

Novas Perspectivas no Tratamento da Hipertensão Arterial*

Em dois recentes Simpósios Internacionais ^(1,2), um deles incluído no programa científico do último congresso europeu de Cardiologia (ESC 2011) ⁽²⁾, especialistas de renome mundial nas áreas da Cardiologia, da Diabetologia e da Medicina Interna, apresentaram e discutiram os conceitos fisiopatológicos e terapêuticos mais recentes no domínio da hipertensão arterial.

Particular destaque foi dado à optimização da terapêutica antihipertensiva nos doentes diabéticos, em que a normalização da função endotelial se revelou tão importante como a normalização da glicemia para atingir um nível alvo de PA mais exigente e conseguir diminuir o impacto das complicações macrovasculares, e às estratégias terapêuticas que proporcionam simultaneamente uma optimização precoce do controlo da pressão arterial (PA) e uma protecção acrescida dos órgãos alvo (mandatórias nos doentes hipertensos em risco cardiovascular elevado ou muito elevado), como as baseadas na combinação fixa do bloqueador dos receptores AT1 da angiotensina II (ARA II) telmisartan com o diurético tiazídico hidroclorotiazida (HCTZ) ou na combinação livre do telmisartan e do bloqueador dos canais do cálcio de longa duração de acção nifedipina GITS.

■ A LIGAÇÃO ENTRE HIPERGLICEMIA (DIABETES E “PRÉ-DIABETES”) E HIPERTENSÃO ARTERIAL: IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Este importante tópico foi discutido pelo diabetologista Prof. Dr. A. Ceriello (*Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer* - IDIBAPS, Barcelona, Espanha) nos dois Simpósios referidos ^(1,2).

Durante muitos anos pensou-se que a principal ligação fisiopatológica entre diabetes e hipertensão arterial (HTA) era a resistência à insulina. No entanto, na perspectiva actual dos diabetologistas, que se fundamenta nas evidências mais recentes, a principal ligação entre essas patologias é o “stress” oxidativo a nível das células endoteliais. De facto, actualmente, sabe-se que a principal ligação entre HTA, diabetes, hipercolesterolemia e tabagismo é a capacidade que todos estes factores de risco cardiovascular têm de induzir “stress” oxidativo a nível das células endoteliais. Numa situação fisiológica, o ATP é obtido através da glicólise, processo que utiliza glicose e oxigénio. Durante a glicólise fisiológica produz-se sempre, a nível das mitocôndrias, uma pequena quantidade de radicais livres de oxigénio mas, quando há sobrecarga de glicose (hiperglicemia, anomalia

que ocorre quer na diabetes, quer na “pré-diabetes”), a quantidade de radicais livres de oxigénio gerada nas mitocôndrias é muito aumentada (“stress” oxidativo) ^(1,2).

Esse aumento da quantidade de radicais livres de oxigénio constitui o primeiro passo da activação das cinco vias envolvidas na fisiopatologia das complicações da diabetes, três das quais resultam em disfunção endotelial (via formação de peróxido nítrico) (Figura 1) ^(1,2). A disfunção endotelial é agora reconhecida como contribuindo de forma consistente para o desenvolvimento de diabetes e complicações cardiovasculares e, para além disso, pode favorecer o desenvolvimento de HTA ^(1,2). De facto, foi demonstrado que a disfunção endotelial é dependente da glicemia — por exemplo, a redução da hiperglicemia pós-prandial resulta numa redução do “stress” oxidativo e numa melhoria da função arterial ⁽²⁾ - e que, nos doentes diabéticos, através da geração de radicais livres de oxigénio, a hiperglicemia induz directamente um aumento da pressão arterial (PA) ⁽¹⁾.

Em consequência, quer na diabetes (tipo 1 ou tipo 2), quer na “pré-diabetes” - glicemia de jejum



Prof. Dr. A. Ceriello

alterada (GJA) e/ou tolerância diminuída à glicose (TDG) - o controlo precoce e rigoroso da hiperglicemia é crucial para controlar a HTA e atrasar/evitar as complicações vasculares ^(1,2). Do ponto de vista dos diabetologistas, a razão para se controlar o mais precocemente possível a glicemia baseia-se também num novo conceito, o de “memória metabólica” ou “efeito legado”: após a normalização da glicemia a disfunção endotelial melhora, mas não regressa completamente ao normal (como se persistisse uma “memória” da disfunção inicial) ^(1,2).

