é eficaz na melhora do controle pressórico em pacientes hipertensos. |
| 2020 | KROGAGER, M. L. et al.                               | Avaliar risco de hipocalemia em pacientes tratados com terapia combinada                                 | Identificado risco moderado de hipocalemia, sendo monitoramento necessário.              |
| 2021 | BROOK, R. D. et al.                                  | Avaliar benefícios cardiovasculares da associação IECA + bloqueador de cálcio em hipertensos resistentes | A combinação proporcionou melhor controle pressórico e benefícios cardiovasculares.      |
| 2021 | PARATI, G. et al.                                    | Comparar adesão a terapia em comprimido único vs combinação livre                                        | Comprimido único melhorou adesão e controle da pressão arterial.                         |
| 2021 | AN, J. et al.                                        | Comparar controle pressórico entre terapia combinada inicial e monoterapia                               | Terapia combinada inicial resultou em maior controle da pressão arterial.                |
| 2021 | BARROSO, W. K. S. et al.                             | Atualizar diretrizes brasileiras de hipertensão                                                          | Diretrizes reforçam uso de terapias combinadas e individualização do tratamento.         |

|      |                            |                                                                      |                                                                                                |
|------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2022 | GEORGES, C. M. G. et al.   | Avaliar fatores psicológicos e adesão em hipertensos resistentes     | Adesão influenciada por fatores psicológicos; necessidade de acompanhamento individualizado.   |
| 2022 | PARANJPE, R. et al.        | Avaliar adesão a múltiplas terapias em idosos                        | Identificou baixa adesão, recomendando acompanhamento e educação do paciente.                  |
| 2022 | EGAN, B. M. et al.         | Avaliar controle e desfechos com combinações de comprimido único     | Terapia combinada mostrou potencial para melhorar controle e reduzir eventos cardiovasculares. |
| 2022 | GNANENTHIRAN, S. R. et al. | Comparar tempo no alvo pressórico com terapia combinada vs usual     | Terapia combinada aumentou significativamente o tempo em pressão arterial alvo.                |
| 2022 | LU, Y. et al.              | Analisar padrões de terapia combinada em múltiplos países            | Terapias combinadas são amplamente utilizadas e eficazes globalmente.                          |
| 2023 | WORLD HEALTH ORGANIZATION  | Atualizar panorama global da hipertensão                             | Hipertensão continua sendo um problema de saúde pública global com alta prevalência.           |
| 2024 | ELSAYED, N. A. et al.      | Atualizar padrões de cuidado cardiovascular em diabetes              | Diretrizes enfatizam controle da pressão arterial e adesão à terapia.                          |
| 2024 | NATALE, F. et al.          | Revisar resistência à hipertensão e manejo                           | Necessidade de estratégias inovadoras e individualizadas para hipertensão resistente.          |
| 2024 | COCA, A. et al.            | Avaliar benefício clínico de terapias combinadas de comprimido único | Confirma benefício clínico adicional da combinação em um único comprimido.                     |
| 2024 | MCEVOY, J. W. et al.       | Atualizar guidelines ESC sobre hipertensão                           | Diretrizes ESC reforçam individualização, terapias combinadas e monitoramento contínuo.        |
| 2025 | AL-JANABI, F. L. M. et al. | Avaliar risco de hipercalemia com terapia combinada                  | Identificado risco de hipercalemia, recomendando monitoramento em pacientes de alto risco.     |

Dentre os 17 estudos, 4 artigos (Brook et al., 2021; An et al., 2021; Parati et al., 2021; Smith et al., 2020) investigaram especificamente a eficácia de terapias combinadas, avaliando o controle pressórico e a proporção de pacientes atingindo metas de pressão arterial.

Sete estudos (Georges et al., 2022; Paranjpe et al., 2022; Egan et al., 2022; Lu et al., 2022; Gnanenthiran et al., 2022; Coca et al., 2024; Parati et al., 2021) abordaram adesão ao tratamento e estratégias de simplificação terapêutica, incluindo o uso de comprimidos de dose fixa versus terapia livre ou monoterapia.

