U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Análise crítica da evidência científica que define o valor de pressão arterial sistólica alvo no idoso

Flávia Marina Gomes Ferreira

M

2019

Análise crítica da evidência científica que define o valor de pressão arterial sistólica alvo no idoso

Flávia Marina Gomes Ferreira

Aluna do sexto ano do Mestrado Integrado em Medicina
flaviaferreira.inbox@gmail.com
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto
Rua de Jorge Viterbo Ferreira número 228, 4050-313, Porto, Portugal

Orientadora:
Dra. Filomena da Assunção Gomes de Oliveira
Assistente Hospitalar Graduada de Cardiologia
Centro Hospitalar e Universitário do Porto – Hospital Geral de Santo António
Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

Coorientador:
Professor Doutor Rui Manuel Cerqueira Magalhães
Professor Auxiliar do Departamento de Estudos de Populações
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Rua de Jorge Viterbo Ferreira número 228, 4050-313, Porto, Portugal

junho 2019

U.PORTO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

centro hospitalar do Porto

Análise crítica da evidência científica que define o valor de pressão arterial sistólica alvo no idoso

Estudante:
Flávia Marina Gomes Ferreira
(Flávia Marina Gomes Ferreira)

Orientadora:
F. Filomena da Assunção Gomes de Oliveira
(Filomena da Assunção Gomes de Oliveira, Dra.)

junho 2019

Ser avô é ser pai duas vezes.
Obrigado avô Luís.

Agradecimentos

A presente dissertação é o culminar de uma das etapas mais gratificantes e desafiantes da minha vida.

Agradeço aos meus orientadores, a Dra. Filomena Oliveira e o Professor Rui Magalhães, toda a sua disponibilidade, dedicação e partilha de conhecimento.

Agradeço à minha família e aos meus amigos, especialmente, aos meus pais, à minha irmã e ao meu namorado que sempre me acompanharam ao longo do meu percurso académico.

Resumo

Introdução: A maior causa de mortalidade mundial é a cardiovascular, sendo a hipertensão arterial o fator de risco cardiovascular modificável mais frequente e, com uma relação direta na ocorrência de eventos cardiovasculares e de morte por todas as causas. Apesar dos benefícios da terapêutica antihipertensora, os seus efeitos adversos não podem ser menosprezados, pelo que na população idosa, o tratamento individualizado é cada vez mais preconizado. Em 2017, as *guidelines* americanas revolucionaram o conceito de hipertensão arterial, ao estabelecer um valor de pressão arterial alvo mais intensivo (<130/80 mmHg). Em 2018, as *guidelines* europeias, também reduziram o valor de pressão arterial alvo no idoso (130-139/<80 mmHg).

Objetivos e Metodologia: Identificar à luz da evidência científica atual, qual o valor de pressão arterial sistólica alvo que concilia o controlo tensional e a menor ocorrência de efeitos adversos resultantes da terapêutica antihipertensora e, ainda, analisar criticamente, as mais recentes recomendações europeias e americanas para o tratamento antihipertensivo no idoso. Para este efeito, realizou-se uma pesquisa de ensaios clínicos e de estudos observacionais, publicados entre 1/1/2012 e 20/8/2018, que apresentassem uma análise estratificada para a população idosa e que avaliassem o efeito da terapêutica antihipertensora na ocorrência de eventos clínicos e/ou na ocorrência de eventos adversos decorrentes da terapêutica antihipertensora.

Resultados: Na presente revisão sistemática, foram considerados elegíveis 18 estudos (16 observacionais e dois ensaios clínicos). Identificou-se que valores de pressão arterial sistólica ≥140 e <130 mmHg aumentam o risco de ocorrência de eventos clínicos, embora com pontos de corte de pressões arteriais sistólicas diferentes. Com menor robustez estatística, identificou-se que o intervalo de pressão arterial sistólica entre 130-139 mmHg diminui o risco de ocorrência de morte por todas as causas. Todavia, em idosos ativos e saudáveis, é benéfico recomendar uma pressão arterial sistólica mais intensiva (<135 mmHg), dado reduzir a ocorrência de eventos clínicos. Dois estudos demonstraram um aumento da ocorrência de efeitos adversos nesta população, todavia na maioria dos estudos, estes não foram avaliados.

Conclusão: Na população idosa em geral, o intervalo de pressão arterial sistólica entre 130-139 mmHg parece ser o mais benéfico na diminuição da ocorrência de eventos clínicos (estes resultados vão ao encontro das recomendações europeias de 2018). Dado que a margem entre o benefício e risco encontrado é muito estreita, implica na prática clínica uma monotorização cuidadosa da pressão arterial e dos efeitos adversos resultantes da terapêutica antihipertensora.

Palavras-chave: pressão arterial alvo, hipertensão arterial, idoso, octogenários, terapêutica antihipertensora, eventos clínicos, efeitos adversos;

Abstract

Introduction: The major cause of death worldwide is cardiovascular. Hypertension remains the major preventable cause of cardiovascular disease and all-cause death globally. Although the benefits of the antihypertensive treatment, older patients are often more sensitive to its adverse effects and, consequently, is important a patient-centered care. In 2017, the American guidelines lowers the target for blood pressure treatment to 130/80 mmHg. In 2018, the European guidelines also refined the treatment cut-offs points to 130-139/<80 mmHg, in older patients.

Goals and Methodology: This review aimed to identify the optimal systolic blood pressure target associated with less adverse effects related with antihypertensive treatment, in the elderly. For that, we searched clinical trials and observational studies, from 1/1/2012 to 20/8/2018 which included an age-stratified analysis and compared these variables.

Results: We included 18 articles (16 observational studies and two clinical trials). It was identified that a systolic blood pressure ≥140 and <130 mmHg increase the risk of incidence of clinical outcomes, although with different cut-offs points. We also identified that the range between 130-139 mmHg decrease the risk of death from all causes (with a lower level of evidence). However, in active and non-frail elderly, an intensive systolic blood pressure target (<135 mmHg) is beneficial. The adverse effects were poorly studied and two studies demonstrated that its incidence is higher in elderly.

Conclusion: In elderly, the range between 130-139 mmHg seems to be the most beneficial to decrease the incidence of clinical outcomes (these results are very similar to European recommendations). However, it is important to assess risk/benefits carefully for decisions regarding control of blood pressure and the adverse effects related with antihypertensive treatment.

Keywords: Blood pressure target, hypertension, elderly, octogenarians, antihypertensive treatment, clinical outcomes, adverse effects;

Abreviaturas

DAC – Doença Arterial Coronária
DRC – Doença Renal Crónica
EC – Ensaios Clínicos
EMV – Esperança Média de Vida
ESC – Sociedade Europeia de Cardiologia
HTA – Hipertensão Arterial
HYVET - *Hypertension in The Very Elderly Trial*
IC - Insuficiência Cardíaca
PA – Pressão Arterial
PAD – Pressão Arterial Diastólica
PAS – Pressão Arterial Sistólica
SPRINT – *The Systolic Blood Pressure Intervention Trial*

Índice

Agradecimentos _____ i
Resumo _____ ii
Abstract _____ ii
Abreviaturas _____ iv
Lista de Tabelas _____ vi
Lista de Figuras _____ vii
Introdução _____ 1
Metodologia _____ 3
Resultados _____ 4
Discussão _____ 6
Conclusão _____ 8
Bibliografia _____ 9
Anexos _____ 15

Lista de Tabelas

Tabela I – Metodologia dos estudos incluídos (parte I) _____ 17

Tabela I - Metodologia dos estudos incluídos (parte II) _____ 18

Tabela II- Metodologia dos estudos incluídos (parte II) _____ 19

Tabela II – Algumas caraterísticas amostrais relevantes dos estudos incluídos _____ 20

Tabela III – PAS alvo por faixa etária que demonstrou aumento ou diminuição do risco de incidência de eventos clínicos (parte I) _____ 21

Tabela III – PAS alvo por faixa etária que demonstrou aumento ou diminuição do risco de incidência de eventos clínicos (parte II) _____ 22

Tabela IV – Efeitos adversos associados à terapêutica antihipertensora _____ 23

Lista de Figuras

Figura I - Fluxograma PRISMA de seleção dos estudos _____ 16

Introdução

Segundo as mais recentes *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) de 2018, a hipertensão arterial (HTA) consiste em valores de pressão arterial (PA) sistólica/diastólica iguais ou superiores a 140/90 mmHg, em duas ou mais avaliações no consultório.[1] À semelhança das *guidelines* de 2013 da ESC, as novas recomendações são menos agressivas com a população *muito* idosa (≥ 80 anos), cujo o diagnóstico de HTA apenas deve ser considerado para pressões arteriais sistólicas (PAS) ≥ 160 mmHg.[1,2]