De acordo com os novos conceitos acima expostos (importância do “stress” oxidativo, da disfunção endotelial dele decorrente e da “memória metabólica” para as complicações vasculares, nos

*Reportagem e Comentário de Carlos Pina e Brito (Médico. Membro do G.I.C. de Stress Psicossocial da Fundação Portuguesa de Cardiologia). Fotografia: José Jorge Soares.

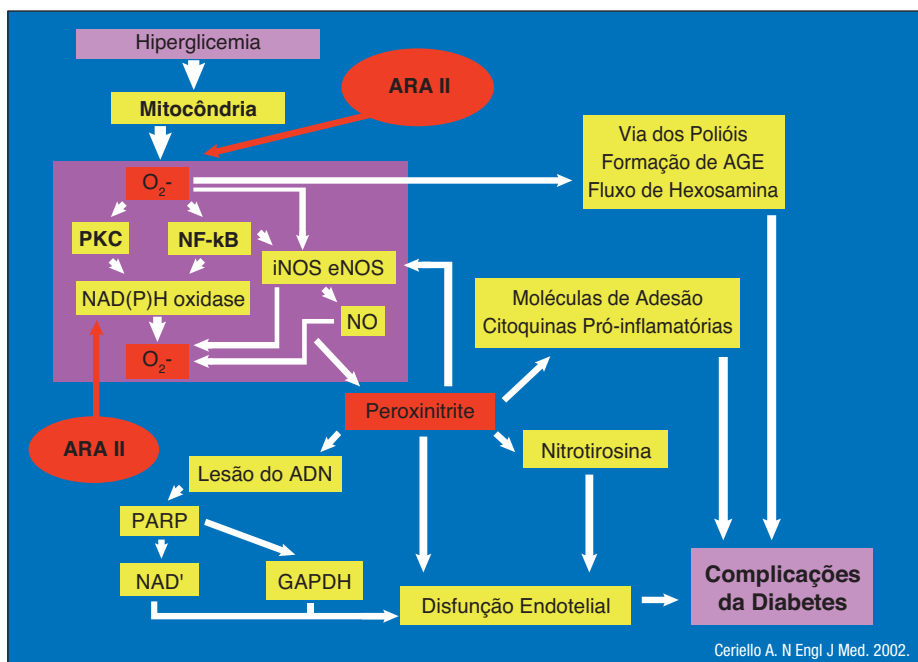


Figura 1 - Papel dos ARA II na inibição do "stress" oxidativo.

indivíduos hiperglicêmicos), foi testado, para normalizar a função endotelial nos doentes diabéticos tipo 1, um regime terapêutico em que, adicionalmente à insulina, se administrou também um anti-oxidante (vitamina C). Esse regime terapêutico mostrou melhorar a função endotelial ^(1,2).

No entanto, a longo prazo, a vitamina C começa a ter uma acção inversa à pretendida (torna-se um pró-oxidante, passando a aumentar o "stress" oxidativo) e a ter potenciais efeitos adversos, sobretudo a nível renal. Por isso, não constitui uma opção viável para a melhoria da função endotelial a longo prazo nos doentes diabéticos e "pré-diabéticos", fundamental para atrasar/evitar as complicações vasculares ^(1,2).

Dado que, nos indivíduos hiperglicêmicos, e após normalização da glicemia, os bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (ARA II), como o telmisartan, demonstraram capacidade para diminuir a formação de radicais livres de oxigénio a nível mitocondrial (Figura 1) ^(1,2), foi decidido avaliar a sua utilização para melhorar a função endotelial nesses mesmos indivíduos, como terapêutica de redução do "stress" oxidativo alternativa à vitamina C ⁽³⁾. O estudo clínico efectuado demonstrou que, em doentes diabéticos tipo 1, e após controlo da glicemia (com insulina),

o telmisartan melhora significativamente a disfunção endotelial vs. placebo, ou seja que tem um efeito anti-oxidante semelhante ao da vitamina C (quando esta é usada a curto/médio prazo) ⁽³⁾. De acordo com Prof. Ceriello, estes resultados têm grande importância clínica para o tratamento dos indivíduos hiperglicêmicos (diabéticos e "pré-diabéticos"), quer sejam ou não hipertensos, dado que demonstram que, após controlo da glicemia, a "memória metabólica" pode ser "desligada" pelo telmisartan, do que resulta uma normalização da função endotelial ^(1,2), normalização essa que poderá ser mantida a longo prazo, dado o perfil de tolerância deste ARA II ser semelhante ao do placebo.

