Rev Bras Hipertens vol. 23(1):2-7, 2016.

# Análise crítica dos Estudos ACCORD *versus* SPRINT – Resultados e metas pressóricas

*Critical analysis of ACCORD versus SPRINT trials – Results and blood pressure targets*

*Andrea Pio de Abreu[1], Giovanio Vieira da Silva[1], Luciano Ferreira Drager[1,2]*

**RESUMO**

A meta ideal para controle da pressão arterial tem sido amplamente discutida ao longo de décadas, sendo objetivo principal de diversos estudos. Se por um lado há os trabalhos que reforçam a importância de um controle mais rigoroso da pressão arterial para diminuir desfechos cerebrais ou cardiovasculares, de outro, aqueles que não demonstraram isso advogam a já tradicional meta da pressão arterial sistólica (PAS), inferior a 140 mmHg. Tal controvérsia pode ser explicada pelo grupo de pacientes estudados, pelo maior ou menor poder estatístico do estudo, e pelos desfechos definidos como primários. Dentre esses estudos, especificamente nos pacientes com alto risco cardiovascular, destacam-se o ACCORD BP realizado somente com diabéticos e o SPRINT, realizado com pacientes de alto risco, porém sem diabetes e acidente vascular cerebral (AVC) prévio. Ambos foram ensaios clínicos randomizados e controlados, que compararam desfechos cardiovasculares ocorridos em grupos com controle intensivo da pressão arterial (PAS < 120 mmHg) *versus* controle padrão (PAS < 140 mmHg). Enquanto o estudo ACCORD BP não mostrou benefício frente ao controle intensivo, exceto pelo desfecho cerebral (um desfecho secundário), o SPRINT mostrou eventos significativamente menores nesse grupo, sendo inclusive interrompido precocemente. Além do delineamento, ambos os estudos são similares por se tratarem de pacientes de alto risco. Ao mesmo tempo, são diferentes pela exclusão de pacientes com AVC prévio e diabetes no SPRINT, enquanto pela não inclusão da insuficiência cardíaca nos desfechos primários do ACCORD BP. O objetivo desta presente revisão é justamente destacarmos esses pontos que, embora inicialmente controversos, nos permitirá concluir que metas distintas são necessárias para grupos populacionais distintos.

**PALAVRAS-CHAVE**

Estudos clínicos como assunto; hipertensão arterial; metas; doenças cardiovasculares.

**ABSTRACT**

The ideal target for blood pressure has been widely discussed for decades in several studies. If on one hand there are observational studies that reinforce the importance of a more rigorous blood pressure control to decrease cerebrovascular and cardiovascular outcomes, on the other hand, those investigations which have not shown these findings reinforce the already traditional systolic blood pressure (SBP) target of less than 140 mmHg. This controversy can be explained by differences in the characteristics of patients included in the studies, the statistical power of the studies and differences in primary outcomes. Among these studies, particularly in patients with high cardiovascular risk, we highlight ACCORD BP, performed only in diabetic patients, and the SPRINT trial, carried out in high-risk patients without diabetes and no previous stroke. Both were randomized controlled trials that compared cardiovascular outcomes in patients with intensive blood pressure control (SBP < 120 mmHg) *versus* standard blood pressure control (SBP < 140 mmHg). While the ACCORD BP study showed no benefit in intensive blood pressure control, except by stroke outcome (a secondary outcome), the SPRINT showed significantly lower events in patients randomized to intensive blood pressure control. In relation to the design, both studies are similar because they included high-risk patients. At the same time, they are different by excluding patients with previous stroke and diabetes in the SPRINT Trial, while the ACCORD BP did not include heart failure in the primary outcomes. The aim of this review is to discuss these important issues. Although controversial, both studies allow us to conclude that different goals are needed for different population subgroups.

**KEYWORDS**

Clinical studies as topic; hypertension; goals; cardiovascular diseases.