A maior causa de mortalidade mundial continua a ser a cardiovascular, sendo a HTA o fator de risco cardiovascular modificável mais frequente e, com uma relação direta na ocorrência de eventos cardiovasculares e de morte por todas as causas, inclusive em idosos com ≥ 85 anos.[1,3]

Apesar dos benefícios da terapêutica antihipertensora, os seus efeitos adversos não podem ser menosprezados, nomeadamente a possibilidade de ocorrência de hipotensão, tonturas, síncope, quedas, bradicardia, alterações eletrolíticas, lesão renal aguda ou falência renal. Para além da possibilidade de agravamento de comorbilidades pré-existentes e, aumento de interações medicamentosas resultantes da toma de mais do que um fármaco antihipertensor, necessários para atingir o valor de PA alvo.[2,4,5] Na população idosa, esta condição assume uma maior importância, pelo que o tratamento individualizado é cada vez mais preconizado.[1,6]

Globalmente, a população está a envelhecer, prevendo-se que, em 2050, a população com 60 ou mais anos duplique.[7] Em Portugal, este cenário é semelhante. Em 2015, 2,1 milhões de pessoas, quase 20% da população portuguesa, tinham 65 ou mais anos e, de acordo, com as projeções nacionais estima-se que, em 2030, os idosos representem cerca de 26% da população.[8] Em Portugal, a esperança média de vida (EMV) é de 80,8 anos, muito semelhante à média europeia de 81 anos.[9,10]

A definição de idoso não é consensual, situando-se entre 60 ou ≥65 anos.[1,6,11] Foram definidas outras classificações, como *muito* idoso (≥80 anos), idosos centenários (≥100 anos) e ainda, idosos super-centenários (≥110 anos).[1,12] Estas definições têm vindo a sofrer alterações, principalmente devido à melhoria gradual dos cuidados de saúde, refletindo-se num aumento da EMV e da qualidade de vida.[13] Este conceito é ainda influenciado pelas políticas e caraterísticas das diferentes sociedades, bem como pelo envelhecimento diferencial decorrente da variabilidade pessoal, biológica e genética.[14,15]

Em 2017, as *guidelines* americanas suportadas principalmente no ensaio clínico (EC) *The Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT)[16], revolucionaram o conceito de HTA, ao estabelecer um valor de PA mais intensivo (130/80 mmHg), independentemente da idade.[6] Esta

mudança de paradigma face ao proposto, em 2013, pela ESC para a população idosa, conduziu a que o valor de PA recomendado fosse alvo de uma acesa discussão.

Em 2018, a ESC atualizou as *guidelines* para o tratamento da HTA e à semelhança da *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association,* reduziu o valor de PA alvo em idosos.[1,17] Reconheceu que o valor de PA recomendado pelas *guidelines* de 2013 (PA <150/90 mmHg)[2] seria demasiado conservador para a maioria dos hipertensos idosos e *muito* idosos, especialmente em indivíduos ativos e independentes, recomendado para hipertensos com idade ≥65 anos, uma PAS alvo entre 130-139 mmHg e uma pressão arterial diastólica (PAD) alvo <80 mmHg.[1]

Ambas as sociedades alertam para necessidade de uma monotorização rigorosa, sobretudo em idosos com múltiplas comorbilidades, dada a possibilidade de existir uma menor tolerabilidade aos fármacos antihipertensores e um risco aumentado de alguns efeitos adversos nesta população.[1,6]

Neste seguimento, face à crescente importância que a população idosa assume na sociedade, à prevalência elevada de HTA nesta população e aos benefícios do controlo da PAS na redução do risco cardiovascular e de morte, a presente dissertação tem como objetivo identificar à luz do conhecimento atual, o valor de PAS alvo que concilia o controlo tensional e a menor ocorrência de efeitos adversos decorrentes da terapêutica antihipertensora e ainda, analisar criticamente as mais recentes recomendações europeias e americanas para o tratamento antihipertensivo no idoso.

Metodologia

Realizou-se uma pesquisa na base de dados *Pubmed*, utilizando como estratégia os seguintes critérios: EC e estudos observacionais, publicados em língua portuguesa ou inglesa, no período compreendido entre 1/1/2012 e 20/8/2018, realizados em humanos e que incluíssem no título e/ou no resumo as palavras referidas no Anexo 1.

Posteriormente, selecionaram-se os estudos que apresentavam uma análise estratificada para a população idosa e que avaliassem o efeito da terapêutica antihipertensora na ocorrência de morte por todas as causas, de morte cardiovascular e/ou eventos cardiovasculares [doença arterial coronária (DAC), doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca (IC), doença arterial periférica] e/ou na ocorrência de eventos adversos decorrentes da terapêutica antihipertensora, que fossem avaliados através de esfigmomanómetros manuais ou eletrónicos em momentos pontuais, nas 24 horas do dia.

As terapêuticas antihipertensoras, intensiva e *standard*, foram definidas como PAS <130 e PAS <150 mmHg, respetivamente.

Resultados

Com a estratégia de pesquisa definida obtiveram-se 4768 artigos. Quando se aplicaram os critérios de seleção após leitura do título e/ou do resumo, excluíram-se 4731 artigos, e dos restantes, após leitura integral dos artigos, excluíram-se 19 artigos[18-36] e foram considerados elegíveis na revisão bibliográfica 18 estudos[37-54] (16 estudos observacionais e dois EC randomizados) (figura 1).

Dos estudos observacionais, quinze eram populacionais e um era hospitalar (integrado numa unidade de geriatria). Sete foram realizados na América, sete na Ásia e dois na Europa, variando o número de participantes entre 398412 e 380. Os ECs foram realizados na Ásia e na América e, tinham 724 e 2636 participantes, respetivamente (tabela I).

No que concerne à identificação do valor de PAS alvo em idosos, 13 estudos relacionaram os diferentes intervalos de PAS alvo por faixa etária; três estudos estabeleceram um valor de PAS, comparando indivíduos com valores de PAS acima e abaixo do valor definido e, por último, os ECs compararam a terapêutica antihipertensora intensiva com a terapêutica *standard* (tabela III).

Caraterísticas amostrais

As amostras dos doentes estudadas apresentaram características muito heterogéneas, relativamente à idade média (que variou entre 63 e 90 anos), à distribuição por género (de 17,9 a 98,1% de homens) ou à prevalência de fatores de risco cardiovasculares (tabela II).

Quatorze estudos selecionaram, exclusivamente, indivíduos idosos (≥60 ou 65 anos) e quatro destes, unicamente, indivíduos *muito* idosos (≥80 anos). Nos restantes quatro, foi feita uma análise estratificada para a idade, permitindo o estudo da população idosa e/ou *muito* idosa (tabela I e II).

Treze estudos tiveram como critérios de exclusão: indivíduos com doença renal crónica (DRC) terminal ou não terminal (5 estudos); indivíduos com doença cardiovascular ou intervenções cardiovasculares planeadas (2 estudos); indivíduos com múltiplas comorbilidades, por exemplo, doença cardiovascular e DRC e/ou diabetes *mellitus* e/ou cancro e/ou demência (6 estudos) (tabela I).

Eventos clínicos

Com exceção dos ECs[53,54], todos estudos apresentaram os resultados ajustados para a idade e para as comorbilidades dos indivíduos nos diferentes subgrupos.

A heterogeneidade de objetivos e métodos resultou numa multiplicidade de resultados, pelo que foram descritos os mais relevantes.

Nos **ECs**[55,56], os resultados encontrados foram semelhantes, observando-se uma diminuição do risco de morte por todas causas e de morte cardiovascular, no grupos que se encontravam sob terapêutica antihipertensora intensiva comparativamente com os grupos a receber terapêutica *standard* e ainda, uma diminuição do risco de ocorrência de eventos cardiovasculares[55,56], de acidente vascular cerebral[55,56], de IC[55,56] e de enfarte agudo do miocárdio[55], no primeiro grupo (tabela III).

Em nove estudos observacionais, encontrou-se uma relação entre o valor de PAS alvo e o risco de **morte por todas as causas**, sendo que este aumenta para valores de PAS ≥140 mmHg[37,38,42,44,47,48] e ≤130[37,38,42,46], ≤120[37,49] ou <110[47] mmHg, que diminui para valores de PAS entre 130-139[44] mmHg. (tabela III).

