

10

Pontos Chave

RAMIPRIL

Prof. Dr. David P. Brasil

CRM/MG: 17.709 RQE nº 17.773

- Professor da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG). Cardiologista Investigador Principal do Centro de Investigação Clínica (CIC) do Hospital Universitário Ciências Médicas (HUCM), Belo Horizonte, MG.
- Professor das Disciplinas de Internato de Clínica Médica, Terapêuticas II e Epidemiologia & Bioestatística do Departamento de Medicina (DME) | Faculdade de Ciências da Saúde (DSA) | Medicina da Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras, MG.

10

Pontos Chave
RAMIPRIL

Pontos chave

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

Conclusões

Referências

Anúncio

1 ● Ramipril e as Bases Fisiopatológicas dos iECAs na Modulação dos Sistemas Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) e Caliceína-Cinina (SCC)

A hipertensão arterial, vista por uma ótica fisiopatológica, pode ser caracterizada como o desequilíbrio entre duas vias de sinalização de peptídeos vasoativos que desempenham capital importância na regulação da pressão arterial: o sistema renina-angiotensina (SRA) e o sistema caliceína-cinina (SCC).¹ Tais vias de sinalização têm como efetores de destaque a angiotensina II (Ang II), com sua potente ação vasoconstritora, e a bradicinina (BRC), com substancial efeito vasodilatador. De modo a contrabalançar o equilíbrio da pressão arterial (PA), a Ang II eleva a PA, atuando na homeostase de sódio e água e na regulação neuro-humoral, ao passo que a BRC atua como vasodilatador endógeno, regulando o fluxo sanguíneo e a oxigenação tissular. O SCC é a mais ativa e eficiente maquinaria endógena a atuar na iniciação e na manutenção da vasodilatação. As cininas vasoativas agem como vasodilatadores liberados localmente na superfície endotelial e podem promover as sínteses da prostaciclina (PGI₂), do óxido nítrico (NO) e do fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF).¹

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECAs) têm efeito dose-dependente na preservação da bradicinina. Ao que parece, os iECAs podem ser inibidores da degradação da bradicinina mais efetivos do que da inibição da produção da Ang II. Caso confirmada, tal premissa suportaria a hipótese de que a inibição de benefícios cardioprotetores do iECA poderiam ser, predominantemente, devidos à sinalização aumentada da BRC do que pela sinalização reduzida da Ang II, mormente no que tange às doses mais elevadas desses fármacos. Em suma, a Ang II tem efeitos vasoconstritor, estimulante do estresse oxidativo e da inflamação, pró-trombótico e pró-fibrótico, ao passo que a bradicinina tem ações vasodilatadora, anti-inflamatória e antioxidante. Os iECAs atuam nas duas vias de sinalização, preservando a BRC em níveis plasmático e tecidual, enquanto reduzem o efeito vasoconstritor da Ang II.²

2. Aspectos Farmacológicos do Fármaco Ramipril na Prática Clínica

O ramipril é um fármaco inibidor da ECA de amplo uso na prática clínica diária. A tomada de dose única diária contribui, em última instância, para a boa adesão ao tratamento continuado com o fármaco.³ No tratamento da hipertensão arterial, recomenda-se utilizar o ramipril nas doses de 2,5 mg/dia, 5 mg/dia ou 10 mg/dia, de acordo com a resposta pressórica de cada paciente. A posologia pode ser ajustada a cada 4 semanas, visando ao atingimento da meta pressórica preconizada. Em vez de se titular a dose do ramipril até 10 mg/dia, pode-se, alternativamente, considerar a administração combinada com um diurético tiazídico ou com um bloqueador de canal de cálcio diidropiridínico. Em pacientes idosos e com função renal alterada deve ser considerada uma dose diária inicial reduzida.⁴

