

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

A Hipertensão Arterial no Idoso: Complicações do tratamento e valores alvo

José Eduardo da Costa Ramos

2019



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Artigo de Revisão Bibliográfica

Título: A Hipertensão Arterial no Idoso: Complicações do tratamento e valores alvo

Autor: José Eduardo da Costa Ramos, 6º Ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; número de aluno 201103689.

E-mail: ze.eduardo.r@gmail.com

Orientador: Professor Doutor Luís Andrés Amorim Alves, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar; Universidade do Porto, Unidade de Saúde Familiar St. André de Canidelo; Administração Regional de Saúde do Norte.

E-mail: laalves@icbas.up.pt

Junho, 2019

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Junho, 2019

Autor:

Jose' Eduardo da Costa Ramos

Orientador:

RESUMO

A Hipertensão Arterial é um dos fatores de risco modificáveis mais importantes no desenvolvimento de doenças cardiovasculares e está associada à população idosa, sendo que em Portugal esteja presente em 71,3% dos indivíduos com mais de 65 anos, e a nível global tem uma incidência de 60% nos doentes com idade superior a 80 anos.

O objetivo deste trabalho é abordar a Hipertensão Arterial no idoso com especial relevância na questão das complicações no tratamento e os valores alvo a atingir nesta população. Foram realizadas pesquisas em livros de Medicina Interna e no motor de busca *Pubmed* usando as palavras chave “*blood pressure*”, “*blood pressure determination*”, “*hypertension*”, “*aged*”, “*target organ damage*”, “*antihypertensive agents*”, “*accidental falls*”, “*therapeutics*” e “*adverse effects*” tendo sido selecionados um total de 102 artigos de acordo com o seu título, resumo, idioma e ano de publicação.

Existem estratégias farmacológicas e não farmacológicas para o controlo da PA que são habitualmente bem toleradas e eficazes nos doentes idosos. Ainda assim, há algumas discrepâncias entre as *guidelines* no que diz respeito aos valores alvo do tratamento da população idosa, sendo que nas europeias os objetivos na população geriátrica são idênticos aos da população em geral. Estas diferentes recomendações resultam da controvérsia de vários estudos, no que diz respeito aos eventos adversos associados à estratégia de tratamento.

A complicação mais comum do tratamento é a hipotensão e, conseqüentemente, as quedas que resultam em fraturas, traumatismos crânio encefálicos, entre outros. A adesão terapêutica nos idosos é baixa e resulta de vários fatores como o baixo nível social, a diminuição cognitiva e o custo associado à medicação. Os efeitos adversos dos fármacos são também uma causa. Contudo apesar de haver uma relação entre os Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II e uma menor taxa de descontinuação da terapêutica, não é evidente a associação dos eventos adversos provocados pelas diferentes classes farmacológicas com a adesão ao tratamento.

Assim, as últimas recomendações sugerem que o tratamento da Hipertensão Arterial nos idosos deve ser semelhante ao da população em geral porque melhoram o prognóstico e não implicam mais eventos adversos, desde que haja uma avaliação regular da estratégia terapêutica e dos graus de fragilidade e dependência dos doentes.

Palavras-chave: hipertensão, idoso, terapêutica, agentes anti-hipertensores, efeitos adversos, quedas acidentais.

ABSTRACT

Hypertension is one of the most important modifiable risk factors in the development of cardiovascular diseases and is associated with the elderly population. In Portugal it's present in 71.3% of individuals over 65 years of age, and globally has an incidence of 60% in patients over 80 years of age.

The objective of this study is to address hypertension in the elderly with special relevance in the issue of complications in treatment and target values to be achieved in this population. Research was conducted in Internal Medicine books and Pubmed search engines using the keywords "blood pressure", "blood pressure determination", "hypertension", "aged", "target organ damage", "antihypertensive agents" accidental falls ", " therapeutics "and" adverse effects". A total of 102 articles were selected according to their title, abstract, language and year of publication.

There are pharmacological and non-pharmacological strategies for blood pressure control that are usually well tolerated and effective in elderly patients. Nevertheless, there are some discrepancies between the guidelines regarding the target values in the treatment of the elderly population, whereas in the European the objectives in the geriatric population are identical to those of the general population. These different recommendations result from the controversy of several studies with regard to adverse events associated with the treatment strategy.

The most common complication of treatment is hypotension and, consequently, falls resulting in fractures, traumatic brain injury, among others. Therapeutic adherence in the elderly is low and results from several factors such as low social status, cognitive decline and cost associated with medication. Adverse effects of drugs are also a cause, however, although there is a relationship between Angiotensin II Receptor Antagonists and a lower rate of discontinuation of therapy, the association of adverse events caused by different drug classes with adherence to treatment is not evident.

Thus, the latest recommendations suggest that the treatment of arterial hypertension in the elderly should be similar to that of the general population because they improve the prognosis and do not imply more adverse events, since there is a regular evaluation of the therapeutic strategy and the degrees of frailty and dependence of the patients.

Keywords: *hypertension, aged, therapeutics, antihypertensive agents, adverse effects, accidental falls.*

LISTA DE ABREVIATURAS

- AIT - Acidentes Isquémicos Transitórios
- AMPA - Auto Medição da Pressão Arterial
- ARA II- Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II
- ASCOT- *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*
- AVC- Acidentes Vasculares Cerebrais
- BB – β - Bloqueadores
- BCC- Bloqueadores dos Canais de Cálcio
- DAC- Doença Arterial Coronária
- DASH- *Dietary Approach to Stop Hypertension*
- DC - Débito Cardíaco
- DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
- DRC- Doença Renal Crónica
- EAM- Enfarte Agudo do Miocárdio
- ECG- Eletrocardiograma
- ECR- Ensaios Clínicos Randomizados
- ESC- European Society of Cardiology
- ESH- European Society of Hypertension
- EWHP- *European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly*
- HBB- Hipertensão da Bata Branca
- HSI- Hipertensão Sistólica Isolada
- HTA- Hipertensão Arterial
- HVE- Hipertrofia Ventricular Esquerda
- HYVET- *Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older*
- IC- Insuficiência Cardíaca
- IECA- Inibidores da enzima conversora da Angiotensina
- IMC- Índice de Massa Corporal
- ISRAA- Inibidores do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
- JNC 8- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure
- LOA- Lesões de Órgão Alvo
- MAPA- Medição no Ambulatório da Pressão Arterial
- PA- Pressão Arterial

PAD- Pressão Arterial Diastólica

PAS- Pressão Arterial Sistólica

PATHWAY-2 - *Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy-2*

PATHS- *Prevention and Treatment of Hypertension Study*

RVP - Resistência Vascular Periférica

SAOS - Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

SCOPE- Study on Cognition and Prognosis in the Elderly

SHEP- *Systolic Hypertension in the Elderly Program*

SPRINT- *Systolic Blood Pressure Intervention Trial*

TFG- Taxa de Filtração Glomerular

TONE - *Trial of Nonpharmacological Interventions in the Elderly*

VE- Ventrículo Esquerdo

ÍNDICE

Introdução	1
Objetivos.....	3
Material e Métodos	3
Epidemiologia.....	4
Diagnóstico, Definição e Classificação da Hipertensão Arterial	5
Tipos de Hipertensão Arterial.....	7
Fisiopatologia	10
Lesões de órgão alvo.....	13
Tratamento da hipertensão no idoso	17
Valores Alvo no tratamento da Hipertensão Arterial no idoso	28
Complicações do tratamento da Hipertensão Arterial no idoso	30
Conclusão.....	38
Apêndice	40
Referências Bibliográficas	45