Em seis estudos observacionais, encontrou-se uma relação entre o valor de PAS alvo e o **risco de ocorrência de morte ou de eventos cardiovasculares,** embora para valores de PAS diferentes: PAS ≥140 mmHg (quatro estudos[43, 47, 48,51]), PAS ≥150 mmHg (dois estudos [44,51]) e PAS ≥ 160 mmHg (um estudo[41]) (tabela III).

Em três estudos observacionais, constatou-se um aumento do **risco de ocorrência de DRC ou DRC terminal**, para valores de PAS ≥140 mmHg.[38,46,52] O subestudo do EC SPRINT encontrou um aumento do risco de ocorrência de DRC terminal, em indivíduos com DRC prévia, no grupo a receber terapêutica intensiva comparativamente com o grupo a receber terapêutica *standard* (tabela III).[54]

Terapêutica antihipertensora e efeitos adversos

De uma forma geral, nos diferentes estudos foi referida a proporção de doentes que se encontra sob terapêutica antihipertensora (valores entre 21,4 e 100%) (tabela I). Apenas em três estudos foi relatada a ocorrência de eventos adversos resultantes da terapêutica antihipertensora, tendo um deles concluído por um maior risco de efeitos adversos (de hipotensão e hipotensão postural), nos doentes com idade >75 anos[43] (tabela IV).

Discussão

Existem poucos estudos que façam uma revisão sistemática sobre o valor de PAS alvo no idoso, que conciliem simultaneamente os resultados de EC e de estudos observacionais, tornando esta dissertação numa mais valia para a prática clínica.

Para a população idosa no geral**,** concluiu-se que os valores de PAS ≥140 [36,37,38,41,42,43,44,46,47,48,51,52] e <130 [37,38,42,46,47,49] mmHg estão associados a um aumento do risco de ocorrência de morte e de eventos cardiovasculares, de morte por todas as causas e de ocorrência de DRC (este último, apenas para valores ≥140 mmHg), embora com pontos de corte de PAS diferentes. Com menor robustez estatística, identificou-se que o intervalo de PAS compreendido entre 130-139 mmHg, diminui o risco de ocorrência de morte por todas as causas. Todavia, em idosos ativos e com poucas comorbilidades, é benéfico recomendar uma PAS mais intensiva (<135 mmHg), dado diminuir a ocorrência de eventos clínicos.[53,54]A PAD alvo não foi analisada, uma vez que vários estudos comprovarem que a PAS é o melhor preditor de risco de morbilidade e mortalidade cardiovasculares nesta faixa etária.[55,56] Por último, apesar de estar descrito que a população idosa é mais suscetível à ocorrência de efeitos adversos, estes raramente foram avaliados. No entanto, o intervalo de benefício e risco encontrado é muito estreito, o que implica na prática clínica uma monotorização da PA rigorosa e dos seus efeitos adversos.[1]

De uma forma geral, os resultados da presente dissertação, parecem ir ao encontro das *guidelines* europeias de 2018 (PAS alvo: 130-139 mmHg e nunca <120 mmHg) que foram suportadas, principalmente, numa metaanálise[17], em que a maioria dos ECs realizados em idosos têm cerca de 10 anos. Atualmente, estes estudos podem não ser representativos do mundo real, dado o aumento progressivo da EMV.[1] Em relação às *guidelines* americanas, os resultados são controversos (PAS alvo: <130 mmHg).[6] As suas recomendações basearam-se quase exclusivamente, nos resultados de um único EC[57], que por apresentar múltiplos critérios de seleção é discutível a sua aplicabilidade, numa população idosa com múltiplas comorbilidades (tabela I).

As *guidelines* suportam as suas recomendações, maioritariamente, em EC e meta-análises, por apresentarem um nível de evidência científica superior.[58] Porém, as amostras obtidas nem sempre são representativas do mundo real, uma vez que são sujeitas a vários critérios de seleção.[59,60] Transpondo para a realidade da presente dissertação, se fossem utilizados os mesmos critérios de seleção do EC SPRINT[16], no estudo observacional *Stessman et al.* (idosos ≥ 90 anos)[40], somente 46% dos participantes seriam incluídos.[42] Também no estudo observacional *Jacobs et al.* (idosos ≥85 anos)[39], se se aplicasse os mesmos critérios de seleção do EC *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET)[61](um dos estudos que suportou as recomendações europeias), somente 9% dos participantes seriam incluídos.[39] Este último comparou a terapêutica antihipertensora com o

placebo, em *muito* idosos, e demonstrou que uma PAS <150 mmHg está associada a uma redução de morte e de eventos cardiovasculares.[51] Em suma, a aplicação dos critérios de seleção dos ECs aos estudos observacionais resulta numa redução significativa do número de participantes. Por outro lado, os estudos observacionais como apresentam poucos ou nenhuns critérios de seleção são mais representativos da população em geral e, na presente dissertação verificamos estas condições em treze estudos (tabela I).

Relativamente aos efeitos adversos na população idosa, um estudo demonstrou um aumento da ocorrência de hipotensão em idosos sob terapêutica antihipertensora, resultante possivelmente de uma terapêutica intensiva.[19] Outros estudos demonstram que no idoso, o risco de quedas é tanto maior quanto maior for o número de fármacos (antihipertensores e outros), independentemente da idade e do nível de incapacidade do indivíduo.[62,63,64] Também um estudo europeu, que incluiu idosos polimedicados (≥ 4 fármacos, antihipertensores e outros), demonstrou que cerca 46% teve pelo menos uma interação medicamentosa clinicamente significativa.[65] Estas condições são particularmente relevantes, uma vez que ambas as sociedades preconizam um valor de PAS alvo mais intensivo, implicando frequentemente, a necessidade de uma terapêutica antihipertensora combinada.[1,6]

Mais recentemente, têm surgido outros estudos que pretendem estudar a relação entre o valor de PA alvo e o estado funcional e cognitivo, especialmente em idosos e *muito* idosos. Estes estudos demonstraram que indivíduos com maior capacidade funcional e cognitiva, parecem tolerar uma terapêutica mais intensiva, com menores taxas de hospitalização e de efeitos adversos resultantes do tratamento.[66-73] Estes resultados corroboram as orientações de ambas as sociedades. O EC SPRINT foi um dos primeiros estudos a analisar estas variáveis, concluindo que não existem diferenças estatisticamente significativas entre idosos frágeis e não frágeis.[16] Contudo, os resultados podem ter sido influenciados pelas caraterísticas da sua amostra.

A principal limitação da presente revisão sistemática consistiu na obtenção de amostras com caraterísticas heterogéneas (por exemplo, diferentes intervalos de idades considerados, tipos de aparelhos de medição de PA, número de medições de PAS e eventos clínicos estudados), que impossibilitaram a realização de uma análise quantitativa (metaanálise). Além disso, os estudos observacionais não especificaram de forma detalhada a terapêutica instituída (antihipertensora e outros), não sendo possível excluir que alguns dos eventos clínicos descritos possam estar na dependência de uma terapêutica menos apropriada (tabela 1).[1]

Face ao anteriormente descrito, seria importante a realização de novos estudos em idosos e *muito* idosos, representativos do mundo real, que avaliem o controlo tensional e a ocorrência de efeitos adversos resultantes da terapêutica antihipertensora ou de interações medicamentosas.

Conclusão

Identificou-se que na população idosa em geral, valores de PAS ≥140 e <130 mmHg estão associados a um aumento de risco de ocorrência de eventos clínicos e que, com menor robustez estatística, o intervalo de PAS compreendido entre 130-139 mmHg, diminui o risco de ocorrência de morte por todas as causas. Todavia, em idosos ativos e saudáveis, é benéfico recomendar uma PAS mais intensiva (< 135 mmHg).

Dado que o intervalo de benefício e risco encontrado é muito estreito, implica na prática clínica, uma monotorização cuidadosa da PA e dos efeitos adversos, dependentes da terapêutica antihipertensora instituída.

Bibliografia

[1] Willliams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal. 2018;39:3021-3104.

[2] Nogueira B, Ramalhinho V, Carrageta M, et al. Tradução Portuguesa das Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial.2014;39:1-9.

[3] Corrao G, Rea F, Compagnoni M, Merlino L, Mancia G. Protective effects of antihypertensive treatment in patients aged 85 years or older. Journal of Hypertension. 2017;35(7):1432-1441.

[4] Steddon S, Ashman N, Chesser A, Cunningham J. Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension. 2nd Edition. London, UK: Oxford University Press; 2014.

[5] Kotchen T. Doença Vascular Hipertensiva. In: Artmed. Medicina Interna de Harrison. 19ª edição. Brasil: McGraw Hill Education; 2016.