Os iECAs e outros bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) são contraindicados na gravidez, pelo risco de complicações fetais. Em função desse risco potencial, seu uso deve ser cauteloso e cuidadosamente acompanhado em mulheres em idade fértil. É contraindicada a combinação de iECA com outros fármacos inibidores do SRAA devido à piora em desfechos renais. A exceção é a espironolactona. Há risco de hiperpotassemia em pacientes com função renal alterada.⁵ No robusto ensaio clínico HOPE, a ocorrência de tontura foi próxima em ambos os grupos (1,9% no ramipril e 1,5% no placebo) e mais pacientes interromperam o tratamento no grupo placebo (3,9%) do que no ramipril (2,3%) devido ao não controle da hipertensão.⁶

3

● Ramipril na Hipertensão Arterial

As atuais diretrizes sobre o manejo da hipertensão arterial mencionam os antagonistas do SRAA e sua eficácia e segurança no controle da hipertensão. Os iECAs, incluindo o ramipril, são recomendados na hipertensão arterial associada a uma plêiade de comorbidades, dentre as quais o alto risco cardiovascular, a doença arterial coronária (DAC), o pós-IAM (infarto agudo do miocárdio), o diabetes, a hipertrofia e a disfunção ventricular esquerda, a insuficiência cardíaca, bem como na doença renal crônica (prevenindo evolução futura para a doença renal estágio terminal - diálise).^{5,7-9}

4

Ramipril nos Pacientes de Alto Risco Cardiovascular

O estudo clínico randômico, controlado, fatorial 2x2, HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation*) investigou a eficácia dos tratamentos com o ramipril e vitamina E em 9.541 pacientes de alto risco de eventos cardiovasculares (CV) sem fração de ejeção reduzida ou insuficiência cardíaca. Foram incluídos indivíduos ≥ 55 anos com histórico de DAC, AVC, doença arterial periférica (DAP) de membro inferior ou diabetes associado a pelo menos um fator de risco CV adicional (hipertensão, dislipidemia, tabagismo ou albuminúria). Os participantes foram randomizados para os grupos paralelos ramipril 10 mg/dia ($n = 4.645$), ramipril 2,5 mg/dia ($n = 244$) e placebo ($n = 4.652$), sendo acompanhados por quase 5 anos. O estudo comprovou a eficácia do ramipril em reduzir os desfechos clínicos incapacitantes na população de alto risco CV. O ensaio clínico demonstrou que, para cada 1.000 pacientes tratados com ramipril por 4 anos, previnem-se cerca de 150 eventos CV.⁶

O acompanhamento dos pacientes do HOPE, após o término do estudo, continuou evidenciando benefícios a favor do grupo ramipril. Tal fase pós-ensaio, designada HOPE-TOO (*HOPE - The Ongoing Outcomes*), manteve a avaliação de 4.528 pacientes (dos originais 9.541) por 2,6 anos adicionais. Os indivíduos alocados no grupo ramipril tiveram reduções adicionais de risco relativo de 19% de IAM (intervalo de confiança [IC] de 95% entre 0,65 e 1,01), de 16% da necessidade de revascularização (IC de 95% entre 0,70 e 0,99) e 34% em novos diagnósticos de diabetes (IC de 95% entre 0,46 e 0,95). Os benefícios auferidos com o ramipril perduraram em longo prazo, a despeito do elevado perfil de risco dos pacientes ou da coexistência de outras medicações auxiliares.¹⁰

5. ● Ramipril no Paciente com Doença Arterial Coronária (DAC)