Recebido: 22/03/2016. Aceito: 27/03/2016.

[1]Unidade de Hipertensão, Serviço de Nefrologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.
[2]Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração, HCFMUSP – São Paulo (SP), Brasil.
Correspondência para: Luciano Ferreira Drager – Unidade de Hipertensão, Serviço de Nefrologia, HCFMUSP – Av. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – CEP: 05403-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: luciano.drager@hc.fm.usp.br
Conflito de interesses: nada a declarar.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é o fator de risco cardiovascular mais comum no Brasil e no mundo. No entanto, para uma condição tão prevalente, a meta ideal para controle pressórico permanece controversa. Estudos observacionais demonstraram um aumento contínuo e linear do risco cardiovascular associado ao aumento da pressão arterial sistólica a partir de 115 mmHg.[1]Ao mesmo tempo,ensaios clínicos na população geral não comprovaram que o controle rigoroso da pressão arterial traga benefícios.[2-4]

Não há evidências suficientes para estabelecer um alvo para a pressão sistólica e diastólica nos indivíduos com idade inferior a 60 anos. Dessa forma, o alvo de 140/90 mmHg recomendado pela maior parte das diretrizes encontra-se baseado na opinião de especialistas.[5,6,7]Já para os indivíduos idosos, a maior parte das diretrizes também estabelecem o alvo de 140/90 mmHg, com exceção das diretrizes egípcia e americana, que estabelecem a meta de 150/90 mmHg.[5,7,8]

Mais recentemente, importantes estudos randomizados surgiram no intuito de se avaliar qual a meta pressórica para subgrupos de mais alto risco, incluindo aqui os pacientes com *diabetes mellitus*. Esta revisão tem por objetivo fazer uma avaliação crítica a dois desses estudos, incluindo o ACCORD BP e o recém-publicado estudo SPRINT.

## ESTUDO ACCORD BP

Para estudar se o controle rigoroso da pressão arterial seria benéfico especificamente para pacientes diabéticos tipo 2, foi realizado o estudo ACCORD BP (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure*), um braço do estudo ACCORD, que incluiu 10.251 adultos portadores de diabetes tipo 2 em 77 hospitais no Canadá e nos Estados Unidos. No ACCORD BP, 4.733 pacientes foram randomizados para controle pressórico estrito, cuja meta da pressão arterial sistólica foi menor que 120 mmHg (n = 2362) ou para controle padrão, com meta < 140 mmHg (n = 2371). Foram excluídos do estudo pacientes renais crônicos com creatinina superior a 1,5 mg/dL.[9]

Nesse estudo, cujo seguimento foi de 4,7 anos, a idade média dos pacientes foi de 62 anos, sendo composto por 48% de mulheres, e quase 34% apresentavam doença cardiovascular de base, o que reflete fundamentalmente o maior risco cardiovascular desses pacientes. Após seguimento de 1 ano, a média da pressão arterial sistólica do grupo intensivo foi de 119 mmHg, comparada a 134 mmHg no grupo padrão (Tabela 1).

Não houve diferença significativa na taxa anual de desfechos combinados, que incluiu mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou AVC, sendo de 1,9% no grupo de controle intensivo *versus* 2,1% no grupo padrão (p = 0,20). Da mesma forma, não houve diferença na mortalidade por todas as causas, sendo de 1,3% *versus* 0,5% (p = 0,25), respectivamente, para o grupo intensivo e para o grupo de controle padrão. Apenas a taxa de AVC (um desfecho secundário do estudo) foi levemente menor, mas significante, no grupo de controle intensivo (0,3% *versus* 0,5%). Nesse caso, faz-se necessário ressaltar que seria necessário tratar 89 pacientes com controle pressórico intensivo por 5 anos para a prevenção de 1 evento cerebrovascular (Tabela 2).