LISTA DE TABELAS:

TABELA I – Classificação da HTA Guidelines ESC/ESH 2018

TABELA II- Pontos de Corte para a PA de acordo com o local de medição- guidelines ESC/ESH 2018

TABELA III- Principais ECR realizados no idoso - guidelines ESC/ESH 2018

TABELA IV- Recomendações de valores alvo da HTA para a população idosa ESC/ESH 2018 e JNC8

TABELA V- Contra indicações dos fármacos recomendados para o tratamento da HTA – Guidelines ESC/ESH 2018

Introdução

A Hipertensão arterial (HTA) é um dos fatores de risco modificáveis mais importante no que diz respeito às Doenças Cardiovasculares. É, ainda, proporcionador de perda de qualidade de vida precoce e, segundo o *Global Burden Disease* de 2017, afeta cerca de mil milhões de indivíduos em todo o mundo¹. Na população idosa é ainda mais prevalente tendo duplicado nos últimos 40 anos o número nestes indivíduos, sendo que nas pessoas com mais de 80 anos estima-se que 60% apresentem valores de Pressão Arterial (PA) anormalmente elevados². Em Portugal, os dados estimados para a HTA na população geriátrica situam-se nos 71,3%.³

A relação entre a HTA e outros fatores de risco cardiovasculares como o tabaco, obesidade e dislipidemia, entre outros, é conhecida e, por isso, resulta num aumento do número de patologias como o enfarte agudo do miocárdio (EAM), a insuficiência cardíaca (IC), a doença renal crónica (DRC) e os acidentes vasculares cerebrais (AVC)⁴. Assim, a educação para a evicção de comportamentos prejudiciais deve ser uma prioridade médica. Dado o envelhecimento progressivo das populações é de prever também um aumento dos casos de HTA e, deste modo o diagnóstico precoce e a monitorização de possíveis lesões de órgão alvo (LOA) são fundamentais para a diminuição do risco de mortalidade e comorbilidades associadas a esta patologia. As lesões macro e microvasculares são evidentes ao nível do coração, cérebro, rim, olho e vasos sanguíneos, representando as complicações associadas ao aumento progressivo e crónico da PA⁵.

O tratamento farmacológico e não farmacológico demonstrou ser eficaz na diminuição das taxas de mortalidade e do risco cardiovascular, sendo que uma diminuição de 10mmHg na Pressão Arterial Sistólica (PAS) e de 5 mmHg na Pressão Arterial Diastólica (PAD) representa uma redução significativa nas taxas mencionadas⁶. Ainda assim, apesar do tratamento farmacológico ser seguro e, habitualmente, bem tolerado mesmo na população idosa, as taxas de adesão terapêutica são reduzidas e, por isso o controlo tensional nem sempre é o adequado⁷.

Quanto às guidelines existentes para o tratamento da HTA as recomendações Europeias⁸ e dos Estados Unidos da América⁹ apresentam algumas diferenças, no que diz respeito aos valores alvo para a população idosa, sendo que as Europeias são mais ambiciosas em relação a estes valores, desde que a sua condição física não acarrete o agravamento ou o surgimento de comorbilidades, bem como de efeitos adversos.

O efeito adverso mais comum associado ao tratamento prende-se com a hipotensão que, na população geriátrica, dada a presença mais marcada de comorbilidades e maior

fragilidade física, pode implicar um maior número de eventos como quedas que por sua vez aumentam o risco de fraturas, traumatismos crânio encefálicos e mesmo de morte¹⁰.

Deste modo, a abordagem individualizada do doente idoso deve ser preferida para permitir o incremento da adesão ao tratamento e evitar ao máximo a progressão da HTA, bem como da ocorrência de eventos relacionados com a terapêutica prejudiciais para o idoso⁸.

Objetivos

Dada a elevada prevalência da HTA e da população idosa, os objetivos desta dissertação são a realização de uma abordagem teórica ao tema da HTA no Idoso com especial relevância às complicações associadas ao tratamento, assim como os valores alvo a atingir com as estratégias terapêuticas nesta população. A relação entre esses valores alvo e a ocorrência de complicações será avaliada para perceber se estratégias mais agressivas, no que diz respeito aos valores de PA, correspondem a um aumento do número de eventos adversos como hipotensão e quedas. O diagnóstico da HTA, assim como a fisiopatologia, as LOA associadas e o tratamento serão também abordadas ao longo do texto. Por fim, a adesão terapêutica e a sua possível associação com a ocorrência de eventos prejudiciais aos doentes será debatida.

Material e Métodos

Quanto aos Métodos utilizados foram efetuadas pesquisas em livros de Medicina Interna, nomeadamente, no *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19ª edição e no motor de busca "Pubmed", utilizando as seguintes palavras chave: "blood pressure", "blood pressure determination", "hypertension", "aged", "target organ damage", "antihypertensive agents", "accidental falls", "therapeutics" e "adverse effects". Foram pesquisados artigos originais e de revisão bibliográfica realizados entre 2009 e 2019 em inglês. De seguida, selecionaram-se 87 artigos relevantes para o trabalho proposto, tendo em conta o seu título e o resumo. Por fim, de modo a alargar a busca e a diminuir a perda de artigos relevantes foi realizada uma pesquisa pelas referências bibliográficas dos artigos selecionados tendo sido escolhidos mais 15 artigos.

Epidemiologia

A nível mundial, em 2017¹¹, a população com idade superior a 65 anos situava-se aproximadamente nos 650 milhões de pessoas, sendo que a perspetiva para as próximas décadas, tendo em conta a velocidade de crescimento desta população em específico, é que este número aumente para mais do dobro¹.

Em Portugal, perspetivam-se direções semelhantes às esperadas a nível global, sendo que pelos dados de 2016¹² a população idosa estima-se em 2,1 milhões de pessoas, correspondendo a um aumento de 16% desde 2005, fazendo com que esta faixa etária seja 21,3% da população total. Em 2017, o índice de envelhecimento, que corresponde ao número de idosos com mais de 65 anos por 100 jovens com idade inferior a 15 anos, situava-se nos 153,2%, ou seja, o seu valor mais elevado desde que há registos¹². Para 2050, em Portugal, a evolução esperada é que a população idosa seja de 3,2 milhões de pessoas, ou seja, 35,5% da população total, o que confirma a tendência de envelhecimento das populações¹².

Para a HTA, as estimativas epidemiológicas, segundo dados de 2015 é que quase 900 milhões de pessoas sejam afetadas por esta patologia, o que representa um aumento para o dobro em relação a dados de 1990¹³. A prevalência da HTA em doentes com idade superior a 80 anos, em 2015, foi estimada nos 60% da população dessa faixa etária¹³. Ainda assim, outros dados, nomeadamente, das *guidelines* da ESC/ESH apontam para 1.13 mil milhões de casos em todo o mundo⁸.