O histórico de DAC estava presente em 79,5% ($n = 3.691$) dos pacientes do grupo ramipril e 81,4% ($n = 3.786$) daqueles alocados para o placebo no estudo HOPE. Esses números não somente corroboram o elevado perfil de risco CV dos pacientes do HOPE, bem como destacam a redução de risco pelo uso do iECA. No HOPE, o ramipril reduziu o risco relativo do combinado primário de desfechos (IAM, AVC ou morte CV) em 22% (risco relativo de 0,78; $p < 0,001$). Além disso, o ramipril diminuiu a taxa de mortalidade CV em 26% ($p < 0,001$), reduziu a incidência de IAM em 20% ($p < 0,001$), diminuiu a ocorrência de insuficiência cardíaca em 23% ($p < 0,001$), reduziu o risco de AVC em 32% ($p < 0,001$), baixou a mortalidade total em 16% ($p = 0,005$), reduziu a necessidade de revascularização em 15% ($p = 0,002$) e a piora dos quadros anginosos em 11% ($p = 0,004$).⁶

A análise do subgrupo de idosos acima dos 70 anos no estudo HOPE ($n = 2.755$), realizada por Gianni *et al.*, comparou eventos CV maiores na dose de 10 mg/dia do ramipril ($n = 1.375$) contra o placebo ($n = 1.380$). Os idosos no grupo ramipril reduziram o risco de desfechos CV maiores em 25% ($p = 0,0006$), de IAM em 25% ($p = 0,006$), de morte CV em 29% ($p = 0,003$) e de AVC em 31% ($p = 0,013$). Essa análise do subgrupo populacional de idosos do estudo HOPE ratifica a redução de desfechos coronários também na faixa etária com maior prevalência de DAC.¹¹

6

Nos Pacientes Diabéticos: Proteções Cardiovascular e Renal

Em pacientes diabéticos o ramipril também tem apresentado resultados favoráveis. No subestudo MICRO-HOPE (*Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes*) do ensaio HOPE, entre os 3.577 diabéticos incluídos, representando 38,9% dos pacientes no grupo tratado com o iECA e 38% dos que estavam no grupo placebo, o ramipril reduziu em 25% o risco relativo do combinado IAM, AVC ou morte CV ($p = 0,0004$). O estudo foi interrompido precocemente devido ao consistente e robusto benefício trazido pelo ramipril. As reduções de risco relativo em diabéticos foram de 22% para o IAM ($p = 0,01$), 37% para mortalidade CV ($p = 0,0001$), 33% para AVC ($p = 0,0074$) e 24% para o risco de nefropatia franca ($p < 0,027$). A razão albuminúria/creatininúria na urina de 24 horas foi reduzida significativamente ao final do primeiro ano ($p = 0,001$) e aos 4,5 anos do estudo ($p = 0,02$) no grupo ramipril em comparação com o placebo.¹²

7

● Prevenção e Tratamento da Cardiopatia Hipertensiva

A hipertensão, quando não tratada adequadamente, leva ao aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo (VE), à sobrecarga pressórica do VE, à alteração da função diastólica do VE, à hipertrofia concêntrica e ao remodelamento ventricular. Mediante a sobrecarga pressórica mantida, a disfunção diastólica e a hipertrofia do VE tendem a progredir, elevando as pressões de enchimento diastólico do VE e venocapilar pulmonar, podendo culminar em insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (IC_{FEP}). Na fase mais avançada da doença cardíaca hipertensiva (fase IV) podem ocorrer sobrecargas pressórica e volumétrica com hipertrofia excêntrica e dilatação do VE, caracterizando a cardiomiopatia dilatada com congestão pulmonar e fração de ejeção reduzida (IC_{FER}). O declínio progressivo da função renal é outra comorbidade relacionada à hipertensão, acentuando o risco de síndrome cardiorenal (insuficiências cardíaca e renal). De modo geral, os anti-hipertensivos tendem a retardar a progressão da hipertensão para a cardiopatia hipertensiva nas fases mais precoces da doença. Entretanto, quando se instala a insuficiência cardíaca, esquemas terapêuticos mais específicos e bem definidos em diretrizes são necessários.¹³