Os eventos adversos relacionados à queda da pressão arterial — tais como hipotensão, bradicardia sintomática e síncope — foram maiores no grupo de controle intensivo. A hipocalemia também foi significativamente maior nesse grupo, quando comparado ao de controle padrão. A elevação da creatinina basal foi significativa, sendo de 12,9% no grupo intensivo *versus* 8,4% no padrão (p < 0,001). Ao mesmo tempo, foi observada uma tendência de menor proteinúria no seguimento no grupo de controle intensivo comparado ao grupo padrão (p = 0,09).

**Tabela 1.** Características de base dos participantes dos estudos.

| | ACCORD BP[9] | SPRINT[10] |
|---|---|---|
| Número de participantes | 4.733 | 9.361 |
| Critérios principais de inclusão | Diabetes tipo 2<br>PAS 130 – 180 mmHg<br>Idade entre 41 anos e 79 anos | PAS 130 – 180 mmHg |
| Critérios principais de exclusão | Creatininasérica > 1,5 mg/dL | AVC, diabetes |
| Seguimento (anos) | 4,7 | 3,26 |
| Idade (anos) | 62,2 | 67,9 |
| Sexo feminino (%) | 47,7 | 36,6 |
| Afrodescendentes (%) | 24,1 | 29,9 |
| Doença cardiovascular de base (%) | 33,7 | 20,1 |
| Média da PAS atingida (mmHg)<br>(grupo de controle intensivo *versus* grupo de controle padrão) | 119,3 *versus* 133,5 | 121,5 *versus* 134,6 |
| Média da PAD atingida (mmHg)<br>(grupo de controle intensivo *versus* grupo de controle padrão) | 64,4 *versus* 70,5 | 68,7 *versus* 76,3 |

AVC: acidente vascular cerebral; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Portanto, o que se pôde concluir do estudo ACCORD BP é que nos pacientes diabéticos tipo 2 a meta de controle pressórico intensivo (pressão sistólica < 120 mmHg) não é benéfica na redução de desfechos compostos cardiovasculares, quando comparada à meta padrão (pressão sistólica < 140 mmHg). Além de não ser benéfica, trouxe implicações nas taxas de eventos adversos, como hipocalemia e piora da função renal, no grupo de controle intensivo. Apenas destaca-se como exceção a redução na taxa de AVC, que foi pequena, mas significante.

## ESTUDO SPRINT

O SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) foi um estudo controlado, randomizado e aberto, patrocinado pelo *National Institutes of Health* nos Estados Unidos, que também avaliou o benefício do controle rigoroso da pressão arterial em pacientes com elevado risco cardiovascular. Incluiu 9.361 adultos hipertensos com idade média de 68 anos, e que possuíam pelo menos um dos seguintes fatores de riscos adicionais para doença cardiovascular:

- doença cardiovascular clínica ou subclínica (exceto AVC);
- idade igual ou maior que 75 anos (ressaltando que foram incluídos no estudo somente indivíduos com 50 anos de idade ou mais);
- doença renal crônica (DRC) definida como ritmo de filtração glomerular (RFG) estimada entre 20 e 60 mL/min/1,73 $m^2$ calculada pela equação MDRD; ou
- escore de risco de Framingham maior ou igual a 15%.[10]

Os critérios de exclusão foram: diabetes (em função dos resultados do ACCORD BP), DRC com RFG estimada menor que 20 mL/min /1,73 $m^2$, doença renal policística, proteinúria superior a 1 grama/dia e antecedente de AVC. A exclusão de pacientes com AVC prévio deveu-se aos resultados obtidos no estudo SPS3 (*The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes*), que não demonstrou nesse grupo de pacientes um benefício do controle rigoroso da pressão arterial (sistólica < 130 mmHg) quanto ao risco global de novo AVC, quando comparado ao controle menos rigoroso (sistólica < 150 mmHg). Foi demonstrado, no entanto, redução do risco de hemorragia intracraniana no grupo com controle rigoroso.[11]

No SPRINT, pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: (1) tratamento intensivo, visando uma pressão arterial sistólica inferior a 120 mmHg, ou (2) tratamento padrão, visando uma pressão arterial sistólica inferior a 140 mmHg. Para que a meta pressórica de cada grupo fosse alcançada, os medicamentos anti-hipertensivos de base foram ajustados a partir da randomização. Mudanças no estilo de vida também foram incentivadas em ambos os grupos, não havendo restrição sobre uso de qualquer medicação anti-hipertensiva, cuja escolha ficava a critério de seu médico.