■ BENEFÍCIOS DO TELMISARTAN NOS DOENTES HIPERTENSOS DIABÉTICOS

Este importante tópico foi discutido pelo Prof. Dr. Ulrich Kintscher (*Pharmacology and Obesity Research, Center for Cardiovascular Research, Charité Medical School, Berlim, Alemanha*), no Simpósio Internacional de Varsóvia ⁽¹⁾. No contexto das estratégias actuais de re-

dução do risco CV global, a prevenção da diabetes representa um importante objectivo terapêutico. Em grandes estudos clínicos, o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), efectuado com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) ou ARA II, mostrou reduzir de forma marcada a incidência de novos casos de diabetes (NCDs) em diferentes populações de doentes ⁽¹⁾.

A nível fisiopatológico, a diabetes é precedida por um estado hiperglicémico, dito "pré-diabético", em que existe já glicemia de jejum alterada (GJA) e/ou tolerância diminuída à glicose (TDG), o qual, tal como na diabetes clinicamente manifesta, se associa à lesão e doença macrovascular (como foi demonstrado pelo estudo epidemiológico DECODE, em que os indivíduos com DTG evidenciaram um risco de morte de causa CV duas vezes superior ao dos indivíduos normoglicêmicos) e, muitas vezes, a HTA e/ou síndrome metabólica ⁽¹⁾.

Uma análise "post hoc" do estudo VALUE, que incluiu 12.524 doentes hipertensos em risco CV elevado, mostrou que os NCDs se associaram a um risco aumentado (+43%) de enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca, comparativamente aos hipertensos que não desenvolveram diabetes. Estes dados indicam que os doentes hipertensos que desenvolvem diabetes durante a terapêutica antihipertensiva têm um risco CV intermédio entre o dos hipertensos não diabéticos e o dos hipertensos diabéticos. Em consequência, na terapêutica da HTA, e em particular nos indivíduos com "pré-diabetes" e/ou síndrome metabólica, é fundamental reduzir o mais possível a



Prof. Dr. Ulrich Kintscher

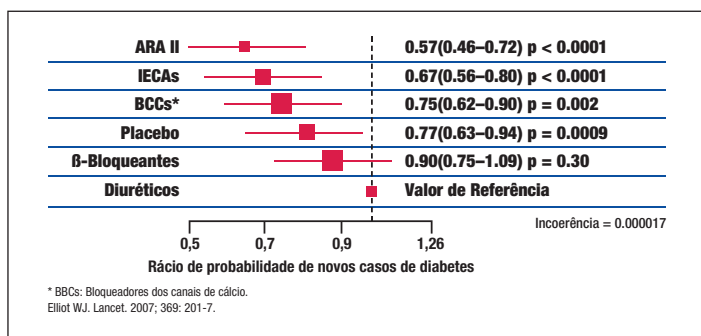


Figura 2 - Meta-análise da diabetes "de novo" nos estudos clínicos de tratamento da hipertensão arterial.

eclosão de NCDs, bloqueando o SRAA. Uma meta-análise de 22 estudos clínicos, incluindo 143.153 doentes, publicada em 2007⁽⁴⁾, demonstrou de forma convincente que os ARA II são os anti-hipertensivos que mais reduzem os NCDs, comparativamente aos diuréticos (-38%, em média), sendo a este respeito mesmo superiores aos IECAs (-33%, em média) (Figura 2)⁽⁴⁾.

Relativamente ao ARA II telmisartan, os resultados do estudo ONTARGET, que incluiu doentes em risco CV elevado, hipertensos e não hipertensos, demonstraram que é tão eficaz como o IECA padrão ramipril na redução dos NCDs, indicando assim que tem um claro efeito antidiabetogénico. Esse efeito foi também reconfirmado numa recente meta-análise dos estudos TRANSCEND e PROFESS, que evidenciou uma redução de 26% dos NCDs com o telmisartan⁽¹⁾.