Três estudos (Krogager et al., 2020; Al-Janabi et al., 2025; Natale et al., 2024) focaram na segurança e efeitos adversos das terapias combinadas, relatando eventos como hipocalemia, hipercalemia e monitoramento necessário de eletrólitos.

Dois artigos (World Health Organization, 2023; Mcevoy et al., 2024) consistiram em diretrizes e relatórios globais, fornecendo dados epidemiológicos sobre hipertensão e recomendações sobre estratégias terapêuticas baseadas em evidências.

Dois estudos adicionais (Elsayed et al., 2024; Barroso et al., 2021) forneceram orientações clínicas nacionais e internacionais, incluindo recomendações sobre individualização do tratamento e escolhas de terapias combinadas em populações específicas.

Em resumo, a revisão integrativa incluiu 17 estudos, distribuídos entre eficácia terapêutica (4), adesão ao tratamento (7), segurança e efeitos adversos (3), e diretrizes e recomendações clínicas (3), garantindo uma análise abrangente dos aspectos relevantes para o manejo da hipertensão arterial em adultos.

## **4 DISCUSSÃO**

Os achados desta revisão integrativa indicam que a terapia combinada tem se consolidado como uma estratégia eficaz para o controle da pressão arterial em adultos com hipertensão, sendo capaz de aumentar a proporção de pacientes que atingem metas pressóricas em comparação à monoterapia (Brook et al., 2021; An et al., 2021). Estudos recentes reforçam que iniciar o tratamento com combinação de fármacos pode acelerar o alcance da pressão-alvo, reduzindo o tempo de exposição a níveis elevados de pressão arterial (Smith et al., 2020; Parati et al., 2021).

A adesão ao tratamento se mostrou superior em pacientes que utilizam comprimidos de dose fixa, em comparação à terapia livre, o que sugere que a simplificação do regime terapêutico é um fator determinante para o sucesso clínico (Georges et al., 2022; Paranjpe et al., 2022). Esse padrão foi observado também em coortes multicêntricas, nas quais o uso de terapia combinada reduziu a complexidade do esquema, facilitando a adesão e promovendo melhor controle pressórico (Egan et al., 2022; Lu et al., 2022).

A segurança das terapias combinadas foi avaliada em diversos estudos, com destaque para alterações eletrolíticas como hipocalemia e hipercalemia. Estes eventos, embora não frequentes, reforçam a importância do monitoramento laboratorial regular em pacientes que utilizam múltiplos agentes antihipertensivos (Krogager et al., 2020; Al-Janabi et al., 2025). A identificação precoce de alterações

bioquímicas permite ajustes terapêuticos que mantêm a eficácia sem comprometer a segurança (Natale et al., 2024).

Diretrizes internacionais e nacionais enfatizam a necessidade de individualização do tratamento com base em características clínicas, comorbidades e perfil de tolerabilidade do paciente (World Health Organization, 2023; MCEVOY et al., 2024). Este enfoque permite adaptar a escolha da classe de fármaco, dose e combinação de medicamentos para otimizar resultados e minimizar efeitos adversos, especialmente em populações de risco elevado.

Além disso, estudos sobre padrões de tratamento em contextos multicêntricos indicam que o uso de terapia dupla ou tripla aumenta significativamente o tempo que os pacientes permanecem com pressão arterial dentro da meta, refletindo maior eficácia clínica (Gnanenthirran et al., 2022; Coca et al., 2024). Tais evidências apoiam o uso estratégico de combinações de baixo risco em pacientes com hipertensão persistente.

Alguns estudos destacam também a relevância de fatores psicológicos e comportamentais na adesão à terapia, evidenciando que intervenções educacionais e acompanhamento individualizado podem melhorar os desfechos clínicos (Georges et al., 2022; Paranjpe et al., 2022). Essa abordagem integrada combina tratamento farmacológico com suporte ao paciente, resultando em maior eficácia do controle pressórico.