Em relação ao evento composto primário no SPRINT, foram avaliados infarto agudo do miocárdio e outras síndromes coronárias agudas, AVC, insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular. Os desfechos secundários individuais incluíram os componentes do desfecho primário composto, todas as causas de mortalidade e a composição do resultado primário com todas as causas de mortalidade.

Os desfechos renais foram definidos como duplicação da relação albumina/creatinina — inferior a 10 mg/g para maior que 10 mg/g —, diminuição de 50% do RFG ou evolução para doença renal terminal necessitando de terapia renal substitutiva — naqueles com doença renal crônica de base — ou diminuição de 30% no RFG — naqueles sem doença renal crônica de base.[12]Faz-se necessário ressaltar que o SPRINT não foi um estudo desenhado para avaliar progressão de doença renal crônica. Foi um estudo de hipertensão que examinou desfechos cardiovasculares em uma coorte que incluiu pacientes com doença renal crônica, por se consistir num grupo com maior risco cardiovascular.

A idade média dos 9.361 participantes foi de 67,9 anos, sendo composto por 35,6% de mulheres e 20,1% tinham doença cardiovascular de base. A média do RFG estimado foi de 71,7 mL/min/1,73 $m^2$. Após seguimento de 1 ano, a média da pressão arterial sistólica no grupo de controle pressórico intensivo foi de 121,5 comparada a 134,6 mm Hg no grupo padrão (Tabela 1).

Quanto aos resultados relacionados aos desfechos, o SPRINT foi interrompido precocemente após um seguimento médio de 3,26 anos, tendo sido inicialmente desenhado para um seguimento médio de 5 anos. Tal encerramento foi necessário devido à taxa significativamente inferior de desfecho primário composto no grupo de tratamento intensivo, comparado com o grupo de tratamento padrão. Todas as causas de mortalidade também foram significativamente menores no grupo de tratamento intensivo (Tabela 2). Porém, taxas de eventos adversos graves como hipotensão, síncope, alterações eletrolíticas e insuficiência renal aguda ou terminal foram maiores no grupo de tratamento intensivo.

**Tabela 2.** Comparação dos resultados dos desfechos primários e secundários nos grupos de controle intensivo e de controle padrão.

| | ACCORD BP[9] | SPRINT[10] |
|---|---|---|
| Desfechos primários (% ao ano) | 1,87 *versus* 2,09 | 1,65 *versus* 2,19* |
| Desfechos secundários (% ao ano) | | |
| Infarto agudo do miocárdio | 1,13 *versus* 1,28 | 0,65 *versus* 0,78 |
| AVC | 0,32 *versus* 0,53* | 0,41 *versus* 0,47 |
| Mortalidade cardiovascular | 0,52 *versus* 0,49 | 0,25 *versus* 0,43* |
| Insuficiência cardíaca | 0,73 *versus* 0,78 | 0,41 *versus* 0,67* |
| Mortalidade por todas as causas | 1,28 *versus* 1,19 | 1,03 *versus* 1,40* |