[6] Whelton P, Carey R, Aronow W, et al. Clinical Practice Guideline: Executive Summary 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Guideline for the Prevention , Detection , Evaluation , and Management of High Blood Pressure in Adults : Executive Summary A Report. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(19):2199-2269.

[7] United Nations. New York: Department of Economical and Social Affairs; Disponível em https://www.un.org/en/development/desa/publications/world-population-prospects-2015-revision.html. Consultado pela última vez a 2018/09/08.

[8] Ministério do Trabalho, Solidariedade e Segurança Social (MTSSS), Gabinete de Estratégia e Planeamento (GEP). Relatório de Portugal - Terceiro ciclo de revisão e avaliação da implementação do Plano Internacional de Ação de Madrid sobre o Envelhecimento (MIPAA). Portugal: Gabinete de Estratégia e Planeamento; 2017

[9] Instituto Nacional de Estatística. Tábuas de Mortalidade 2015-2017. Destaque informação à comunicação social. 2018;1-10

[10] Eurostat Statistics Explained. Europe: Eurostat; Disponível em https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Mortality_and_life_expectancy_statistics#Life_expectancy_at_birth_inc. Consultado pela última vez a 2018/09/08.

[11] World Health Organization. USA: Heatlh statistics and information systems; Disponível em https://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/. Consultado pela última vez a 2018/09/08.

[12] World Health Organization. USA: Health situation and trend assessment; Disponível em http://www.searo.who.int/entity/health_situation_trends/data/chi/elderly-population/en/ . Consultado pela última vez a 2018/09/08.

[13] Shrivastava S, Shrivastava P, Ramasamy J. Health-care of Elderly: Determinants, Needs and Services Saurabh. Int J Prev Med. 2013;4(10):1224–1225.

[14] Randel J, Ewing D, German T. The Ageing and Development Report. Poverty, independence and the world's older people. London: Earthscan Publications; 1999.

[15] Singh S, Bajorek B. Defining 'elderly' in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. Pharmacy Practice. 2014;12(4):489-496.

[16-]Wright J, Williamson J, Whelton P, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med 2015;373:2103-2116.

[17] Ettehad D, Emdin C, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2016;387(10022):957-967.

[18] Dingley J, Grond J, Moonen J, et al. Lower Blood Pressure Is Associated With Smaller Subcortical Brain Volumes in Older Persons. American Journal of Hypertension. 2015;28(9):1127-1133.

[19] Morrissey Y, Bedford M, Irving J, Farmer C. Older people remain on blood pressure agents despite being hypotensive resulting in increased mortality and hospital admission. Age and Ageing. 2016;0:1-6.

[20] Peters R, Collerton J, Granic A, Davies K, Kirkwood T, Jagger C. Antihypertensive drug use and risk of cognitive decline in the very old: an observational study – The Newcastle 85+ Study. Journal of Hypertension. 2015;33(10):2156-2164.

[21] Chowdhury E, Owen A, Krum H, Wing L, Nelson M, Reid C. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients. Journal of Hypertension. 2014;32(3):525-533.

[22] Olesen T, Stidsen J, Blicher M, et al. Impact of Age Target-Organ Damage on Prognostic Value of 24-Hour Ambulatory Blood Pressure. Hypertension. 2017;70(5):1034-1041.

[23] Teliewubai J, Qiu B, Lu Y, et al. Blood pressure goal for the elderly Chinese: the finding from the Northern Shanghai Study. Clinical and Experimental Hypertension. 2017;39(8):781-787.

[24]Tinetti M, Han L, Lee D, el al. Antihypertensive Medications and Serious Fall Injuries in a Nationally Representative Sample of Older Adults. JAMA Intern Med. 2014;174(4):588-595.

[25] Jeffers B, Bhambri R, Robbins J. Incremental Blood Pressure-Lowering Effect of Titrating Amlodipine for the Treatment of Hypertension in Patients Including Those Aged ≥55 Years. American Journal of Therapeutics. 2015;22:278-287.

[26] Kaiser P, Peralta C, Kronmal R, Shlipak M, Psaty B, Odden M. Racial/ethnic heterogeneity in associations of blood pressure and incident cardiovascular disease by functional status in a prospective cohort: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. BMJ Open. 2018;8(2):1-10.

[27] Lonn E, Bosch J, Pogue J, et al. Novel Approaches in Primary Cardiovascular Disease Prevention: The HOPE-3 Trial Rationale, Design and Participants Baseline Characteristics. Canadian Journal of Cardiology. 2016;32(3):311-318.

[28] Tinitti M, Han L, McAvay G, et al. Anti-Hypertensive Medications and Cardiovascular Events in Older Adults with Multiple Chronic Conditions. Plos One. 2014;9(3):1-9.

[2] Jafar T, Tan N, Allen J, et al. Management of hypertension and multiple risk factors to enhance cardiovascular health – a feasibility study in Singapore polyclinics. BMC Health Serv Res. 2016;16:229.

[30] Mizuno H, Hoshide S, Fukutomi M, Kario K. Differing Effects of Aliskiren/Amlodipine Combination and High-Dose Amlodipine Monotherapy on Ambulatory Blood Pressure and Target Organ Protection. The Journal of Clinical Hypertension. 2016;18(1):70-79.

[31] Mehanna M, Gong Y, McDonough C, et al. Blood pressure response to metoprolol and chlorthalidone in European and African Americans with hypertension. J Clin Hypertens. 2017;19(12):1301-1308.

[32] Adbelhady A, Khader S, Sinnuqrut S, Albow A. The Efficacy of Perindopril/Amlodipine in Reaching Blood Pressure Targets: Results of the CONTROL Study. Clin Drug Investig. 2016;36(5):367-368.

[33] Kizilirmak P, Berktas M, Yalçin M, Boyaci B. Efficacy and safety of valsartan and amlodipine single-pill combination in hypertensive patients (PEAK study). Arch Turk Soc Cariol. 2013;41(5):406-417.

[34] Li C, Chen Y, Zheng Q, et al. Relationship between systolic blood pressure and all-cause mortality: a prospective study in a cohort of Chinese adults. BMC Public Health. 2018;18(1):107.

[35] Liu P, Zheng J. Blood Pressure Targets in the Hypertensive Elderly. Chinese Medical Journal. 2017;130(16):1968-1972.

[36] Chrysant S. Aggressive systolic blood pressure control in older subjects: benefits and risks. Postgraduate Medicine. 2018;130(2):159-165.

[37] Weiss J, Peters D, Yang X, et al. Systolic BP and Mortality in Older Adults with CKD. Clin J AM Soc Nephrol. 2015;10(9):1553-1559.

[38] Slim J, Shi J, Kovesdy C, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen S. Impact of Achieved Blood Pressures on Mortality Risk and End-Stage Renal Disease Among a Large, Diverse Hypertension Population. J Am Coll Cardiol. 2014;64(6):588-597.

[39] Jacobs J, Stessman J, Ein-Mor E, Bursztyn M. Hypertension and 5-Year Mortality among 85-Year-Olds: The Jerusalem Longitudinal Study. JAMDA. 2012;13(8):759e1-6.

[40] Stessman J, Bursztyn M, Gershinsky Y, Hammerman-Rozenberg A, Jacobs J. Hypertension and Its Treatment at Age 90 Years: Is There an Association with 5-Year Mortality? JAMDA. 2017;18(3):277e13-277e19.

[41] Saito I, Kario K, Kushiro T, et al. Home blood pressure and cardiovascular outcomes in very elderly patients receiving antihypertensive drug therapy: a subgroup analysis of Home blood pressure measurement with Olmesartan Naïve patients to Establish Standard Target blood pressure (HONEST) study. Clin Exp Hypertens. 2018;40(5):407-413.

[42] Delgado J, Masoli J, Bowman K, et al. Outcomes of Treated Hypertension at Age 80 and Older: Cohort Analysis of 79,376 Individuals. J Am Geriatr Soc. 2016;65(5):995-1003.

[43] Koh A, Talaei M, Pan A, Wang R, Yuan J, Koh W. Systolic blood pressure and cardiovascular mortality in middle-aged and elderly adults – The Singapore Chinese Health Study. Int J Cardiol. 2016;219:404-409.

[44] Banach M, Bromfield S, Howard G, et al. Association of systolic blood pressure levels with cardiovascular events and all-cause mortality among older adults taking antihypertensive medication. Int J Cardiol. 2014;176:219-226.

[45] Ogliari G, Westendorp R, Muller M, et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatric 75+ Cohort Study: role of functional and cognitive status. Age and Ageing. 2015;44(6):932-937.