Lonn *et al.* compararam os efeitos de duas doses de ramipril (10 mg/dia e 2,5 mg/dia) contra placebo em 506 participantes do estudo HOPE com doença CV. A subanálise baseou-se em medidas ecocardiográficas do índice de massa ventricular esquerda e da função ventricular esquerda. A dose plena de ramipril (10 mg/dia) reduziu o índice de massa ventricular esquerda em $2,02 \pm 2,25 \text{ g/m}^2$ ($p = 0,02$). O ramipril mostrou efeitos benéficos sobre a estrutura e a função ventricular esquerda em pacientes CV com a pressão arterial controlada e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada.¹⁴

8

Ramipril no Paciente com Insuficiência Cardíaca

Em 1993 foram publicados os resultados do estudo AIRE (*The Acute Infarction Ramipril Efficacy*). O estudo recrutou 2.006 pacientes com evidência de insuficiência cardíaca clínica após IAM em 144 centros de pesquisa de 14 países. Os pacientes foram randomizados para receber ramipril ($n = 1.014$) ou placebo ($n = 992$) de modo duplo-cego nos dias 3 e 10 após o IAM. As durações da terapia mascarada (duplo-cega) na coorte de pacientes do Reino Unido ($n = 603$) foram de 12,4 meses para o ramipril e de 13,4 meses para o placebo. Em 15 meses de tratamento, o ramipril reduziu a mortalidade por todas as causas em 27% ($p = 0,002$). Uma recente publicação do grupo AIREX (*AIRE Extension Group*) analisou os benefícios do ramipril na expectativa de vida e na extensão de vida em uma faixa de 0-29,6 anos (longo termo) após o estudo. O tratamento com o ramipril após IAM associou-se a uma extensão de vida de até 14,5 meses para uma duração média de 13 meses de tratamento.¹⁵

O estudo HOPE também demonstrou a eficácia do ramipril na insuficiência cardíaca, evidenciando uma redução do risco relativo de 23% ($p < 0,001$) comparado ao placebo. Sinais e sintomas de insuficiência cardíaca ocorreram em 951 participantes do HOPE. A taxa de desenvolvimento de insuficiência cardíaca aumentou significativamente nas presenças de DAC (razão de risco = 2,17), microalbuminúria (razão de risco = 1,82), hipertrofia de VE (razão de risco = 1,47), décadas adicionais de envelhecimento (razão de risco = 1,37 por década) e diabetes melito (razão de risco = 1,36). O ramipril também reduziu o risco relativo de novos casos de insuficiência cardíaca de 11,5% para 9% ($p < 0,0001$) em pacientes de alto risco cardiovascular.^{6,16}

Na atual publicação do estudo PARADISE-MI ($n = 5.661$), pacientes que tinham tido um IAM espontâneo recente e evoluíram para ICFER dentro de 12 horas até 7 dias foram randomizados para receber tratamento com sacubitril-valsartana (97 mg / 103 mg 2x ao dia) ou ramipril (5 mg 2x ao dia), em adição à terapêutica recomendada. Em 22 meses de mediana de seguimento, não houve diferença significativa no combinado primário de morte CV ou insuficiência cardíaca ambulatorial sintomática ou requerendo hospitalização (razão de risco = 0,90; $p = 0,17$). Os autores concluíram que o tratamento com o sacubitril-valsartana não reduziu significativamente o desfecho primário quando comparado ao ramipril após IAM.¹⁷

9

Ramipril na Doença Renal Crônica (DRC): Modificação na Albuminúria

O grupo de pesquisa italiano GISEN (*Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia*) publicou, em 1997, os resultados do ensaio prospectivo randômico e duplo-cego REIN (*Ramipril Efficacy In Nephropathy*), envolvendo 352 pacientes com nefropatia crônica não diabética. O ensaio teve como objetivo avaliar a redução da proteinúria e a limitação no declínio da taxa de filtração glomerular (TFG). No grupo de pacientes com maior proteinúria (≥ 3 g/24 horas) o ramipril reduziu significativamente o declínio mensal da TFG, quando comparado ao placebo ($0,53 \pm 0,08$ mL/min versus $0,88 \pm 0,13$ mL/min, $p = 0,03$). Os autores concluíram que, também em nefropatias crônicas com elevada perda de proteínas pela urina, o ramipril reduziu a proteinúria e o ritmo de declínio da TFG.¹⁸