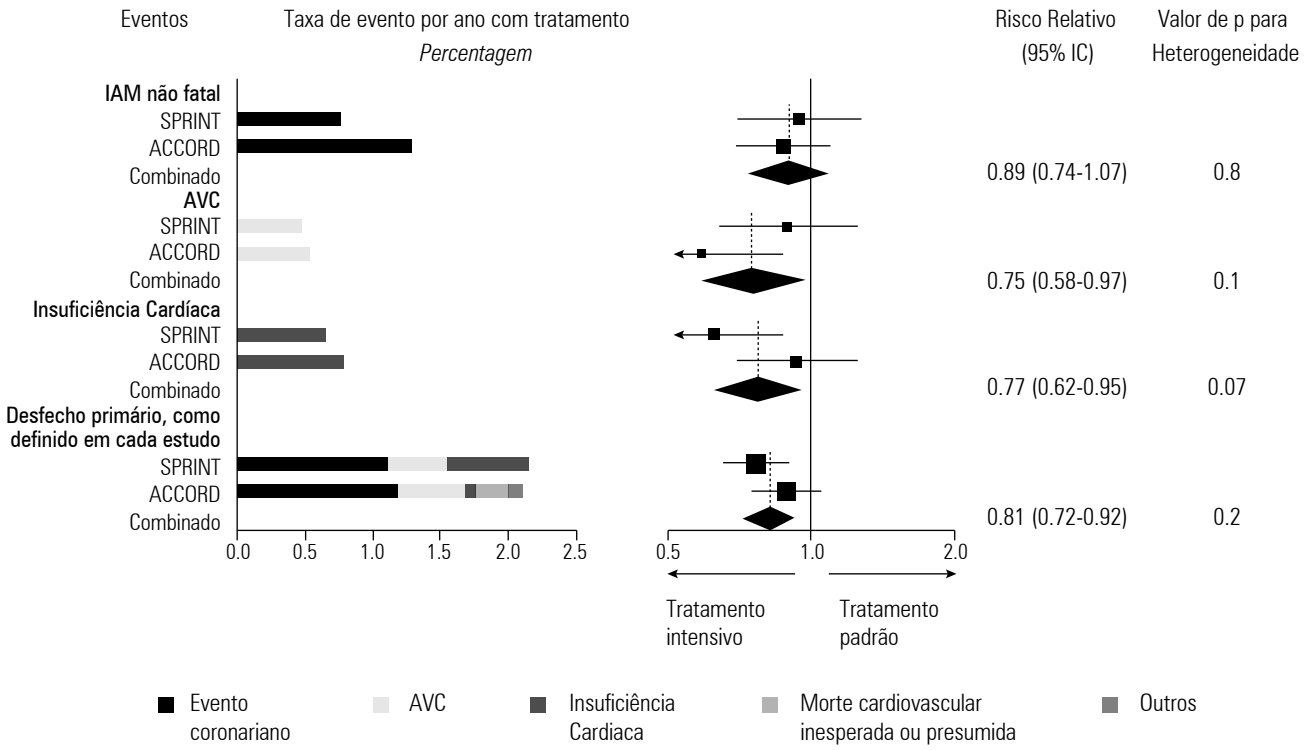
AVC: acidente vascular cerebral; *valor p < 0,05.

Assim, a conclusão do estudo SPRINT foi que, entre os pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares, mas sem diabetes ou AVC prévio, o controle intensivo da pressão arterial sistólica (em torno de 120 mmHg) em comparação ao controle padrão (< 140 mmHg) resultou em menores taxas de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, mortalidade por qualquer causa, embora maiores taxas de eventos adversos.

## COMPARAÇÃO ACCORD BP *VERSUS* SPRINT

Diante do exposto, observamos que, embora os estudos ACCORD BP e SPRINT tenham sido relativamente similares em seu delineamento e nas metas pressóricas definidas nos grupos de controle intensivo e padrão, os resultados nos desfechos primários foram distintos. As Tabelas 1 e 2 resumem, respectivamente, as características de base dos pacientes e os resultados dos desfechos entre os estudos.