Em Portugal, a prevalência estimada no ano de 2015 foi de 35% em toda a população³. Em termos de evolução deste dado estatístico, observou-se uma redução em relação a dados de 2003 (estudo PAP) e 2011 (estudo PHYSA), cujos resultados foram de 42,1% e 42,2%³. Na faixa etária dos indivíduos com idade superior a 65 anos, a prevalência da HTA, tendo em conta os dados de 2015 situa-se nos 71,3%³.

Diagnóstico, Definição e Classificação da Hipertensão Arterial

De acordo com o *Eight Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 8) o diagnóstico de HTA é definido após o registo de valores de PAS ≥ 140 mmHg e/ou da PAD ≥ 90 mmHg, em pelo menos 2 ocasiões⁹.

Quanto à Classificação (Tabela I), segundo as guidelines da *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension* (ESC/ESH), a hipertensão é classificada segundo os valores de PA registados, sendo que entre valores de PAS 130-139 mmHg e PAD 85-89 mmHg é considerada normal alta, PAS 140-159mmHg e 90-99mmHg grau 1, PAS 160-179mmHg e PAD 100-109mmHg grau 2 e PAS ≥ 180 mmHg e PAD ≥ 110 mmHg grau 3⁸.

Esta classificação deve ser acompanhada de uma avaliação do risco cardiovascular e renal, bem como de uma estratificação dos restantes fatores de risco associados a estes eventos, de modo a que seja possível aos clínicos analisarem a estratégia de tratamento a propor ao doente.

O doente idoso que recorre à consulta com a suspeita ou não de hipertensão deve ser avaliado com realização de anamnese completa, tentando perceber se há registos prévios de PA, assim como terapêuticas anteriores, fatores de risco, sintomas de LOA ou história familiar de doenças Cardiovasculares e HTA⁸.

Na realização do exame físico, as recomendações para a medição da PA no consultório incluem um período de repouso num ambiente calmo e confortável de pelo menos 5 minutos. Em seguida, devem ser realizadas 3 medições com 1 a 2 minutos de intervalo, sendo realizadas medições adicionais se as 2 primeiras leituras diferirem mais de 10 mmHg. A PA registada deve ser a média das 2 últimas medições⁸.

A dimensão do cuff é de vital importância para diminuir o viés de medição, sendo a medida standard de 12 a 13 cm de largura e 35 cm de comprimento. Caso seja necessário, devem ser utilizados cuffs de dimensão superior ou inferior. Este deve estar posicionado ao nível do coração, com o braço e as costas apoiadas para impedir a contração muscular, o que elevaria a PA⁸.

A medição da PA, 1 minuto e 3 minutos, após levantar da posição sentada deve ser realizada em todos os doentes para exclusão de hipotensão ortostática, nomeadamente, em indivíduos com idade avançada⁸.

A auto medição da pressão arterial (AMPA) em casa deve ser realizada durante 6 a 7 dias consecutivos com medições de manhã e de tarde, após um período de repouso de 5 min¹⁴.

Como observado, na tabela II, em anexo, os pontos de corte são inferiores quando comparados com a medição no consultório e está mais de acordo com os valores apresentados no dia a dia pelo individuo. Apresenta uma maior correlação com as LOA e prediz melhor a morbidade e mortalidade associada¹⁵. Há, ainda, registo de maior adesão terapêutica com este mecanismo, quando combinado com o aconselhamento e educação para a hipertensão, persistindo por, pelo menos, 12 meses¹⁶.

A medição da PA em ambulatório (MAPA), oferece a média das medições de PA por um determinado período, normalmente, por 24h. São necessárias 70% de medições bem sucedidas para o estudo ser validado. Os valores de PA no ambulatório são inferiores em relação aos do consultório e, desse modo os valores críticos para o diagnóstico são inferiores também⁸.

Tal como na AMPA, também a MAPA tem melhor correlação com as LOA ,assim como com eventos de morbidade ou fatais do que a medição no consultório^{17,18}.

As vantagens da AMPA em relação à medição no consultório prendem-se, em primeiro lugar, pelo despiste da hipertensão da bata branca(HBB) e da hipertensão mascarada, por outro lado nas medições em casa o doente encontra-se mais relaxado, o método é barato e há uma participação do doente no controlo do problema de saúde. Já a MAPA tem valor prognóstico, permite medições durante a noite e em situações de dia a dia. Contudo, no caso da MAPA o método é dispendioso e por vezes desconfortável, enquanto que na AMPA o doente tem de estar estático e a medição está muito sujeita a erros⁸.

Os sinais que possam indicar HTA secundária, nomeadamente, características da doença de Cushing, rins de dimensão aumentada, auscultação de sopros, diferença de PA nos 2 membros entre outros devem ser pesquisados⁸. Há ainda a importância da medição do peso corporal para obtenção do Índice de Massa Corporal (IMC), bem como do perímetro abdominal dada a associação entre a obesidade e a HTA.

As *guidelines* Europeias recomendam a avaliação analítica do doente através da realização de hemograma, bioquímica (perfil lipídico, ionograma, perfil renal e glicemia), análise de urina e eletrocardiograma (ECG). Para a identificação de causas secundárias ou LOA

associadas realizam-se exames como ecocardiograma, fundoscopia, índice tornozelo-braquial, medição da velocidade da onda de pulso, entre outros⁸.

Tipos de Hipertensão Arterial

Hipertensão Essencial

A Hipertensão essencial é a subida da PA sem causa determinada e é o tipo mais prevalente, o que representa cerca de 90% dos casos, sendo um desafio para a saúde pública mantendo-se como uma das maiores causas de morbidade e mortalidade modificáveis¹⁹.

Hipertensão Resistente

A Hipertensão Resistente é definida como a elevação da PA acima do valor considerado normal (PAS >140 mmHg e PAD >90 mmHg) em doentes tratados com 3 anti hipertensores de classes diferentes, nomeadamente, com bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA II) e diuréticos. Todos estes fármacos devem ser administrados na dose máxima tolerada e na frequência apropriada²⁰.

Estes doentes são considerados de alto risco para eventos cardiovasculares que impliquem morbidade e mortalidade, assim como estão mais expostos aos efeitos secundários dos fármacos²⁰. Nestes casos, deve ser feita a exclusão de causas secundárias de hipertensão, para além da não adesão à terapêutica, que representa aproximadamente 50% dos casos de resistência ao tratamento^{20,21}.

A HTA resistente é mais prevalente nos homens, em doentes cujo valor de PA inicial é maior, obesos, diabéticos, insuficientes renais, nos doentes com aterosclerose, Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), LOA, indivíduos com idades superiores a 75 anos e com consumo excessivo de sal⁸.