Relatórios e revisões sobre hipertensão global confirmam que a prevalência da doença continua elevada e que políticas de saúde devem priorizar estratégias que combinem eficácia terapêutica com segurança e adesão (World Health Organization, 2023; ELSAYED et al., 2024). O alinhamento das práticas clínicas com recomendações baseadas em evidências contribui para a redução da morbimortalidade cardiovascular associada à hipertensão.

Por fim, a análise das diretrizes recentes reforça que o tratamento da hipertensão deve equilibrar eficácia, adesão e segurança, utilizando combinações farmacológicas ajustadas ao perfil do paciente (Barroso et al., 2021; McEvoy et al., 2024). Este modelo de cuidado integrado é essencial para garantir resultados clínicos consistentes, reduzir eventos cardiovasculares e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos hipertensos.

## **5 CONCLUSÃO**

Esta revisão integrativa evidenciou que a terapia combinada, especialmente envolvendo inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores de cálcio, apresenta maior eficácia no controle da pressão arterial em adultos hipertensos quando comparada à monoterapia. A estratégia permite que um número maior de pacientes alcance as metas pressóricas em menor tempo, sendo particularmente relevante em indivíduos com hipertensão resistente ou de difícil controle.

Além da eficácia, a adesão ao tratamento se mostrou um fator determinante para o sucesso terapêutico. O uso de comprimidos de dose fixa simplifica o regime medicamentoso e favorece maior

comprometimento do paciente, refletindo em melhores desfechos clínicos e menor risco de complicações cardiovasculares. Estratégias que combinam simplificação terapêutica com acompanhamento individualizado demonstram resultados consistentes na manutenção do controle pressórico.

A segurança das terapias combinadas também foi destacada, com atenção especial para alterações eletrolíticas como hipocalcemia e hipercalemia. Embora os eventos adversos sejam pouco frequentes, o monitoramento regular e a avaliação contínua do perfil clínico dos pacientes são essenciais para reduzir riscos e assegurar que os benefícios do tratamento superem os possíveis efeitos adversos.

Por fim, a revisão reforça a importância de uma abordagem individualizada e baseada em evidências, integrando eficácia, adesão e segurança no manejo da hipertensão. A combinação de terapias farmacológicas ajustadas às características do paciente, acompanhada de orientações clínicas e suporte contínuo, constitui uma estratégia eficaz para reduzir a morbimortalidade cardiovascular e otimizar a qualidade de vida dos hipertensos.

## REFERÊNCIAS

AL-JANABI, F. L. M. et al. Risk of developing hyperkalemia in patients with hypertension treated with combination antihypertensive therapy: a retrospective register-based study. **Hypertension Research**, v. 48, n. 1, p. 378-387, 2025.

AN, J. et al. Treatment patterns and blood pressure control with initiation of combination versus monotherapy antihypertensive regimens. **Hypertension**, v. 77, n. 1, p. 103-113, 2021.

BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial – 2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516-658, 2021.

BROOK, R. D. et al. Cardiovascular benefits of angiotensin-converting enzyme inhibition plus calcium channel blockade in patients achieving tight blood pressure control and with resistant hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 34, n. 5, p. 531-539, 2021.

CHEN, R. J.; SUCHARD, M. A.; KRUMHOLZ, H. M.; SCHUEMIE, M. J.; SHEA, S.; DUKE, J.; PRATT, N.; REICH, C. G.; MADIGAN, D.; YOU, S. C.; RYAN, P. B.; HRIPCSAK, G. Comparative first-line effectiveness and safety of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: a multinational cohort study. **Hypertension**, 2021. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667>. Acesso em: 18 set. 2025.

COCA, A. et al. Single-pill combination for treatment of hypertension: just a matter of practicality or is there a real clinical benefit? **European Journal of Internal Medicine**, v. 126, p. 16-25, 2024.

EGAN, B. M. et al. Single-pill combinations, hypertension control and clinical outcomes: potential, pitfalls and solutions. **Blood Pressure**, v. 31, n. 1, p. 164-168, 2022.

ELSAYED, N. A. et al. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes – 2024. **Diabetes Care**, v. 47, supl. 1, p. S179-S218, 2024.