[46] Lohr J, Golzy M, Carter R, Arora P. Elevated systolic blood pressure is associated with increased incidence of chronic kidney disease but not mortality in elderly veterans. Journal of the American Society of Hypertension. 2015;9(1):29-37.

[47] Shih O, Chen Y, Ou S, Lin C, Tarng D. Observed Blood Pressure and Mortality Among People Aged 65 Years and Older: A Community-Based Cohort Study. JAMDA. 2016;17(7):654-662
.

[48] Zheng L, Li J, Sun Z, Zhang X, Hu D, Sun Y. Relationship of Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Events Among Hypertensive Patients aged ≥60 years in Rural Areas of China. Medicine. 2015;94(39):1-9.

[49] Palacios C, Haugen E, Thompson A, Rasmussen R, Goracke N, Goyal P. Clinical outcomes with a systolic blood pressure lower than 120 mmHg in older patients with high disease burden. Renal Failure. 2016; 38(9):1364-1369.

[50] Dong C, Della-Morte D, Rundek T, Wright C, Elkind M, Sacco R. Evidence to Maintain the Systolic Blood Pressure Treatment Threshold at 140 mmHg for Stroke Prevention. Hypertension: The Northern Manhattan Study. 2016;67(3):520-526.

[51] Mohebi R, Mohebi A, Ghanbarian A, Momenan A, Azizi F, Hadaegh F. Is systolic pressure below 150 mmHg an appropriate goal for primary prevention of cardiovascular events among elderly population? J Am Soc Hypertens. 2014;8(7):491-497.

[52] Zhang Y, Zuo X, Huang Z, et al. The Impact of Blood Pressure on Kidney Function in the Elderly: A Cross-Sectional Study. Kidney Blood Press Res. 2013;38:205-216.

[53] Wei Y, Jin Z, Shen G, et al. Effects of Intensive Antihypertensive Treatment on Chinese Hypertensive Patients Older Than 70 Years. Journal of Clinical Hypertension. 2013;15(6):420-427.

[54] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Allman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement2009 2009-07-21 10:46:49.

[55] Pinto E. Blood pressure and ageing. Postgrad Med J. 2007;83(976):109.114.

[56] Burney B, Bakris G. Hypertension and its Management in the Elderly. Seminars in Nephology. 2009;29(6):604-609.

[57] Williamson J, Supiano M, Applegate W, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcome in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(24):2673-2682.

[58] Acta Médica Portuguesa. Portugal; Disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/apresentacoes_simposio/13%20Francisco%20Batel%20Marques_II-Simp.pdf?fbclid=IwAR1jtKgt7UWSosaNf4Tq8m0DQE575H5cConA6M9_F8YxDhjrSCD4LwFIgUg. Consultado pela última vez a 2019/04/30.

[59] CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica. Lisboa: ceic@ceic.pt; Disponível em https://www.ceic.pt/documents/20727/57508/Estudos+Observacionais/fa30f2e7-3686-4588-aeb7-83423a908d53?fbclid=IwAR1jtKgt7UWSosaNf4Tq8m0DQE575H5cConA6M9_F8YxDhjrSCD4LwFIgUg. Consultado pela última vez a 2019/04/30.

[60] Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. Tipos de estudo. In: Santos Editora. Epidemiologia Básica. 2ª Edição. Brasil: Santos Editora; 2010.

[61] Becktt N, Peters R, Fletcher A, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. The New England Journal of Medicine. 2008;358(18):1887-1898.

[62] Corrao G, Mazzola P, Monzio M, et al. Antihypertensive Medications, Loop Diuretics, and Risk of Hip Fracture in the elderly: A Population-Based Cohort Study of 81,617 Italian Patients Newly Treated Between 2005 and 2009. Drugs and Aging. 2015;32(11):927-936.

[63] Kjeldsen S, Stenehjem A, Os I, et al. Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets. Blood Press. 2016;25(6):333-336.

[64] Boyle N, Naganathan V, Cumming R. Medication and Falls: Risk and Optimization. Clinics in Geriatric Medicine. 2010;26(4):583-605.

[65] Bjorkman I, Fastbom J, Schmidt I, Bernsten C. Drug – Drug interactions in the elderly. Ann Pharmacother. 2002;36(11):1675-1782.

[66] Chudiak A, Jankowska-Polanska B, Uchmanowicz I. Effect of frailty syndrome on treatment compliance in older hypertensive patients. Clinical Interventions in Aging. 2017;12:805-814.

[67] Weidung B, Bostrom G, Toots A, et al. Blood Pressure, Gait Speed, and Mortality in Very Old Individuals: A Population-Based Cohort Study. JAMDA. 2015;16(3):208-214.

[68] Odden M, Peralta C, Haan M, Covinsky K. Rethinking the Association of High Blood Pressure With Mortality in Elderly Adults. Archives of Internal Medicine. 2012;172(15):1162-1168.

[69] Windham B, Griswold M, Lirette S, et al. Effects of Age and Functional Status on the Relationship of Systolic Blood Pressure With Mortality in Mid and Late Life: The ARIC Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017;72(1):89-94.

[70] Yano Y, Bakris G, Inokuchi T, et al. Association of cognitive dysfunction with cardiovascular disease events in elderly hypertensive patients. Journal of Hypertension. 2014;32(2):423-431.

[71] Odden M, Covinsky K, Neuhaus J, Mayeda E, Pernalta C, Haan M. The Association of Blood Pressure and Mortality Differs by Self-reported Walking Speed in Older Latinos. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012;67(9):977-983.

[72] Mossello E, Pieraccioli M, Nesti N, et al. Effects of Low Blood Pressure in Cognitive Impaired Elderly Patients Treated With Antihypertensive Drugs. JAMA Intern Med. 2015;175(4):578-585.

[73] Odden M, Moran A, Coxson P, Peralta C, Goldman L, Bibbins-Domingo K. Gait Speed as a Guide for Blood Pressure Targets in lder Adults: A Modeling Study. Journal of th American Geriatric Society. 2016;64(5):1015-1023.

Anexos

Anexo 1. Palavras-chave usadas para a realização da presente revisão sistemática

Blood pressure and target and elderly ou blood pressure and targets and elderly ou *blood pressure and target and older* ou *blood pressure and targets and older* ou *blood pressure and treatment and elderly* ou *blood pressure and treatment and older* ou *blood pressure and target and octogenarians* ou *blood pressure and targets and octogenarians* ou *blood pressure and treatment and octogenarians* ou *blood pressure and outcome and elderly* ou *blood pressure and outcome* and *older ou blood pressure and outcome and octogenarians* ou *blood pressure and outcomes and elderly* ou *blood pressure and outcomes and older* ou *blood pressure and outcomes and octogenarians* ou *blood pressure and adverse effects and elderly* ou *blood pressure and adverse effects and older* ou *blood pressure and adverse effects and octogenarians* ou *hypertension and target and elderly* ou *hypertension and targets and elderly* ou *hypertension and target and older* ou *hypertension and targets and older* ou *hypertension and treatment and elderly* ou *hypertension and treatment and older* ou *hypertension and target and octogenarians* ou *hypertension and targets and octogenarians* ou *hypertension and treatment and octogenarians* ou *hypertension and outcome and elderly* ou *hypertension and outcome and older* ou *hypertension and outcome and octogenarians* ou *hypertension and outcomes and elderly* ou *hypertension and outcomes and older* ou *hypertension and outcomes and octogenarians* ou *hypertension and adverse effects and elderly* ou *hypertension and adverse effects and older* ou *hypertension and adverse effects and octogenarians.*