Hipertensão pseudo resistente

Muitos dos casos de possível HTA resistente são, na verdade, casos de pseudo hipertensão e os fatores mais, comumente, associados prendem-se com a não adesão

terapêutica, como foi referido acima, mas também com a HBB, erros técnicos na medição da PA, má estratégia terapêutica e ainda a calcificação arterial nos membros superiores que é mais prevalente em idosos tendo o seu impacto nas medições da PA²². A calcificação arterial que surge, frequentemente, com a idade avançada pode ser reconhecida através da realização da manobra de Osler, ou seja, a presença de pulso arterial radial palpável, após a insuflação do cuff acima da PAS, apesar da sua baixa especificidade e sensibilidade⁸.

Hipertensão secundária

Representa os casos de HTA em que é possível identificar a causa, cujo tratamento pode ser feito e é específico para essa mesma causa. No caso da população mais idosa deve haver o despiste de aldosteronismo primário, através da avaliação dos valores de renina e aldosterona. Sintomas de SAOS devem ser pesquisados, assim como o agravamento da função renal, após início de IECA, que pode sugerir estenose da artéria renal²³.

As intervenções terapêuticas devem ser consideradas, mesmo em fases avançadas da vida, uma vez que vão permitir um melhor controlo da PA com recurso a menos medicação, para além de atrasar a progressão do dano vascular e das LOA²³.

A maior parte dos casos de HTA, nos idosos, são identificados como HTA essencial. Ainda assim, esse valor estará sobrestimado dada a prevalência de condições como o SAOS nesta faixa etária²³. Deste modo, apesar de não ser exequível a avaliação de causas secundárias de todos os doentes com hipertensão, é necessária a atenção para sinais que possam sugerir outros mecanismos^{8,23}.

Hipertensão Sistólica Isolada

A Hipertensão Sistólica Isolada (HSI) é definida como a PAS>140 mmHg com valores de PAD<90 mmHg e, segundo alguns dados, representa 9,4% dos doentes com HTA, sendo que é mais comum na população idosa representando 29,4% desse total²⁴.

Esta condição pode ocorrer em doentes com HTA essencial de longa duração ou de novo, como resultado do aumento da rigidez arterial, nomeadamente, em doentes mais idosos²⁴.

Pelas *guidelines* europeias, de 2018, a HSI foi dividida em graus 1,2 e 3 de acordo com os valores de PAS. Há evidência da sua associação com o aumento da incidência de Doença Arterial Coronária (DAC), assim como doença cerebrovascular e IC. Um estudo internacional

multicêntrico, mais recente, revelou a associação, independente, entre a HSI e taxa de mortalidade global, bem como com os eventos cardiovasculares fatais e não fatais^{8,24}.

Hipertensão da bata branca

Este tipo de HTA resulta da medição de valores elevados de PA no consultório acompanhados de valores normais no ambulatório. A sua prevalência na população idosa estima-se ser superior a 50%, sendo que em doentes com LOA, em que há repetição das medições ou em que o médico não está envolvido nestas medições a percentagem de doentes é inferior⁸.

A prevalência das LOA, nestes doentes, é também inferior, assim como o risco cardiovascular quando comparado com doentes com HTA sustentada. Por outro lado, a HBB parece ter algum efeito na atividade simpática adrenérgica em relação aos indivíduos normotensos, o que implica uma maior presença de fatores de risco metabólicos, assim como uma maior probabilidade de vir a desenvolver HTA e Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE)²⁵.

O diagnóstico deve ser confirmado através de medições fora e dentro do consultório, assim como uma avaliação de fatores de risco e de LOA. A MAPA e a AMPA devem ser realizadas para confirmar a HBB⁸.

Hipertensão mascarada

A Hipertensão mascarada define-se como o contrário da HBB, ou seja, valores de PA no consultório normais e no ambulatório elevados. É encontrado em cerca de 15% dos doentes com PA normal, no consultório⁸.

Doentes com diabetes, DRC e história familiar de HTA estão mais associados à ocorrência deste tipo. Há, ainda, um aumento da atividade adrenérgica com um maior risco de desenvolvimento de diabetes e de HTA sustentada⁸.

Fisiopatologia

Na maioria dos casos de HTA não há uma causa subjacente, nomeadamente, ao nível renal ou adrenal, ainda assim, vários mecanismos estão envolvidos no controlo da PA, como o sistema renina-angiotensina, o sistema nervoso simpático, fatores endoteliais, entre outros. Deste modo, a falha desses mesmos mecanismos serão a causa do desenvolvimento desta patologia, estando também associados fatores como o consumo excessivo de sal, a obesidade e a insulino resistência, para além de possíveis causas genéticas²⁶. Os mecanismos associados ao desenvolvimento de HTA são:

Débito cardíaco e Resistência vascular periférica

A manutenção de valores tensionais adequados depende do balanço entre o débito cardíaco (DC) e a resistência vascular periférica (RVP), sendo que, na maioria dos casos, apesar do DC ser normal, há um aumento da RVP que é determinada pelas pequenas arteríolas cujas paredes contém células musculares lisas. A contração desse músculo aumenta o nível de cálcio intracelular e a continuação desse mecanismo implica a alteração estrutural das paredes arteriolares, tornando-as mais espessas e, conseqüentemente, causando um aumento irreversível da RVP²⁶.

No idoso, com o envelhecimento, ocorrem modificações na estrutura cardíaca e da parede dos vasos, nomeadamente, o espessamento da camada média. Este facto, associado a uma maior exposição de agentes vasoativos, tais como noradrenalina e endotelina 1, leva à disfunção endotelial e à diminuição da concentração de óxido nítrico, impedindo, deste modo a vasodilatação, ou seja, aumentando a rigidez arterial e, conseqüentemente, elevando a PA²⁷.

Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

A Renina, secretada pelo aparelho justaglomerular, é responsável pela conversão de angiotensinogénio em angiotensina I que, sendo um fator fisiologicamente inativo, é convertido pela enzima conversora da angiotensina em angiotensina II, que é um potente vasoconstritor. Por isso, este sistema está relacionado com o controlo da PA, sendo que a sua inibição é um dos mecanismos possíveis para o controlo da HTA^{26,28}.

Sistema Nervoso autónomo

O Sistema Nervoso Autónomo, nomeadamente, o Simpático tem um papel relevante no controlo tensional, através da adrenalina e noradrenalina, estimulando tanto a vasoconstrição como a vasodilatação arterial. É responsável na mediação das alterações tensionais em resposta a estímulos curtos, como por exemplo, um stress emocional, contudo, o seu envolvimento no controlo da PA a longo prazo é mais controverso^{26,29}.

O aumento da atividade do Sistema Nervoso Simpático está relacionado com mecanismos complexos, envolvendo alterações nos baro e quimiorreceptores, tanto a nível central como a nível periférico, elevando a PA, através da estimulação cardíaca, da vasculatura periférica e ao nível renal²⁸.

Com a idade, há uma diminuição da sensibilidade dos baroreceptores cardíacos, ou seja, são necessários valores tensionais mais elevados para desencadear uma resposta, levando por isso, à desregulação da PA²⁹. Há, ainda, a registar o facto de a concentração de noradrenalina em doentes idosos ser superior à que se encontra em indivíduos mais jovens, podendo também essa ser uma causa possível para o desenvolvimento de HTA³⁰.