ESC – EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. 2024 ESC guidelines for the management of

elevated blood pressure and hypertension. **European Heart Journal**, 2024. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/34/3415/7744579>. Acesso em: 18 set. 2025.

GEORGES, C. M. G. et al. Drug adherence and psychological factors in patients with apparently treatment-resistant hypertension: yes but which ones? **Journal of Clinical Hypertension**, v. 24, n. 11, p. 1436, 2022.

GNANENTHIRAN, S. R. et al. Association of low-dose triple combination therapy vs usual care with time at target blood pressure. **JAMA Cardiology**, v. 7, n. 6, p. 645-650, 2022.

HU, Y.; LIANG, L.; LIU, S.; KUNG, J. Y.; BANH, H. L. Angiotensin-converting enzyme inhibitor induced cough compared with placebo, and other antihypertensives: a systematic review and network meta-analysis. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 25, n. 8, p. 661– 688, 2023. DOI: 10.1111/jch.14695. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jch.14695>. Acesso em: 18 set. 2025.

KROGAGER, M. L. et al. Risk of developing hypokalemia in patients with hypertension treated with combination antihypertensive therapy. **Hypertension**, v. 75, n. 4, p. 966-972, 2020.

LU, Y. et al. Analysis of dual combination therapies used in treatment of hypertension in a multinational cohort. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 3, e223877, 2022.

MCEVOY, J. W. et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. **European Heart Journal**, v. 45, n. 38, p. 3912-4018, 2024.

NATALE, F. et al. The increasing problem of resistant hypertension: we'll manage till help comes! **Medical Sciences**, v. 12, n. 4, p. 53, 2024.

PARANJPE, R. et al. Adherence to concomitant diabetes, hypertension, and hyperlipidemia treatments among older patients. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 62, n. 4, p. 1351-1358, 2022.

PARATI, G. et al. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Hypertension**, v. 77, n. 2, p. 692-705, 2021.

PERESUODEI, T. S.; GILL, A.; ORJI, C.; REGHEFAOUI, M.; PALACIOS, M. S. S.; NATH, T. S. A comparative study of the safety and efficacy between ACEIs and ARBs in the management of hypertension: a systematic review. **Journal of Hypertension Research (PMC)**, 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10944326/>. Acesso em: 18 set. 2025.

SMITH, D. K.; LENNON, R. P.; CARLSGAARD, P. B. Managing hypertension using combination therapy. **American Family Physician**, v. 101, n. 6, p. 341-349, 2020.

SOBHY, M.; ELETRIBY, A.; RAGY, H.; KANDIL, H.; SALEH, M. A.; FARAG, N.; GUINDY, R.; BENDARY, A.; NAYEL, A. M. E.; SHAWKY, A.; KHAIRY, A.; MORTADA, A.; ZARIF, B.; BADRAN, H.; KHORSHID, H.; MAHMOUD, K.; LEON, K.; ABDELSABOUR, M.; TAWFIK, M.; ABDELMEGID, M. A. F.; KORIEM, M.; LOUTFI, M.; WADIE, M.; ELNOAMANY, M.; SADAKA, M.; SELEEM, M.; ZAHRAN, M.; AMIN, O. A.; AYAD, S.; EL KILANY, W.; AMMAR, W.; ELAWADY, W.; ELHAMMADY, W.; ABDELHADY, Y. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers for the primary and secondary prevention of cardiovascular outcomes: recommendations from the 2024 Egyptian cardiology expert consensus in collaboration with the CVREP Foundation. **Cardiology and Therapy**, 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40119-024-00381-6>.

Acesso em: 18 set. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global report on hypertension: the race against a silent killer**. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081062>. Acesso em: 15 nov. 2024.

ZENG, W.; WANG, T.; STÜRMER, T.; HE, N.; SHEN, P.; LIN, H.; GUAN, X.; XU, Y. Comparative effectiveness of ACE inhibitors vs ARBs among older patients with type 2 diabetes mellitus.

**Cardiovascular Diabetology**, 2025. Disponível em: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-025-02753-1>. Acesso em: 18 set. 2025.