De acordo com todas as evidências disponíveis, tudo indica, que dado que tem um efeito antidiabetogénico não inferior ao dos IECAs, maior tolerabilidade que o IECA padrão ramipril e as mais amplas indicações cardioprotectoras de todos os ARA II, o telmisartan deverá ser o ARA II de primeira escolha para reduzir a incidência de NCDs nos doentes hipertensos, em especial naqueles em que esteja presente "pré-diabetes" e/ou síndrome metabólica⁽¹⁾.

Os mecanismos da acção responsáveis pelo efeito antidiabetogénico dos ARA II são dois: acção directa sobre os receptores AT1 (de que resulta aumento do fluxo sanguíneo a nível muscular, melhoria da sinalização da insulina e remodelagem do tecido adiposo) e modulação dos receptores PPAR gama (responsável por acções anti-diabéticas, anti-inflamatórias e anti-ateroscleróticas si-

nérgicas). O primeiro mecanismo é comum a todos os ARA II, mas, relativamente ao segundo mecanismo, estudos clínicos comprovaram que, entre os ARA II, e nas doses terapêuticas correntes, o telmisartan é o mais potente modulador do receptor PPAR gama⁽¹⁾. Um estudo conduzido por Shimabukuro e col.⁽⁵⁾ demonstrou que o telmisartan pode reverter as alterações hemodinâmicas e metabólicas da síndrome metabólica, melhorando a resistência à insulina e a tolerância à glucose, em parte através da remodelagem da gordura visceral⁽⁵⁾; um efeito clássico da activação dos receptores PPAR gama é a redistribuição da gordura, com redução da gordura visceral (que é transferida para outras zonas de depósito).

Georgescu e col.⁽⁶⁾ conduziram um estudo dos efeitos comparativos do telmisartan e do valsartan em 54 hipertensos com esteatose hepática de origem não alcoólica (acrónimo anglo-saxónico NASH; esta patologia causa inflamação crónica, hipercoagulabilidade, hipofibrinólise, dislipidemia aterogénica, disglícemia e resistência à insulina a nível hepático) e síndrome metabólica. Nestes doentes, o telmisartan, mas não o valsartan, melhorou significativamente a resistência à insulina a nível hepático e a histologia hepática, o que será explicável pela maior actividade do telmisartan sobre o receptor PPAR gama. Mais evidência clínica do efeito sobre os receptores PPAR gama do telmisartan foi demonstrada por um estudo efectuado por de Luis e col.⁽⁷⁾ em que 65 hipertensos com excesso de peso ou obesidade foram tratados com telmisartan ou olmesartan, durante 12 semanas. Contrariamente ao olmesartan, o telmisartan (na dose de 80 mg/dia) melhorou significativamente o índice HOMA (uma medida da resistência à insulina).

Em conclusão, de acordo com o Prof. Kintscher, o efeito antidiabetogénico de dupla via do telmisartan (acção sobre as vias do receptor AT1 e do PPAR gama) vem reforçar ainda mais o seu estatuto como ARA II de primeira escolha para reduzir a incidência de NCDs nos doentes hipertensos, em especial naqueles em que esteja presente "pré-diabetes" e/ou síndrome metabólica.

■ TELMISARTAN: UM ARA II COM INDICAÇÕES ALARGADAS PARA ALÉM DO TRATAMENTO DA HTA E DA PROTECÇÃO DOS ÓRGÃOS ALVO

No Simpósio Satélite do último congresso europeu de Cardiologia⁽²⁾, já referido, o Prof. Dr. Georg Noll (Departamento de Cardiologia do Hospital Universitário de Zurique, Suíça) resumiu as ca-



Prof. Dr. Georg Noll

racterísticas do telmisartan que lhe conferiram o estatuto de único ARA II com indicações alargadas para lá do tratamento da HTA. Trata-se de um ARA II potente e com uma semi-vida longa, que controla a PA durante as 24 horas (incluindo durante as primeiras horas da manhã, quando a subida fisiológica da PA se associa a um aumento da incidência de eventos CV) e que é muito bem tolerado (tem um perfil de efeitos secundários sobreponível ao do placebo), o que o torna ideal para tratamento da HTA, quer em monoterapia, quer em combinação com HCTZ (em baixas doses) ou com bloqueadores dos canais de cálcio, como a nifedipina GITS, combinações essas que, de acordo com as Recomendações da Sociedade Europeia de Hipertensão são preferenciais, com-