Genética

Causas genéticas estão também associadas ao desenvolvimento de HTA, tendo sido identificados alguns genes que, individualmente ou em conjunto, contribuem para o seu desenvolvimento, sendo difícil quantificar a contribuição de cada um nos casos identificados²⁶. Apesar de tudo, há evidência de que a HTA é duas vezes mais comum em indivíduos, cujos pais são hipertensos, para além de terem sido encontrados níveis de angiotensinogénio no plasma superiores em filhos de pais hipertensos. Contudo, em alguns casos, essa concordância familiar deve-se, também, a hábitos comuns, como por exemplo, a dieta²⁶.

Deste modo, todas estas causas e a sua consequente desregulação, associados a fatores de risco como obesidade, diabetes e dislipidemia implicam aumento da PA, bem como alterações micro e macrovasculares. Nos idosos, há, ainda, a referir o envelhecimento renal, caracterizado por glomerulosclerose e fibrose intersticial, desencadeando uma diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) e, consequente, alteração nos mecanismos homeostáticos de regulação da PA. A diminuição da atividade da bomba sódio/potássio e o aumento da atividade da bomba de cálcio, relacionados com a idade, causa níveis elevados de sódio e cálcio intracelular, aumentando ainda mais a vasoconstrição. Este aumento dos níveis de sódio tem

particular importância nos indivíduos idosos, dada a sua capacidade diminuída de excreção renal do excesso, devido à diminuição da TFG, propagando ainda mais o aumento tensional³⁰.

Lesões de órgão alvo

As LOA, na HTA, são alterações estruturais ou funcionais a nível cardíaco, vascular, cerebral, renal e ocular, sendo as manifestações deste atingimento um marcador precoce do agravamento clínico da hipertensão e, desse modo, podem ser utilizados como preditores da eficácia do tratamento anti-hipertensivo, ao longo do tempo. De facto, a presença de alterações como doença cerebrovascular, DAC, IC e diminuição da TFG, levam a um aumento do risco cardiovascular, tanto na população em geral, como no caso específico dos doentes idosos e a sua avaliação é fundamental na estratificação deste risco⁵.

A mortalidade relacionada com a hipertensão provém também destas lesões que se traduzem em HVE, proteinúria, retinopatia e demência vascular, uma vez que os órgãos em questão recebem grande parte do sangue circulante na vasculatura dos indivíduos e desse modo, a elevação da PA terá um impacto importante^{31,32}.

Coração

Muitos fatores de risco para a hipertensão contribuem, também, para o desenvolvimento de doença cardíaca, sugerindo, por isso, mecanismos semelhantes em termos fisiopatológicos. É conhecido que a idade avançada, o sexo masculino, excesso ponderal, história familiar e o tabaco aumentam o risco, tanto de desenvolver hipertensão, como da ocorrência de eventos do foro cardíaco³³.

As doenças cardíacas são a principal causa de morte nos doentes com hipertensão e o atingimento a nível do coração resulta do aumento do esforço do ventrículo e, subsequentemente, da hipertrofia associada, levando a um aumento no consumo de oxigénio e a uma diminuição da contração e do fluxo coronário.³⁴ Com o passar do tempo, o ventrículo esquerdo (VE) começa a ficar mais rígido e o preenchimento diastólico fica comprometido, levando a disfunção diastólica^{34,35}.

Inicialmente, a elevação crónica da PA provoca alterações estruturais e funcionais que se manifestam de forma subclínica. As alterações estruturais vão acontecendo ao nível celular com a hipertrofia dos cardiomiócitos e, posterior reposição por fibrose, tendo como consequência o *remodeling* do VE com ou sem aumento da sua massa. O fenótipo mais comum de doença cardíaca hipertensiva é definida como um aumento da massa do VE mais como resultado do aumento da espessura das paredes ventriculares do que do aumento da cavidade em si³³.

Quanto às alterações funcionais, embora a cronicidade da PA elevada possa levar a uma redução da fração de ejeção do VE, as manifestações mais precoces de disfunção cardíaca incluem anormalidades na função diastólica do VE (presentes em 25% dos indivíduos hipertensos) e aumento da tensão no miocárdio, sendo estas mais típicas na presença de fração de ejeção do VE preservada³³.

A maior parte dos indivíduos hipertensos vão desenvolver doença cardíaca hipertensiva, que aumenta a probabilidade de ocorrência de DAC, IC com ou sem fração de ejeção preservada e arritmias. A progressão da doença vai estar dependente do tipo de hipertensão, da gravidade, duração, presença de fatores de risco concomitantes, para além da adesão ao tratamento anti hipertensivo³³.

Cérebro

O atingimento ao nível da microcirculação cerebral relacionado com a HTA, manifesta-se, clinicamente, por um aumento da incidência de Acidentes Isquémicos Transitórios (AIT) e AVC. As alterações estruturais e funcionais provocadas nos vasos sanguíneos pela elevação crónica da PA, nomeadamente, pela rigidez arterial implicam um aumento da pressão sistólica e de pulso, que é transmitida para as artérias cerebrais, levando ao *remodeling* e disfunção dos vasos. Estes mecanismos fisiopatológicos induzem lesões na substância branca por hipóxia crónica, aumentando o risco de incapacidade a longo prazo³⁶.

Várias publicações demonstram que a HTA aumenta o risco de défices cognitivos, doença de Alzheimer e demência vascular. Temos como exemplo, um estudo longitudinal publicado, em 2017, utilizando uma população com uma idade média de 72 anos em que o aumento da PA e da sua variabilidade estavam associados a défices cognitivos³⁷. Além disso, outros estudos associam o não tratamento da hipertensão com o aumento do risco de défices cerebrais, sendo que a incidência de demência vascular é superior em 30%³⁸.

Por outro lado, *Mahoney et al*,(2010) demonstrou que indivíduos com idade superior a 70 anos, com PAS baixa, apresentavam menos atenção executiva do que doentes com PAS normal ou alta. Sugeriu-se, deste modo, que estratégias de redução da PA demasiado agressivas devem ser evitadas para a prevenção do declínio das funções cognitivas, especialmente daquelas que dependem dos lobos frontais³⁹.

Tendo em conta os custos associados às Ressonâncias Magnéticas, pelo menos nos doentes hipertensos com distúrbios neurológicos, declínio cognitivo, perda de memória e história familiar de hemorragia cerebral, este exame complementar deve ser efetuado. A

realização de testes cognitivos, como medida não dispendiosa, está preconizada para a avaliação de todos os doentes⁸.

Rim

A DRC é definida como a presença de uma TFG < 60 ml/min/1,73 m², associada a défice estrutural ou da função renal, durante pelo menos 3 meses⁴⁰. A associação entre a DRC e a HTA manifesta-se pelo aumento da PA quando há um declínio da função renal e pela cronicidade da HTA, que resulta em alterações, manifestadas, como por exemplo, por proteinúria e albuminúria⁴¹.

A HTA vai atuar ao nível da microvasculatura renal, causando alteração da estrutura e função renal, levando à desregulação da PA, para além da DRC³⁵.