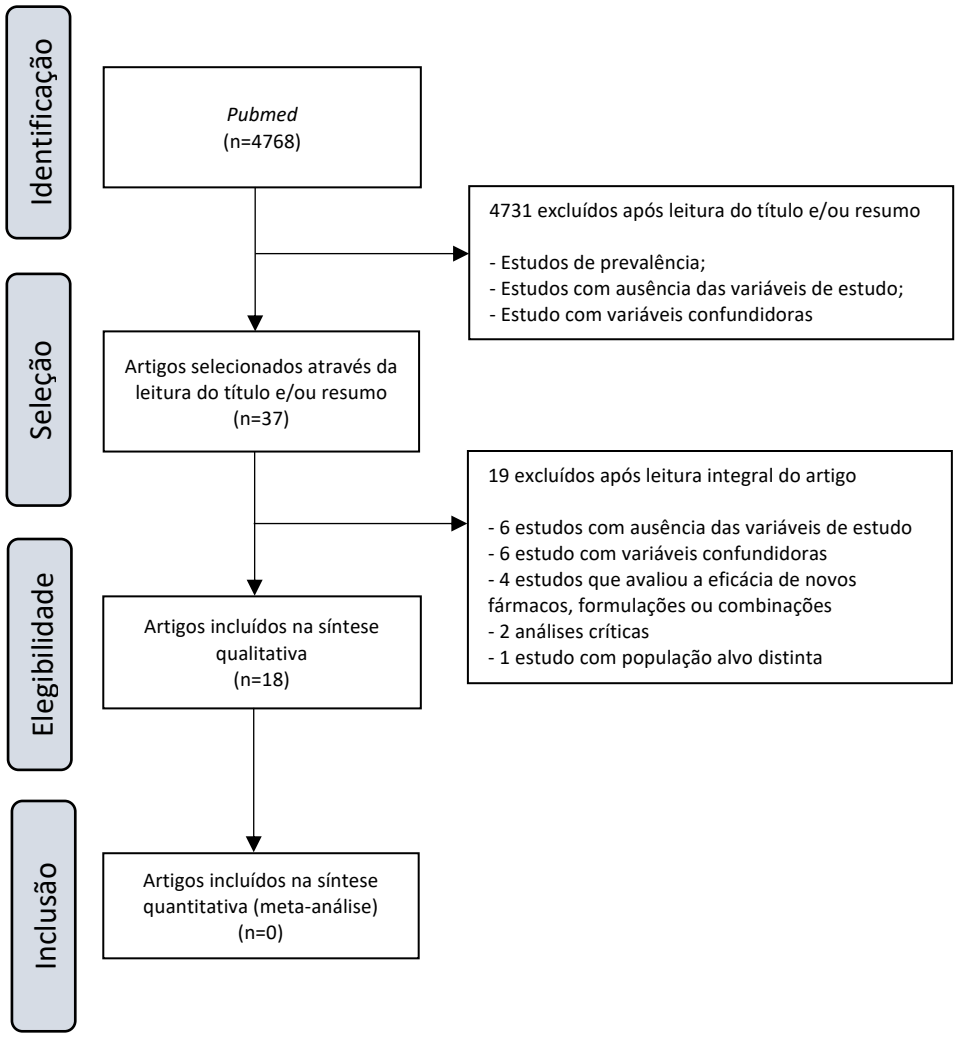


Figura I - Fluxograma PRISMA de seleção dos estudos
Adaptado de Moher, Liberati, Tetzlaff e Altman; 2009

Tabela I - Metodologia dos estudos incluídos (parte I)

Estudo (autor, ano e local)	Desenho	Critérios		Terapêutica antihipertensora	PAS inicial, mmHg (média ± DP)	Δ de referência PAS ou valor de PAS, mmHg	*Outcomes* de interesse
		Inclusão	Exclusão				
Weiss et al., 2015, EUA[37]	Observacional retrospetivo coorte	- Idade ≥ 65 anos - 2 ≥ medições de PA registadas nos 2 anos anteriores ao início do estudo - DRC estadio III-V (pré-diálise)	- Ausência de diagnóstico de HTA nos 2 anos anteriores ao estudo Medicado com ≥1 fármaco antihipertensor < 3 meses - ΔPAS >50 mmHg em 2≥ medições anteriores ao início do estudo - História de DRT (diálise ou transplante renal)	NE	NE	131–140	- PAS/mortalidade vs. idade
Sim et al, 2014, EUA[38]	Observacional retrospetivo coorte	- Idade >18 anos; - HTA ; - 1 ≥ registo da PA Medicado com 1 ≥ fármaco antihipertensor	- História de DRC terminal (diálise ou transplante renal) - IC	ARA, ACC, BB, diuréticos, outros NE	130 ± 12.4	130-139	- PAS/mortalidade vs. idade; - PAS/DRC terminal vs. idade
J.M. Jacobs et al, 2012, Israel[39]	Observacional prospetivo longitudinal coorte	- Idade 85 anos	NE	NE	147.1 ± 21.3	140	PAS/Mortalidade em normotensos/hipertensos tratados/hipertensos não tratados
J. Stessman et al., 2016, Israel[40]	Observacional prospetivo	- Idade 90 anos	NE	NE	124 ± 12	140	PAS/Mortalidade em normotensos/hipertensos tratados/hipertensos não tratados;
I .Saito et al, 2016, Japão[41]	Observacional prospetivo	- HTA - 2 ≥ registos da PA matinal em casa e 1 ≥ registo da PA pelo clínico nos 28 dias anteriores ao início do estudo - Ausência de tratamento prévio com Olmesartan	- Evento CV nos 6 meses anteriores ao início do estudo - Intervenção CV planeada - Disfunção hepática ou renal grave	Olmesartan	153.6 ± 19.0	<130	- PAS/eventos cardiovasculares vs. idade - PAS/efeitos adversos vs. idade
Delgado et al., 2016, Inglaterra[42]	Observacional coorte	- Idade ≥ 80 anos; - 3 ≥ registos da PA nos últimos 3 anos Medicado com 1 ≥ fármaco antihipertensor	- Demência - Cancro - DAC - AVC - IC -DRC terminal	Alfa-bloqueadores, ARA, ACC, BB, diurético, IECA, *centrally active antihypertensives*, diurético, inibidor da renina;	NE	145-154	- PAS/eventos cardiovasculares

Tabela I - Metodologia dos estudos incluídos (parte II)

Estudo (autor, ano e local)	Desenho	Critérios		Terapêutica antihipertensora	PAS inicial, mmHg (média ± DP)	Δ de referência PAS, mmHg ou valor de PAS definido	*Outcomes* de interesse
		Inclusão	Exclusão				
A.S. Koh et al. 2016, Singapura[43]	Observacional coorte	- Idade 48-85 anos - Medição da PAS - 1 ≥ ano de seguimento antes ao início do estudo	NE	NE	NE	120-130	- PAS/Mortalidade vs. idade - PAS/AVC vs. idade - PAS/EAM vs. idade
Banach et al. 2014, EUA[44]	Observacional coorte	- Idade >55 anos - Medicado com 1 ≥fármaco antihipertensor	- Ausência de registo da PA - Ausência de seguimento - DCV	NE	NE	<120	- PAS/Mortalidade vs. idade - PAS/Eventos CV vs. idade - PAS/AVC vs. idade - PAS/EAM vs. idade
G. Ogliari et al., 2015, Itália[45]	Observacional prospetivo coorte	- Idade > 75 anos	- Ausência de registo da PA - Ausência de registo de todas as variáveis consideradas no estudo	Alfa-bloqueador, ACC, BB, diurético, BB, IECAS	145	160-179	- PAS/Mortalidade
J.W. Lohr et al.,2014, EUA[46]	Observacional retrospetivo coorte	- Idade >70 anos - 1 ≥ exame laboratorial com medição das variáveis de interesse durante o estudo;	-DRC com TFG <60 mL/min/1.73m^2	NE	NE	130-139	- PAS/Mortalidade - PAS/DRC
Shih et al., 2016, Taiwan[47]	Observacional retrospetivo	- Idade > 65 anos	- DRC terminal - Ausência de registo da PA	NE	135.7 ± 20.3	130-139	- PAS/Todas as causas de mortalidade - Mortalidade CV;
Zheng et al., 2015, China[48]	Observacional prospetivo	- Idade ≥ 60 anos;	- Não hipertensos;	ACC, reserpina, diurético, IECA	162.5 ± 12.9	<130	- PAS/Mortalidade vs. idade - PAS/Mortalidade CV vs. idade - PAS/DAC vs. idade - PAS/AVC vs. idade
Palacios et al., 2016, EUA[49]	Observacional retrospetivo coorte	- Idade ≥ 60 anos - DRC estadio 1-5 (pré-diálise) e múltiplas	- História de DRC Terminal (diálise ou transplante renal);	ACC, ARA, BB, clonidina, diurético, IECA, vasodilatador	130 ± 12.4	120	- PAS/Mortalidade; - PAS/Eventos CV; - PAS/DRC terminal;

Tabela I - Metodologia dos estudos incluídos (parte III)