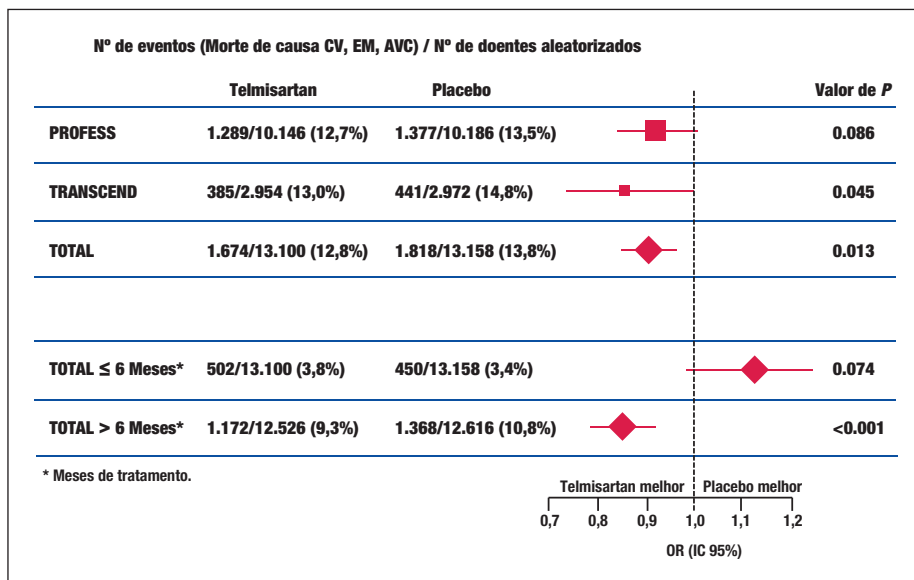


Figura 3 - Resultados da meta-análise dos estudos PROFESS, TRANSCEND (Morte CV, EM, AVC).

plementares (a nível de efeito sobre a fisiopatologia da HTA) e sinérgicas (a nível da eficácia) ⁽²⁾. Para além da redução da PA, o telmisartan tem também efeitos anti-inflamatórios (evidenciados, por exemplo, pela redução dos níveis de Proteína C Reactiva nos hipertensos com síndrome metabólica e nos diabéticos, hipertensos e não hipertensos) e efeitos benéficos a nível vascular (melhora a função endotelial nos hipertensos diabéticos e reduz a rigidez arterial nos diabéticos, quer sejam ou não hipertensos), metabólico (melhora a sensibilidade à insulina nos hipertensos com síndrome metabólica ou diabetes; melhora o perfil lipídico nos hipertensos diabéticos e não diabéticos) e das lesões de órgão alvo (reduz a proteinúria e a hipertrofia ventricular esquerda) ⁽²⁾. Como salientou o Prof. Noll, os resultados dos grandes estudos clínicos ONTARGET, TRANSCEND e PROFESS e da meta-análise dos estudos TRANSCEND e PROFESS mostraram que o telmisartan reduz a morbilidade e a mortalidade cardiovascular de forma não inferior ao IECA de referência ramipril e significativamente superior ao placebo (Figura 3), pelo que deverá ser o ARA II de primeira escolha para o tratamento dos doentes em risco CV elevado (hipertensos ou não hipertensos, diabéticos ou não diabéticos) ⁽²⁾, estatuto esse entretanto traduzido no facto de ter sido o único ARA II aprovado até agora pela Agência

Europeia do Medicamento (EMA) e pela “Food and Drug Administration” (FDA) para redução da morbilidade cardiovascular em doentes, hipertensos ou não hipertensos, em risco CV elevado devido a doença CV clinicamente manifesta ou diabetes tipo 2 com lesão de órgão alvo documentada ⁽²⁾.

■ TERAPÊUTICA DE COMBINAÇÃO FIXA COM TELMISARTAN E HCTZ OU DE COMBINAÇÃO LIVRE COM TELMISARTAN E NIFEDIPINA GITS: ESTRATÉGIAS ANTIHIPERTENSIVAS OPTIMIZADAS NOS DOENTES EM RISCO CV ELEVADO OU MUITO ELEVADO

Nos dois Simpósios Internacionais já referidos ^(1,2), o Prof. Dr. Roland Asmar (Presidente dos *Foundation Medical Research Institutes*, Paris, França) discutiu as estratégias terapêuticas de combinação, que estão a ter um protagonismo crescente no tratamento da HTA.