Depois dos 75 anos de idade, o risco de DRC duplica⁴². A presença de uma PAS elevada é, particularmente, responsável pelo compromisso da TFG nos idosos e este efeito é amplificado na presença de nefropatia diabética⁴². Há, também, a evidência que a diminuição da função renal aumenta a morbimortalidade cardíaca pelo aumento do risco cardiovascular⁴³.

O diagnóstico da lesão renal induzida pela hipertensão é realizado pela avaliação da função renal e/ou pela deteção de albuminúria. O rácio creatinina/albumina medido numa amostra de urina (da manhã preferencialmente) é o método preferido para a quantificação da excreção da albumina. A determinação da creatinina sérica, da TFG e do rácio creatinina/albumina deve ser efetuada em todos os doentes hipertensos e, se houver diagnóstico de DRC deve ser repetida, pelo menos, uma vez por ano⁸.

Vasos sanguíneos

Os vasos sanguíneos, para além da importância no desenvolvimento da HTA, podem também ser um alvo, tendo em conta que a vasculopatia hipertensiva resulta num *remodeling* destes e numa disfunção endotelial, o que implicará um aumento na rigidez arterial, um aumento na pressão de pulso e da velocidade da onda de pulso. Estes mecanismos associados à aterosclerose, que são esperados com o avançar da idade, são exacerbados com o contributo da HTA crónica.³⁵

A espessura da camada íntima média da carótida é um marcador do atingimento vascular e, pode ser importante na estratificação do risco cardiovascular, contudo não é

realizado por rotina a não ser em casos específicos em que há evidência clínica, como é exemplo, doentes com doença cerebrovascular. A medição da velocidade de onda de pulso é o *gold standard* para a avaliação da rigidez arterial, mas também não é feito rotineiramente por ser pouco prático⁸.

O índice tornozelo braquial está indicado em doentes com sinais ou sintomas de doença arterial periférica ou em doentes de moderado risco e em que um teste positivo possa ajudar na reclassificação do risco cardiovascular. Este teste tem um valor preditivo para aterosclerose avançada e para eventos cardiovasculares⁸.

Retina

Os vasos retinianos têm algumas especificidades, nomeadamente, a auto regulação da PA e a ausência de inervação simpática, ou seja, um aumento da PA vai ser transmitida diretamente a estes vasos, havendo uma vasoconstrição inicial que, ao fim de algum tempo, é vencida, causando lesão da camada muscular e endotelial⁴⁴.

A avaliação é realizada através de fundoscopia e é estratificada, segundo a classificação de *Scheie*, variando do estadio 0, em que não são visíveis anormalidades, até ao estadio 4, em que é visível bastante exsudado, edema retiniano e do disco ótico⁴⁵.

Está preconizada a realização de fundoscopia em doentes hipertensos grau 2 ou 3, ou doentes hipertensos e diabéticos em que a presença de retinopatia hipertensiva é mais provável⁸.

Tratamento da hipertensão no idoso

As estratégias de redução da PA incluem alterações do estilo de vida e o tratamento farmacológico, sendo que vários estudos demonstram o impacto não só nas taxas de mortalidade, mas também no agravamento ou aparecimento de comorbilidades. Nas meta-análises realizadas por *Ettehad et al*⁴⁶ e *Thomopoulos et al*⁴⁷, de ensaios clínicos randomizados (ECR) uma redução de 10mmHg na PAS ou de 5mmHg na PAD está diretamente relacionada com uma redução no risco de eventos cardiovasculares em 20%, nomeadamente, 17% na DAC, 27% nos AVC e 28% na IC, resultando numa redução da taxa de mortalidade global de 13%.

Apesar das alterações do estilo de vida serem fundamentais e necessárias no tratamento da HTA a maioria dos doentes acaba por ter de recorrer ao tratamento farmacológico para o controlo da PA e, no caso específico da população idosa, o tratamento geralmente, é bem tolerado, seguro e eficaz. Ainda assim, dadas as comorbilidades, habitualmente os doentes idosos são polimedicados, o que poderá influenciar, negativamente, a ação dos fármacos redutores da PA.

Uma dessas comorbilidades é a DRC com uma prevalência na população geriátrica de 10 a 15% e, de facto, apesar da redução de risco com o tratamento anti hipertensor ser menor nos doentes com DRC do que nos restantes, a redução da PA induz uma melhor qualidade de vida e diminuição da velocidade de progressão da doença e dos eventos relacionados, reduzindo, deste modo a taxa de mortalidade associada^{46,48}.

- **Tratamento não farmacológico**

A terapêutica não farmacológica passa por alterações no estilo de vida dos doentes e está recomendada para todas as faixas etárias, incluindo para os idosos. De facto, um estilo de vida saudável pode atrasar o início da HTA, diminuir o risco vascular e deve ser iniciado antes do tratamento farmacológico. Contudo, o início da terapêutica farmacológica não deve ser adiado em doentes com LOA evidente ou com risco cardiovascular elevado, havendo, por isso uma combinação das duas estratégias de tratamento⁸.

As estratégias não farmacológicas reduzem os valores de PA, levando a diminuição das taxas de eventos cardiovasculares e mortalidade associada. Entre elas estão a cessação

tabágica, controlo de peso, alterações dietéticas (nomeadamente, restrição no consumo de sal), atividade física e redução do consumo de álcool^{4,49}.

Cessação tabágica

O consumo de tabaco é um fator de risco, tanto cardiovascular como para o desenvolvimento de neoplasias e, apesar de se verificar uma diminuição global do seu consumo, nomeadamente no sexo masculino, ainda há uma prevalência de 20-35% na Europa⁵⁰.

A evidência sugere que os fumadores apresentam valores de PA, ao longo do dia, superiores aos não fumadores, ainda assim não são claros os efeitos crónicos do tabaco, uma vez que, geralmente, a cessação tabágica não se traduz na redução da PA⁵¹.

Ainda assim, o tabaco aumenta a atividade do sistema nervoso simpático, agregação plaquetária, bem como disfunção endotelial aumentando, deste modo a PA, o que implica dano vascular⁵².

No caso específico dos idosos há um aumento marcado da PAS, que é revertido, em parte, pela cessação e, tendo em conta o maior tempo de exposição ao tabaco, associado à incapacidade de proteção contra os efeitos deste, há uma maior incidência de eventos cardiovasculares⁵².

Deste modo, está recomendada a cessação tabágica porque diminui o risco de mortalidade por DAC, reduz a incidência de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), cancro do pulmão e osteoporose⁵². O apoio do médico é fundamental e deve ser acompanhada pela substituição farmacológica com vareniclina em associação com a terapêutica de reposição com nicotina, sendo o que se demonstrou ser o mais eficaz⁵³.

Controlo de peso

A obesidade, particularmente, na população idosa é um problema de saúde mundial com uma prevalência estimada na Europa de 20 a 30%, segundo dados de 2015⁵⁴.

Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo desenvolvimento de hipertensão nos indivíduos obesos incluem a insulino resistência, inflamação, stress oxidativo, mecanismos hormonais (leptina e adiponectina), o Sistema Nervoso Simpático e o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona. A interação destes fatores causam disfunção endotelial e alterações hemodinâmicas, que promovem a elevação da PA comum em indivíduos idosos⁵⁵.

Uma meta análise realizada em 2003 indicava que uma redução no peso de 5,1 kg associava-se a uma diminuição média da PAS de 4,4 mmHg e da PAD de 3,6 mmHg⁵⁶. No estudo *Trial of Nonpharmacological Interventions in the Elderly* (TONE), realizado em indivíduos com idades compreendidas entre os 60 e os 80 anos, com hipertensão, foi demonstrado que uma redução de peso de 3.5kg levava a uma diminuição da PA de 4mmHg de PAS e de 1.1mmHg de PAD⁵⁷.

As recomendações de redução de peso, em idosos, apresentam um alvo de IMC de 25kg/m², enquanto que o perímetro abdominal deve ser inferior a 102cm, no caso dos homens e de 88cm no caso das mulheres⁸.

Alimentação

Neste âmbito, a restrição ao consumo de sal apresenta-se como a estratégia mais eficaz para a redução dos valores de PA. Há evidência que o consumo excessivo de sal está relacionado com o aumento da PAS e, deste modo com a incidência de HTA⁵⁸.

Assim, foi demonstrado que uma redução do consumo de sal, tanto em hipertensos como em normotensos, levou a uma importante queda nos valores de PA (redução da PAS em 5.8 mmHg para um consumo de 6g/dia), sendo que no mesmo estudo há a recomendação da redução do consumo de sal para 3g/dia como alvo a longo prazo, para prevenir o surgimento de HTA⁵⁹.

Os estudos mais direcionados para as alterações dietéticas foram o *Dietary Approach to Stop Hypertension* (DASH), que tentava estudar a dieta mais eficaz, mantendo o consumo habitual de sódio e o *DASH-Sodium* em que se demonstrou que uma redução para metade do consumo de sódio diminuía, significativamente, os valores de PA⁶⁰. Sugere-se que nos indivíduos hipertensos a realizar tratamento há uma diminuição na dose de fármacos necessários quando há uma diminuição no consumo de sal⁸. Em relação a uma diminuição do risco e dos eventos cardiovasculares ainda não é clara a associação do consumo de sal com a incidência destes eventos⁶¹.

Em relação a outras estratégias dietéticas, os doentes hipertensos devem ter uma dieta equilibrada contendo vegetais, frutas, peixes, ácidos gordos não saturados entre outros, sendo que a dieta Mediterrânica inclui a maior parte desses alimentos e está associada a uma redução do risco cardiovascular. Alimentos ou bebidas açucaradas estão também associadas a uma

maior prevalência de obesidade e diabetes, devendo, por isso, o seu consumo ser desencorajado⁸.

Quanto a alimentos ricos em potássio como frutas, vegetais e sementes, bem como alimentos lácteos com baixo teor em gordura, há evidência de que reduzem, significativamente, a PA. Ainda assim, é necessária a monitorização dos níveis de potássio, nomeadamente, em doentes com função renal alterada, uma vez que ocorrem hipo ou hipercalemias frequentemente⁶².

Atividade física

A atividade física, inicialmente, induz um aumento da PA, principalmente da PAS, que é seguida de uma diminuição a curto prazo da PA média. O exercício aeróbico regular é benéfico não só no tratamento como na prevenção da HTA, contribuindo para a diminuição do risco cardiovascular e mortalidade⁸.

Uma meta-análise de ECR revelou que diferentes tipos de treino resultam num decréscimo da PA, nomeadamente, o exercício isométrico que diminui a PAS e a PAD em 10.9/6.2 mmHg, respetivamente na população em geral. O treino de resistência revelou ser o mais eficaz nos doentes hipertensos com reduções superiores quando comparado com outros tipos⁶³.

As *guidelines* europeias atuais sugerem o aconselhamento aos doentes hipertensos para 30 minutos de exercício aeróbico moderado a intenso 5 a 7 dias por semana. Exercícios de resistência 2 a 3 dias por semana também devem ser recomendados⁸. Doentes mais sedentários ou com menor capacidade de mobilidade, como é comum na população idosa, devem ser aconselhados a complementarem com modificações nas atividades de vida diária, como por exemplo, deixar o carro estacionado mais longe do local que pretende ir ou utilizar mais as escadas, o que leva a uma maior tolerância ao exercício⁶².

Consumo de álcool com moderação

Há uma relação estabelecida entre o consumo de álcool excessivo e o aumento da PA, bem como da prevalência da HTA e do risco cardiovascular⁸.

O estudo *Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS)* demonstrou uma diminuição ténue na PA nos indivíduos do grupo de intervenção ao fim de 6 meses⁶⁴.

Ainda assim, uma meta análise de vários estudos epidemiológicos sugere que, mesmo para consumidores ligeiros de álcool, há uma diminuição do risco cardiovascular associado⁶⁵.

Deste modo, as recomendações para os doentes hipertensos devem ser a limitação do consumo de álcool para 14 unidades por semana no caso dos homens e de 8 unidades por semana no caso das mulheres. Deve ser aconselhado a evicção do consumo durante todos os dias da semana, assim como do consumo excessivo⁸.

- **Tratamento farmacológico**

A maior parte dos doentes vão necessitar de uso da terapêutica farmacológica em adição à mudança de estilos e hábitos de vida para a obtenção de valores de PA ideais. Os grupos de fármacos, atualmente, reconhecidos como tendo efeito não só redutor da PA, mas também redutores de risco são: os IECA, β -bloqueadores (BB), ARA II, BCC e diuréticos, sendo que foram demonstrados efeitos inferiores, por exemplo, dos BB na prevalência dos AVC, assim como dos BCC na redução de condições como IC⁶. Em todo o caso, as 5 classes de fármacos referidas são a base do tratamento da HTA⁸.

O Estudo SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*)⁶⁶, realizado em 2015, analisou, numa população de 9361 indivíduos hipertensos com idade >50 anos (sendo a idade média de 68 anos), se o tratamento intensivo para um objetivo de PA <120mmHg implicava uma redução no risco e de eventos cardiovasculares. Ao fim de 1 ano, a diferença entre as PAS médias era de 14,8 mmHg, o risco relativo para eventos cardiovasculares era de 0,75, favorecendo a utilização do tratamento intensivo. Num subgrupo de indivíduos com idade >75 anos, que representava 27,4% da amostra, também se verificaram menos eventos cardiovasculares no grupo de tratamento intensivo (102 vs 148 eventos para um risco relativo de 0.66). A diferença de PAS, neste subgrupo da população, foi de aproximadamente 10 mmHg entre o grupo de controlo e o grupo de tratamento. Não houve grandes diferenças em relação aos efeitos adversos na população total e no subgrupo mais idoso, ainda assim o número foi bastante elevado tanto no grupo de tratamento como no grupo de controlo, nomeadamente, quedas e hipotensão ortostática. Contudo, os autores referiam que não seria ainda possível generalizar os resultados, tendo em conta que a população em estudo era um pouco mais saudável do que aquilo que se encontra na comunidade em geral.