Vários especialistas têm considerado que o ACCORD BP teve menor poder estatístico para detectar diferenças significativas nos desfechos, embora tenha sido um grupo de pacientes considerados de alto risco para desfechos.[13]Além disso, neste estudo o desfecho composto primário não incluiu insuficiência cardíaca, condição particularmente sensível à redução da pressão arterial. Outra questão importante é que o ACCORD foi um estudo envolvendo comparações simultâneas de controle glicêmico intensivo *versus* padrão (estudo fatorial), o que pode ter impactado nos efeitos pressóricos.[14] Uma análise *post hoc* do ACCORD BP mostrou que houve uma diminuição significativa de desfecho primário em 26% no grupo com controle pressórico intensivo e controle glicêmico padrão, quando comparado ao grupo com controle pressórico padrão e controle glicêmico intensivo.[15] Ao mesmo tempo, uma análise combinada com os dados de ambos os estudos indicou que os efeitos nos desfechos cardiovasculares individuais foram geralmente consistentes, sem diferenças significativas na heterogeneidade (Figura 1).[16] Essa heterogeneidade, ou seja, a variabilidade ou diferença entre os estudos em relação à estimativa de efeitos, é fundamental para avaliar o grau de confiança dos resultados em situações de decisões incertas ou suposições sobre os dados e os resultados usados. Portanto, o que podemos observar é que, considerando os dois estudos juntos, há um benefício maior do controle intensivo da pressão arterial nos pacientes de alto risco cardiovascular. Porém, como o SPRINT não avaliou pacientes diabéticos, torna-se difícil estendermos o controle rigoroso a eles, tendo em vista que o ACCORD foi desenhado especificamente para esse grupo.




Fonte: Perkovic V, 2015.

**Figura 1.** Dados combinados dos desfechos nos estudos SPRINT e ACCORD.

Um fator que é importante considerarmos na prática clínica é que a busca pela meta pressórica mais baixa implica em maior risco de eventos adversos. Isso foi demonstrado tanto no estudo ACCORD BP quanto no SPRINT (Tabela 3), fazendo com que a conduta medicamentosa seja sempre individualizada nos pacientes, conforme sua tolerância. Sobretudo, consideramos que seja prudente traçar um objetivo mais conservador nos pacientes idosos, que são frágeis e possuem risco para quedas.

É importante também considerarmos que, para uma meta mais rígida da pressão arterial sistólica, é provável que seja necessário o aumento de classes e doses de medicamentos anti-hipertensivos, implicando em mais efeitos colaterais e numa maior probabilidade de não adesão à terapia combinada. O número médio de medicações foi naturalmente maior no grupo de controle intensivo do que no de controle padrão, tanto no estudo ACCORD BP (3,4 *versus* 2,1 comprimidos), quanto no SPRINT (2,8 *versus* 1,8 comprimidos). Portanto, embora os resultados consistentes do SPRINT apoiem o conceito de que "menor é melhor", os benefícios e riscos do controle intensivo devem ser equilibrados na prática clínica. A Tabela 4 mostra o número necessário para tratar e o número necessário para causar danos no SPRINT.[14]

**Tabela 3.** Confronto de resultados dos eventos adversos nos grupos de controle intensivo e de controle padrão.

| Eventos adversos | ACCORD BP[9] | SPRINT[10] |
|---|---|---|
| Hipotensão (%) | 0,7 *versus* 0,04* | 3,4 *versus* 2,0* |
| Síncope (%) | 0,5 *versus* 0,21* | 3,5 *versus* 2,4* |
| Hipocalemia (%) | 2,1 *versus* 1,1* | 2,4 *versus* 1,6* |

*valor $p < 0,05$.