A terapêutica de combinação, livre ou fixa, com dois fármacos antihipertensivos permite agir simultaneamente sobre os diversos mecanismos fisiopatológicos da HTA (expansão de volume, vasoconstrição, activação do sistema

nervoso simpático, activação do SRAA), minimiza os efeitos secundários dos seus componentes e tem efeitos sinérgicos e aditivos a nível da redução da PA, do que resulta maior eficácia antihipertensiva.

Está demonstrado que, na maioria dos hipertensos, e sobretudo a médio e longo prazo, o controlo eficaz da PA só poderá ser obtido com terapêutica de combinação — os dados dos estudos clínicos mostram que, em cerca de 70% dos hipertensos, o nível alvo mínimo definido de <140/90 mmHg só é atingível com uma média de 2,7 fármacos antihipertensivos (em combinação) ^(1,2) — e por isso, esta constitui uma estratégia de tratamento preconizada nas actuais Recomendações da Sociedade Europeia de HTA ^(8,9), podendo ser utilizada logo de início nos hipertensos em risco CV elevado ou muito elevado ^(8,9). Isto, porque nos doentes em risco CV elevado ou muito elevado não só o nível alvo da PA é mais exigente (<130/80 mmHg, mas não <125 (120)/75(70) mmHg) ^(1,2,8,9) como se torna mandatário conseguir obter mais precocemente um controlo eficaz da PA, para diminuir o risco aumentado de eventos CV a curto prazo e conseguir uma maior redução da incidência destes a longo prazo ^(1,2). Ainda relativamente à terapêutica de combinação, as Recomendações da Sociedade Europeia de HTA ^(8,9) preconizam a utilização de uma combinação de dois antihipertensivos de classes diferentes com mecanismos de acção diferentes e complementares, que minimizem os seus efeitos secundários individuais e sejam sinérgicos a nível da redução da PA. De acordo com o Prof. Asmar, as duas principais combinações que correspon-



Prof. Dr. Roland Asmar

dem a esse desiderato são a de um ARA II com um diurético tiazídico ou de um ARA II com um bloqueador dos canais do cálcio de longa duração de acção ^(1,2,9).

A combinação de um ARA II (e, como salientou o prelector, o ARA II com indicações mais alargadas actualmente disponível é o telmisartan) com um diurético tiazídico (HCTZ) em baixas dose ou um bloqueador dos canais do cálcio dihidropiridínico de longa duração de acção (como a nifedipina GITS) constituem, de acordo com as Recomendações da Sociedade Europeia de HTA combinações preferenciais, racionais, eficazes e recomendáveis para uso prioritário ⁽⁹⁾.

Comentário à prelecção do Prof. Dr. R. Asmar

Numa muito recente revisão de Tocci e Volpe ⁽¹⁰⁾, a combinação livre de um ARA II (como o telmisartan) com um bloqueador dos canais do cálcio dihidropiridínico de longa duração de acção não genérico (como a Nifedipina GITS) é considerada vantajosa, não só em termos de redução e controlo da PA, mas também de protecção dos órgãos alvo e redução dos eventos CV *major* ⁽¹⁰⁾. Nessa revisão, Tocci e Volpe ⁽¹⁰⁾ discutem também as vantagens e desvantagens comparativas das combinações livres e fixas (como a do telmisartan com o diurético HCTZ) e concluem que é tão defensável começar por utilizar uma combinação livre como uma combinação fixa ⁽¹⁰⁾ e isto, porque: as evidências disponíveis relativas à terapêutica de combinação foram obtidas com combinações livres e não com combinações fixas; não existem estudos de comparação directa entre combinações livres e combinações fixas; uma meta-análise recente de estudos clínicos, aleatorizados e não aleatorizados, não demonstrou maior adesão à terapêutica com as combinações fixas; as combinações fixas, em toma única diária, poderão não garantir eficácia antihipertensiva durante as 24 horas, comparativamente às combinações livres (como a do telmisartan com a nifedipina GITS), em que um fármaco poderá ser administrado logo de manhã e outro à noite (tirando partido das vantagens cronoterapêuticas); as