Estudo (autor, ano e local)	Desenho	Critérios		Terapêutica antihipertensora	PAS inicial, mmHg (média ± DP)	Δ de referência PAS, mmHg ou valor de PAS definido	Eventos clínicos de interesse
		Inclusão	Exclusão				
Dong et al., 2015, EUA[50]	Observacional retrospetivo coorte	- Idade ≥ 60 anos	- AVC prévio; - DM - DRC	ACC, BB, diuréticos, IECA, vasodilatador	NE	140-149	- PAS/AVC vs. idade;
Mohebi et al., 204, EUA[51]	Observacional prospetivo	- Idade ≥ 60 anos	- Ausência de registo da PA - Doença CV	NE	136.0 ± 22.3	<120	- PAS/Mortalidade vs. idade - PAS/Mortalidade CV vs. idade - PAS/Eventos CV vs. idade - PAS/EAM vs. idade
Zhang et al., 2014, China[52]	Observacional *cross-setional*	- Idade > 60 anos	- Ausência de registo de todas as variáveis consideradas no estudo; - Doença renal primária ou estenose da artéria renal - Duplicados	NE	(140,5)	NE	- Relação PA/DRC;
Wei et al., 2013, China[53]	*PROBE*	- Idade > 70 anos - PAS ≥ 150 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg ou HTA diagnosticada; - Medicado com 1 ≥ fármaco antihipertensor	- HTA secundária; DVC; EAM prévio; AVC nos últimos 6 meses IC ≥ classe III (NYHA); FEVE <40%; -Disfunção hepática; Dª autoimune; Neoplasia maligna; Dª de Alzheimer; DRC (CrS > 3,0 mg/dL) - Outras doenças não CV potencialmente fatais no decorrer do estudo;	IECA (enalapril 10mg/d) ou BB (bisopropol 2,5-5 mg/d ou metoprolol 50-100 mg/d) ou ACC (amlodipina 5-10 mg/d) ou diurético (indapamida 1,5-2,5 mg/d)	(159,5)	<140 vs. <150	- PAS/Mortalidade CV - PAS/Eventos CV - PAS/EAM; - PAS/AVC - PAS/IC
Williamson et al., 2016, EUA[54]	EC Randomizado	- Idade ≥ 75 anos); - PAS >130 mmHg; - Risco aumentado de doença CV (história clínica ou subclínica de doença cardíaca ou vascular, DRC, *score* de risco de Framingham ≥15% e idade);	- DM tipo 2; AVC prévio; IC sintomática <6 meses ou FEVE <35%; PAS inferior a 110 mmHg; - demência; EMV<3 anos; perda de peso não intencional (>10% da massa corporal) nos últimos 6 meses ou residentes num lares;	ACC, ARA, BB, diuréticos (ansa ou tiazídicos)	141,6	<120 vs. <140	- PAS/Mortalidade - PAS/Mortalidade CV - PAS/Eventos CV - PAS/DAC - PAS/AVC - PAS/IC - PAS/DRC primária ou secundária

Legenda: ACC, antagonista dos canais de cálcio; ARA, antagonista dos recetores da angiotensina; AVC, acidente vascular cerebral; AVD, atividades da vida diária; BB, betabloqueador; CrS, creatinina sérica; CV, cardiovascular; Dª, doença; DAC, doença arterial coronária; DRC, doença renal crónica; EAM, enfarte agudo do miocárdio; EC, ensaio clínico; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HTA, hipertensão arterial; IC, insuficiência cardíaca; IECA, inibidor da enzima de conversão da angiotensina; MMSE, *mini mental state examination;* NE, não especificado; PA, pressão arterial; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica; PROBE, *prospective randomised open-label blinded endpoint*; SCA, síndrome coronário agudo; TFG, taxa de filtração glomerular; vs., versus; Δ, intervalo; *os valores entre parênteses são valores estimados;

Tabela II – Algumas caraterísticas amostrais dos estudos incluídos relevantes para a presente dissertação

Estudo (autor, ano e local)	Amostra (n)	População do estudo	Duração (anos)	Idade média (anos)	Fatores de risco CV (%)											A tomar anti-hipertensivos	Outras variáveis estudadas			
									Doença CV											
					Sexo masculino	HTA	Dislipidémia	DRC	DAC	IC	DCV	DM	Obesos	Síndrome Metabólico	Fumadores		TGF, mL/min/1.73m^2	AU, mg/dL	CrS,mg/dL	Proteinúria, mg/dL
Weiss et al., 2015, EUA[37]	21015	Comunidade	11	(77.7)	(39.4)	(86.3)	NE	T	(32.7)	(23.4)	(9.7)[b]	(29.0)	(36.8)	NE	(12.5)	(89.8)	NE	NE	NE	NE
Sim et al., 2014, EUA[38]	398419	Comunidade	4	63	45	T	NE	24	19	E	8	30	43	NE	NE	T	74	NE	1	NE
J.M. Jacobs et al., 2012, Israel[39]	1159	Comunidade	5	(85)	45.1	90.6	NE	NE	38.2	13	19.1	21.4	NE	NE	4.8	77.5	NE	NE	1	NE
J. Stessman et al., 2016, Israel[40]	480	Comunidade	5	(90)	47.1	87.7	NE	9.6	25.4	10	7.5	17.9	NE	NE	24.0	75	NE	NE	NE	NE
I. Saito et al., 2016, Japan[41]	21591	Comunidade	2	64,9	49.4	T	44.6	20.1	4.5	NE	6.6	20.5	NE	NE	12.3	T	72.4	NE	NE	NE
Delgado et al., 2016, England[42]	79376	Comunidade	4.4	82.1	30.5	T	NE	NE	E	E	E	NE	NE	NE	20	T	NE	NE	NE	NE
A.S. Koh et al. 2016, Singapura[43]	30692	Comunidade	5	63.0	44.3	45.6	NE	NE	(7.8)	NE	3,89[b]	(14.6)	NE	NE	(15.0)	(35.8)	NE	NE	NE	NE
Banach et al. 2014, EUA[44]	9787	Comunidade	4.5	66.2	(26.9)	T	(41.7)	NE	E	E	E	(19.0)	NE	NE	(8.1)	T	NE	NE	NE	NE
G. Ogliari et al., 2015, Itália[45]	1587	Hospitalar (unidade de geriatria)	10	82	28.8	64.1	NE	NE	24.8	9.6	16.8	12.2	NE	NE	35.7	NE	NE	NE	NE	NE
J.W. Lohr et al.,2014, EUA[46]	15221	Comunidade	4.1	76	98.1	NE	NE	E	NE	NE	NE	22.1	NE	NE	NE	82	NE	NE	NE	NE
Shih et al., 2016, Taiwan[47]	128765	Comunidade	5.8	72.5	52.1	NE	52.1	34.3	11.6	NE	0.9	11.8	NE	NE	10.1	34.1	66.9	6.1	NE	NE
Zheng et al., 2015, China[48]	5006	Comunidade	4.8	69.5	48.6	T	NE	NE	9.2	NE	9,6[b]	0.9	NE	NE	41	28.8	NE	NE	NE	NE
Palacios et al., 2016, EUA[49]	380	Comunidade	2.9	75.5	47.1	93.9	72.6	NE	32.4	25.5	8,1[b]	50.8	55.5	NE	NE	31.4	46.7	NE	NE	100
Dong et al., 2015, EUA[50]	1750	Comunidade	13	72	36.9	NE	NE	21.2[a]	NE	NE	NE	NE	NE	15.4	40.3	NE	NE	NE	NE	NE
Mohebi et al., 204, EUA[51]	1845	Comunidade	10	65.8	51.4	41	NE	E	E	E	NE	NE	NE	10.2	21.4	NE	NE	NE	NE	NE
Zhang et al., 2014, China[52]	28258	Comunidade	2	69.4	66	68.2	41.2	NE	NE	NE	NE	47.6	10.4	NE	NE	NE	82.6	NE	NE	NE
Wei et al., 2013, China[53]	724	Randomizada	4	76.5	66.3	T	NE	E	NE	NE	23.3	NE	NE	24.9	T	NE	NE	3.7	0.9	NE
Williamson et al., 2016, EUA[54]	2636	Randomizada	3,3	79.85	62.7	T	NE	NE	(24.5)[c]	(35)[c]	E	E	E	E	NE	T	63.4	NE	NE	NE

Legenda: AU, ácido úrico; CrS, creatinina sérica; DAC, doença arterial coronária; DCV, doença cerebrovascular; DRC, doença renal crónica; E, excluídos; HTA, hipertensão arterial; IC, insuficiência cardíaca; NE, não especificado; T, todos; TFG, taxa de filtração glomerular; [a] total de indivíduos com doença cardiovascular; [b] apenas indivíduos com acidente vascular cerebral prévio; [c] doença cardiovascular total;

Tabela III: PAS alvo por faixa etária que demonstrou aumento ou diminuição do risco de incidência de eventos clínicos (parte I)