Wright *et al.*, na publicação do estudo AASK (*The African American Study of Kidney Disease and Hypertension*), ressaltaram que a doença renal de estágio terminal (insuficiência renal dialítica) decorrente de hipertensão arterial é seis vezes mais provável em afro-americanos do que em caucasianos nos EUA. O estudo AASK randomizou 1.094 afro-americanos entre 18 e 70 anos com doença renal hipertensiva (TFG variando de 20 a 65 mL/min/1,73m²), que foram seguidos por 3 a 6,4 anos, para receber metoprolol, ramipril ou anlodipino. O ramipril mostrou-se potencialmente mais efetivo que o metoprolol e o anlodipino em retardar o declínio da TFG.¹⁹

A revisão sistemática e metanálise de Vejakama *et al.* comparou desfechos renais entre iECA ou BRA e outros anti-hipertensivos ou placebo em diabéticos tipo 2. Foram analisados 28 artigos. As classes iECA ou BRA demonstraram menores riscos de duplicação da creatinina sérica (risco relativo = 0,66; IC de 95% entre 0,52 e 0,83) e de macroalbuminúria (risco relativo = 0,70; IC de 95% entre 0,50 e 1,00) quando comparadas a outros anti-hipertensivos (mormente os bloqueadores de canais de cálcio). A ação renoprotetora de iECA ou BRA foi consistente quando comparada à de outros anti-hipertensivos.²⁰ Nesse sentido, a nova diretriz de prática clínica do KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) para o manejo da pressão arterial na doença renal crônica (DRC), publicada em março de 2021, menciona inúmeros estudos realizados com o ramipril e outros iECA e BRA, ratificando a importância dos inibidores do SRAA na DRC. Recomendamos aos leitores que visitem o documento do KDIGO para uma gama de informações de elevada relevância sobre o paciente renal.²¹

10

Aspectos Práticos da Monoterapia e da Terapia Combinada com o Ramipril

Os mais atuais documentos sobre o manejo da hipertensão arterial, as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão 2020 e as diretrizes da ISH-2020 (*International Society of Hypertension*), recomendam que a monoterapia anti-hipertensiva seja reservada ao paciente no estágio 1 de hipertensão de baixo risco preditivo para doença aterosclerótica ou àqueles muito idosos (≥ 80 anos) e/ou mais frágeis.^{5,9}

Segundo a diretriz de hipertensão de 2017 da *Latin American Society of Hypertension* (LASH), a terapia anti-hipertensiva combinada seria considerada para: hipertensos estágio 1 já tratados com monoterapia e que não atingiram a meta pressórica adequada; hipertensos estágio 1 classificados como de risco CV alto ou muito alto; e hipertensos estágios 2 ou 3. A combinação de anti-hipertensivos em dose fixa deve ser preferida, sempre que possível, no intuito de reduzir-se a polifarmácia e melhorar a aderência ao tratamento contínuo.⁷

No estudo brasileiro ATAR, hipertensos incluídos em oito centros de pesquisa brasileiros foram randomizados para braços paralelos duplos-cegos de comparação entre anlodipino/ramipril em combinação fixa com anlodipino em monoterapia. Após 18 semanas de tratamento, a combinação fixa anlodipino/ramipril reduziu significativamente a pressão arterial ambulatorial e a ocorrência de edema pedal (7,6% comparado a 18,7%; $p = 0,011$) e não apresentou diferença significativa na tosse seca (3,8% versus 0,8%).²²