**Tabela 4.** Benefícios *versus* danos do controle intensivo da pressão arterial sistólica no SPRINT.

| Desfecho | SPRINT | |
|---|---|---|
| | Benefícios | |
| | Redução absoluta de risco | Número necessário para tratar |
| Desfecho primário | -1,6% | 61 |
| Insuficiência cardíaca | -0,8% | 125 |
| Mortalidade cardiovascular | -0,6% | 127 |
| Mortalidade por todas as causas | -1,2% | 83 |
| | Danos | |
| | Aumento absoluto do risco | Número necessário para causar danos |
| Hipotensão | +1,0% | 100 |
| Síncope | +0,6% | 167 |
| Alterações eletrolíticas | +0,8% | 125 |
| Insuficiência renal aguda | +1,6% | 62 |

Fonte: Thoma G, 2016.

Finalmente, em relação à meta pressórica ideal para os pacientes renais crônicos, é importante reforçarmos que, além de não terem sido estudos desenhados para avaliar a progressão da Doença Renal Crônica, o ACCORD-BP excluiu pacientes com creatinina superior a 1,5 mg/dL e o SPRINT excluiu pacientes com nefropatia diabética e altos graus de proteinúria. Portanto, não podemos responder com esses estudos qual a meta ideal para esse grupo. Nesse sentido, ficamos ainda com as respostas obtidas pelos estudos MDRD e AASK, que não sustentaram controle intensivo em renais crônicos[17,18]

## CONCLUSÃO

O que podemos tirar como maior conclusão desta revisão é que o estudo SPRINT veio reforçar ainda mais o conceito de que devem existir metas pressóricas distintas para grupos populacionais também distintos. Para pacientes de alto risco cardiovascular devemos objetivar um controle mais rigoroso. Pelo fato de a média da pressão arterial do estudo SPRINT no grupo randomizado para o tratamento intensivo ter ficado um pouco acima de 120 mmHg, uma meta razoável para pacientes de alto risco parece ser a de pressão sistólica $< 130$mmHg. Essa cifra talvez possa ser aplicada também aos pacientes diabéticos em virtude dos problemas metodológicos do estudo ACCORD BP e as análises favoráveis ao controle intensivo no que diz respeito ao AVC. Para pacientes idosos ($\geq 80$ anos), uma sistólica superior ao controle padrão, porém inferior a 150 mmHg como sugerido pelo estudo HYVET.[19] Como crítica tanto ao ACCORD-BP quanto ao SPRINT — comum também a diversos estudos — está o foco limitado somente na pressão arterial sistólica, o que compromete muito o entendimento de qual seria a melhor meta para a pressão arterial diastólica nesses pacientes de mais alto risco.

## REFERÊNCIAS

1. 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(9349):1903-13.
2. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). Hypertens Res. 2008;31(12):2115-27.
3. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet. 1997;350(9080):757-64.
4. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991;265(24):3255-64.
5. James PA, Oparil S, Carter BL, 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.
6. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Hypertens. 2014;32(1):3-15.

7. Alhawassi TM, Krass I, Pont LG. Hypertension in older persons: A systematic review of national and international treatment guidelines. J Clin Hypertens (Greenwich). 2015;17(6):486-92.
8. Egyptian Hypertension Society. Egyptian Hypertension Guidelines 2014. [cited 2015 February 3]. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110260814000349
9. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362(17):1575-85.
10. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015; 373(22):2103-16.
11. SPS3 Study Group; Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. Lancet. 2013;382(9891):507-15.
12. Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, et al; SPRINT Study Research Group. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). Clin Trials. 2014;11(5):532-46.
13. Mancia G. Effects of intensive blood pressure control in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Circulation. 2010;122(8):847-9.
14. Thoma G, Nally JV, Pohl MA. Interpreting SPRINT: How low should you go? Cleve Clin J Med. 2016;83(3):187-95.
15. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, 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.
16. Perkovic V, Rodgers A. Redefining blood-pressure targets – SPRINT starts the marathon. N Engl J Med. 2015;373(22):2175-8.
17. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pessure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease study. Ann Intern Med. 1995;123(10):754-62.
18. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al; African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285(21):2719-28.
19. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358(18):1887-98.