Estudo (autor, ano e local)	PAS referência, mmHg	Faixa etária (anos)	Eventos clínicos							Eventos clínicos (principais resultados)
			M todas as causas	MCV	ECV	AVC	EAM	IC	DRC	
Weiss et al., 2015, EUA[37]	131–140	65-70	✓	X	X	X	X	X	X	- 65-70 anos: aumento do risco de morte por todas as causas para PAS ≤130 ou >140 mmHg;
		71-80	✓	X	X	X	X	X	X	- 71-80 anos: aumento do risco de morte por todas as causas para PAS ≤120 mmHg;
		>80	✓	X	X	X	X	X	X	- >80 anos: aumento do risco de morte por todas as causas para PAS ≤120 mmHg;
Sim et al, 2014, EUA[38]	130-139	<70	✓	X	X	X	X	X	✓	- aumento do risco de morte por todas as causas com a diminuição da PAS (para PAS <130 mmHg) ou com o aumento da PAS (para PAS ≥140 mmHg), independentemente da idade;
		≥70	✓	X	X	X	X	X	✓	- diminuição do risco de DRC terminal para PAS 120-129 mmHg e aumento do risco para PAS<110 ou >140 mmHg, independentemente da idade;
I .Saito et al, 2016, Japão[41]	<130	<75	X	X	✓	X	X	X	X	- aumento do risco para PAS ≥160 mmHg, independentemente da idade;
		≥75	X	X	✓	X	X	X	X	
Delgado et al., 2016, Inglaterra[42]	145-154	>80	✓	X	X	✓	✓	✓	X	- aumento do risco de morte por todas as causas com a diminuição da PAS (para PAS <135 mmHg) ou com o aumento da PAS (para PAS ≥155 mmHg); - aumento linear do risco da incidência de EAM com o aumento da PAS (ΔPAS estudados: >125 mmHg até ≥ 185 mmHg); - aumento do risco da incidência de AVC para PAS≥ 165 mmHg; - aumento do risco de incidência de IC se PAS <125 ou ≥155 mmHg;
A.S. Koh et al. 2016, Singapura[43]	120-139	<60	X	✓	X	✓	✓	X	X	<60 anos: - aumento do risco de morte cardiovascular com o aumento da PAS (para PAS ≥140 mmHg); - aumento do risco de morte por EAM para PAS≥ 180mmHg, independentemente da história de doença cardiovascular; ≥60 anos: - aumento do risco de morte cardiovascular, por EAM ou por AVC, com o aumento da PAS (para PAS ≥140 mmHg);
		≥60	X	✓	X	✓	✓	X	X	
Banach et al. 2014, EUA[44]	<120	65-74	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	65-74 anos - aumento do risco de mortalidade por todas as causas com o aumento da PAS (para PAS ≥140 mmHg); ≥ 75 anos -diminuição do risco de mortalidade para PAS 130-139 mmHg;
		≥ 75	✓	X	✓	✓	✓	X	X	- aumento do risco de incidência de doença cardiovascular para PAS ≥150 mmHg, independentemente da idade; - aumento do risco de incidência de DAC para PAS ≥150 mmHg, independentemente da idade;
G. Ogliari et al., 2015, Itália[45]	160-179	≥ 75	✓	X	X	X	X	X	X	- aumento do risco para PAS <140 mmHg;
J.W. Lohr et al.,2014, EUA[46]	130-139	≥ 70	✓	X	X	X	X	X	✓	- aumento do risco de morte por todas as causas com o aumento da PAS (para PAS <130 mmHg); - aumento do risco de incidência de DRC com o aumento da PAS (para PAS ≥140 mmHg);
Shin et al., 2016, Taiwan[47]	130-139	≥ 65	✓	✓	X	X	X	X	X	- aumento do risco de morte por todas as causas para PAS <110 mmHg; - aumento do risco de mortalidade por todas as causas e cardiovascular para PAS ≥140 mmHg;

Tabela III: PAS alvo por faixa etária que demonstrou aumento ou diminuição do risco de incidência de eventos clínicos (parte II)

Estudo (autor, ano e local)	PAS referência, mmHg	Faixa etária (anos)	Eventos clínicos							Eventos clínicos (principais resultados)
			M todas as causas	MCV	ECV	AVC	EAM	IC	DRC	
Zheng et al., 2015, China[48]	<130	≥ 60	✓	✓	X	✓	✓	X	X	- aumento do risco de morte por todas as causas e cardiovascular com o aumento da PAS (para PAS ≥140 mmHg) - aumento do risco de incidência de AVC e de EAM com o aumento da PAS (para PAS ≥140 mmHg);
Dong et al., 2015, EUA[50]	140-149	60-80	X	X	X	✓	X	X	X	60-80 anos: aumento do risco de incidência de AVC com o aumento da PAS (para PAS ≥140 mmHg)
		≥ 80	X	X	X	✓	X	X	X	≥ 80 anos: não foram encontrados resultados importantes;
Mohebi et al., 2014, EUA[51]	<120	≥ 60	✓	✓	✓	X	✓	X	X	- aumento do risco de morte cardiovascular para PAS ≥150 mmHg; - aumento do risco de incidência de eventos cardiovasculares e DAC para PAS >140 mmHg;
Zhang et al., 2014, China[52]	NE	≥ 60	X	X	X	X	X	X	✓	- aumento do risco de incidência de DRC para PAS <90 e >140 mmHg;
Palacios et al., 2016, EUA[49]	120	≥ 60	✓	X	✓	X	X	X	✓	- aumento do risco de morte por todas as causas para PAS <120 mmHg;
J.M. Jacobs et al, 2012, Israel[39]	140	>85	✓	X	X	X	X	X	X	- não foram encontrados resultados importantes; Observação: Normotensos, hipertensos tratados controlados ou não controlados e não tratados;
J. Stessman et al., 2016, Israel[40]	140	>90	✓	X	X	X	X	X	X	- não foram encontrados resultados importantes; Observação: Normotensos, hipertensos tratados e não tratados;
Wei et al., 2013, China[53]	140 vs. 150	≥ 70	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	- diminuição da morte por todas as causas e cardiovascular, no grupo a receber terapêutica intensiva comparativamente com o grupo a receber terapêutica standard; - diminuição da ocorrência de eventos cardiovasculares, AVC e IC no mesmo subgrupo; Observação: **PAS final** (terapêutica Intensiva vs. standard): 135,7 mmHg versus 149,2 mmHg
Williamson et al., 2016, EUA[54]	120	≥ 75	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	- diminuição da de morte por todas as causas e cardiovascular, no grupo a receber terapêutica intensiva comparativamente com o grupo a receber terapêutica standard; - diminuição da ocorrência de eventos cardiovasculares, AVC, EAM e IC e aumento da ocorrência de DRC secundária, no subgrupo intensivo; Observação: **PAS final** (terapêutica intensiva vs. standard): 134,8 mmHg vs. 134.8 mmHg

Legenda: AVC, acidente vascular cerebral; EAM, enfarte agudo do miocárdio; ECV, evento cardiovascular; CV, cardiovascular; DAC, doença arterial coronária; DRC, doença renal crónica; IC, insuficiência cardíaca; M, mortalidade; MCV, mortalidade cardiovascular; PAS, pressão arterial sistólica; TFG, taxa de filtração glomerular; vs., versus; Δ, intervalo; ✓ - evento estudado; X – evento não estudado;

Tabela IV: Efeitos adversos associados à terapêutica antihipertensora

Estudo (autor, ano e local)	Faixa etárias comparadas (anos)	Efeitos adversos estudados									Efeitos adversos (principais resultados)
		Tonturas	Tonturas posturais	Hipotensão	Hipotensão ortostática	Quedas	Síncope	Doença Renal Aguda	Alterações hidroeletro-líticas	Total de eventos adversos	
I .Saito et al, 2016, Japão[41]	<75 vs. ≥75	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	✓	- a incidência de efeitos adversos, particularmente, de hipotensão e de hipotensão ortostática foi superior no subgrupo ≥75 anos, comparativamente com o subgrupo <75 anos;
Banach et al. 2014, EUA[44]	55-64	X	X	X	X	✓	X	X	X	X	- não foram encontrados resultados importantes relacionados com a idade;
	65-74	X	X	X	X	✓	X	X	X	X	
	≥ 75	X	X	X	X	✓	X	X	X	X	
Williamson et al., 2016, EUA[54]	≥ 75	X	X	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	- não foram encontrados resultados importantes;

Legenda: X –efeito adverso não avaliado; ✓- efeito adverso avaliado;
*os restantes estudos incluídos nesta revisão sistemática não avaliaram os efeitos adversos associados à terapêutica antihipertensora.