combinações fixas disponíveis de um ARA II com um bloqueador dos canais do cálcio dihidropiridínico de longa duração de acção utilizam geralmente um genérico da amlodipina o que, devido ao largo intervalo de bioequivalência dos genéricos pode resultar em menor eficácia antihipertensiva ⁽¹⁰⁾. Todavia, salientam que a escolha entre utilizar uma combinação livre ou uma combinação fixa (caso em que será preferível uma combinação fixa baseada no telmisartan, por exemplo, com a HCTZ) deverá ser sempre do clínico, em função das características do doente individual ⁽¹⁰⁾. O telmisartan e a nifedipina GITS têm não só mecanismos de acção diferentes e complementares, que minimizam os seus efeitos secundários individuais, e sinergismo a nível da redução da PA, como também propriedades vasculoprotectoras específicas (não decorrentes da redução da PA), de que poderá resultar numa maior redução dos eventos CV, quer a curto quer a longo prazo. Os resultados do estudo TALENT ⁽¹¹⁾ demonstraram que, nos doentes hipertensos em risco CV elevado (devido à presença concomitante de lesões de órgão alvo subclínicas (hipertrofia ventricular esquerda, síndrome metabólica ou diabetes tipo 2), com a combinação livre Telmisartan + Nifedipina GITS, comparativamente à monoterapia, é possível cumprir o objectivo de obter mais precocemente um controlo eficaz da PA, para otimizar a protecção CV: a PA medida no consultório foi controlada em apenas 2 semanas e a PA ambulatoria nas 24 horas (MAPA) em 2 meses. Para além disso, também aos 2 meses, e *versus* monoterapia, a combinação associou-se a uma significativamente menor variabilidade da PA nas 24 horas e a um significativamente maior controlo da PA nas 24 horas, fundamentais para conseguir a regressão das lesões de órgão alvo e prevenir a ocorrência e recorrência de eventos CV e renais ⁽¹⁰⁾. Em conclusão, de acordo com as Recomendações da Sociedade Europeia de HTA ^(8,9) e de reconhecidos especialistas ^(1,2,10), a terapêutica de combinação livre com telmisartan e nifedipina GITS ou a terapêutica de combinação fixa com o telmisartan e a HCTZ constituem actualmente estratégias antihipertensivas optimizadas nos doentes em risco CV elevado ou muito elevado. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Stand Alone Bayer HealthCare Symposium "Novel Perspectives and Insights into Hypertension Treatment" (Warsaw, Poland, 2 April 2011).
2. Mini Satellite Symposium "How to Prevent Cardiovascular Disease in Hypertensive Patients". ESC Congress 2011 (Villepinde, Paris, France, 29 August 2011, 12. 45-13.30, Room Bern, Zone E).
3. Ceriello A, Piconi L, Esposito K, Giugliano D. Telmisartan Shows an Equivalent Effect of Vitamin C in Further Improving Endothelial Dysfunction After Glycemia Normalization in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1604-1698.
4. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007 Jan 20; 369(9557): 201-7.
5. Shimabukuro M, Tanaka H, Shimabukuro T. Effects of telmisartan on fat distribution in individuals with the metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2007 Apr; 25(4): 841-8.
6. Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M, Mogoanta L, Vancica L. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2009 Feb 28; 15(8): 942-54.
7. de Luis DA, Conde R, González-Sagrado M, Aller R, Izaola O, Dueñas A, Pérez Castrillón JL, Romero E. Effects of telmisartan vs olmesartan on metabolic parameters, insulin resistance and adipocytokines in hypertensive obese patients. *Nutr Hosp*. 2010 Mar-Apr; 25(2): 275-9.
8. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 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*. 2007; 25: 1105-87.
9. Mancia G, et al. Reappraisal of European Guidelines on Hypertension Management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009; 27. DOI:10.1097/HJH. 0b013e32833346d.
10. Tocci G, Volpe M. Modern Clinical Management of Arterial Hypertension. Fixed or Free Combination Therapies? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2011; 18 Suppl 1: 3-11.
11. Mancia G, Parati G, Bilo G, Ruilope L, on behalf of the TALENT Investigators. Early Blood Pressure Control by the Nifedipine GITS/Telmisartan Combination. Hot Line Session 1 (June 19/2010 – 12h45min). 20th European Meeting on Hypertension, Oslo, Norway, June 19/2010 - 12h 45min (Presentation and Abstract).