O estudo multicêntrico ASTRAL, realizado em cinco países da África Subsaariana, analisou a ação anti-hipertensiva de quatro combinações de dose fixa de ramipril/hidroclorotiazida em 449 hipertensos. A maioria dos pacientes (88,7%) precisou somente de dose-padrão ou mínima para atingir a meta pressórica (5/25 mg/dia ou 2,5/12,5 mg/dia). A redução na PA sistólica em 4 semanas foi de 24,7 mmHg e, em 8 semanas, 31,7 mmHg ($p < 0,001$). Já a alteração na PA diastólica foi de 14,2 mmHg em 4 semanas e de 17,9 mmHg em 8 semanas ($p < 0,001$). A combinação fixa ramipril/hidroclorotiazida foi eficaz e bem tolerada nas populações avaliadas.²²

Conclusão:

O iECA ramipril tem sido um componente estratégico do arsenal terapêutico cardiovascular ao longo das últimas décadas, tanto para pacientes hipertensos como para portadores de DAC, doença renal crônica e proteinúria, e na insuficiência cardíaca. As evidências na literatura médico-científica corroboram o seu uso como opção terapêutica de reconhecidas eficácia e segurança, seja como monoterapia ou em terapia combinada de dose fixa.^{6,16,21,22}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Regoli D, Gobeil Jr F. Critical insights into the beneficial and protective actions of the Kallikrein-kinin system. *Vascul Pharmacol.* 2015;64:1-10. 2. Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the pivotal role of bradykinin in ACE inhibitor activity. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(5):309-21. 3. Zannad F, Matzinger A, Larché J. Through/Peak Ratios of Once Daily Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Antagonists. *Am J Hypertens.* 1996;9(7):633-43. 4. Naprix® (ramipril) comprimidos com 2,5 mg e 5,0 mg. [Bula]. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda.; 2020. Disponível em: https://www.libbs.com.br/wp-content/uploads/2015/12/Naprix_Bula_paciente-1.pdf. Acesso em: novembro de 2021. 5. Barroso WKS, Rodrigues CS, Bortolotto LA, Gomes MM, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516-658. 6. 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. 7. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *J Hypertens.* 2017;35(8):1529-45. 8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. 9. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334-57. 10. Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JM, Dagenais GR, Yusuf S; HOPE/HOPE-T00 Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation.* 2005;112(9):1339-46. 11. Gianni M, Bosch J, Pogue J, Probstfield J, Dagenais G, Yusuf S, et al. Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. *Eur Heart J.* 2007;28(11):1382-8. 12. Gerstein HC, Yusuf S, Mann JFE, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.* 2000;355(9200):253-9. 13. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC Heart Fail.* 2017;5(8):543-51. 14. Lonn E, Shaikholeslami R, Yi Q, Bosch J, Sullivan B, Tanser P, et al. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12):2200-6. 15. Wu J, Hall AS, Gale CP; AIREX Study Investigators. Long-term survival benefit of ramipril in patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. *Heart.* 2021;107(5):389-95. 16. Arnold JM, Yusuf S, Young J, Mathew J, Johnstone D, Avezum A, et al.; HOPE Investigators. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation.* 2003;107(9):1284-90. 17. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2021; 385(20):1845-1855. 18. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet.* 1997;349(9069):1857-63. 19. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al.; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA.* 2002;288(19):2421-31. 20. Vejakama P, Thakkestian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Reno-protective effects of rennin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia.* 2012;55(3):566-78. 21. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99(3):559-69. 22. Miranda RD, Mion Jr D, Rocha JC, Kohlmann O Jr, Gomes MA, Saraiva JF, et al. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: the assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. *Clin Ther.* 2008;30(9):1618-28. 23. Okpechi IG, Schoeman HS, Longo-Mbenza B, Oke DA, Kingue S, Nkoua JL, et al. Achieving blood pressure goals study in uncontrolled hypertensive patients treated with a fixed-dose combination of ramipril/hydrochlorothiazide: the ASTRAL study. *Cardiovasc J Afr.* 2011;22(2):79-84.