Vários outros estudos, sobre HTA (representados na tabela III) no idoso, têm demonstrado a eficácia do tratamento farmacológico na redução da PA e na, conseqüente, diminuição de eventos nefastos associados.

O estudo *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) realizado em 1985 foi um estudo multicêntrico randomizado e duplamente cego, que incluiu 4736 doentes com idades superiores a 60 anos, com uma PAS>160 mmHg e com PAD<90. Os doentes foram medicados com diurético numa primeira fase ou com o placebo correspondente e numa segunda fase com o BB ou placebo. Ao fim de 5 anos, a diferença de PAS entre o grupo de tratamento ativo era de 13 mmHg, sendo que a incidência de AVC a 5 anos era de 5,2 em 100 participantes no grupo de tratamento e de 8,2 em 100 no grupo de placebo. As conclusões retiradas foram a redução de 36% de AVC no grupo em estudo, assim como uma diminuição dos eventos cardiovasculares neste grupo específico⁶⁷.

Em relação ao Syst-Eur, realizado em 4695 doentes com HSI e com idade superior a 60 anos, pretendia avaliar o efeito da combinação de um IECA com BCC com a diminuição da PAS e de eventos cardiovasculares. Após estratificação dos pacientes, em grupos de tratamento ativo e de placebo, os resultados, ao fim de 2 anos, demonstraram uma diferença de 10 mmHg no grupo de tratamento com o grupo de controlo, assim como uma diminuição de 42% nos AVC, para além de uma redução de 26% em todos os eventos cardiovasculares (fatais e não fatais)⁶⁸.

O *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly* (SCOPE) realizado em 2003 foi um estudo prospetivo, duplamente cego e randomizado que pretendia avaliar o tratamento baseado num ARA II e a sua ação na redução de eventos cardiovasculares, declínio cognitivo e demência. Foram escolhidos 4964 doentes com idades compreendidas entre 70 e 89 anos com HTA que foram randomizados pelos grupos em estudo e de controlo. Os resultados revelaram uma redução ligeira na PAS (3,2mmHg) em relação ao controlo que se associou a uma diminuição de 28% nos AVC não fatais, apesar de não terem ocorrido diferenças estatisticamente significativas nos eventos e mortalidade cardiovascular⁶⁹.

Por fim, o *Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older* (HYVET) foi inovador, no sentido em que estudou 3845 doentes hipertensos com idades superiores a 80 anos, o que era uma lacuna nos anteriores estudos, tendo em conta que não incluíam doentes com idades tão avançadas, e foram divididos em grupo de controlo e de tratamento (com IECA e diurético). Ao fim de 1 ano, já era visível a eficácia do tratamento e ao fim de 2 anos a redução média da PAS foi inferior em 15mmHg no grupo de tratamento e entre os vários resultados observados, destacam-se a diminuição da taxa mortalidade em 21%, por qualquer causa, e de

39% em relação aos AVC, assim como uma redução de 64% em relação aos eventos de IC. Conclui-se, portanto, que para além da prevenção de eventos cardiovasculares permitia também o prolongamento da vida destes doentes⁷⁰.

- **Classes de fármacos utilizados**

Diuréticos

Os diuréticos tiazídicos clássicos, assim como os *tiazídicos-like* (indapamida e clorotalidona), têm sido largamente utilizados ao longo de várias décadas e mostraram ser cardioprotetores, através da redução do risco de eventos cardiovasculares quando comparado com outros anti hipertensores e com o placebo⁷¹. De entre os tiazídicos, os clássicos apresentam menor eficácia na diminuição dos eventos cardiovasculares nos doentes hipertensos, contudo não há evidência clara dessa eficácia relativa, uma vez que não há ECR em que haja uma comparação direta entre estas 2 subclasses^{8,71}. O mecanismo pelo qual estes fármacos reduzem a PA não é totalmente conhecido, mas há várias possibilidades relacionadas com o efeito direto no endotélio e músculo liso vascular, causando vasodilatação o que, indiretamente, é compensada com um decréscimo no DC⁷².

Na população idosa os diuréticos são, maioritariamente, utilizados como terapêutica de primeira linha dada a sua eficácia, baixo custo e boa tolerância, por parte desta faixa etária específica⁷³. Ambas as subclasses de diuréticos tiazídicos são menos eficazes em doentes com uma TFG <45mL/min e tornam-se mesmo ineficazes quando a TFG<30 mL/min. Nessas circunstâncias, os diuréticos de ansa, como a furosemida, devem ser utilizados⁸.

Há também a possibilidade do uso da espironolactona e eplerenona que são diuréticos poupadores de potássio como agentes de 3ª ou 4ª linha⁸. Assim como, os diuréticos tiazídicos, também reduzem preferencialmente a PAS. Além disso, antagonizam os efeitos metabólicos da aldosterona, como o aumento da reabsorção de sódio, alteração da hemodinâmica renal, aumento da rigidez arterial e da pós-carga, que são características fisiopatológicas importantes do desenvolvimento de HTA nos idosos⁷⁴.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os BCC também são utilizados em grande parte no tratamento da hipertensão, apresentando também eficácia na redução da PA, dos eventos cardiovasculares e da mortalidade, tal como as outras classes de fármacos^{46,47}. Tendo em conta a redução da PA,

conseguida com o uso destes fármacos, acabam por ter um efeito na redução dos AVC superior ao esperado^{46,47}. Quando comparados com os BB têm uma eficácia superior ao diminuir a velocidade da progressão das LOA, nomeadamente, da aterosclerose carotídea, da proteinúria e da HVE⁸.

A maior parte dos ECR incluem as dihidropiridinas, ainda assim os poucos que comparam os não dihidropiridínicos com outros fármacos não demonstram diferenças significativas na eficácia⁸.

O grupo dos agentes dihidropirínicos (nifedipina p.e.) atua, principalmente, a nível periférico, através da vasodilatação, enquanto que os não dihidropiridínicos, como o Verapamil e o Dilitiazem, têm um efeito inotrópico e cronotrópico negativo e um perfil intermédio, respetivamente⁷⁵.

Inibidores do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (ISRAA)

De entre os fármacos ISRAA, os IECA e os ARA II são considerados a primeira linha para o tratamento anti hipertensor, dada a sua eficácia e boa tolerância, na população idosa. Os inibidores diretos da renina, assim como os Antagonistas dos Recetores Mineralocorticóides são fármacos de segunda linha, tendo em conta a falta de evidência científica do seu uso como terapêutica inicial⁷⁶.

As duas classes mais utilizadas têm sido testadas em larga escala e os seus resultados têm demonstrado eficácia na redução do risco cardiovascular, por exemplo nos doentes com IC com fração de ejeção reduzida ou com Nefropatia Diabética (através da redução da albuminúria mais do que qualquer outro fármaco, resultando no atraso da progressão da DRC). Há, ainda, uma melhoria no metabolismo da glicose e, por isso, está indicado em doentes obesos e com síndrome metabólica⁷⁶.

As LOA também são prevenidas com a ação destes fármacos, como por exemplo, a HVE e o *remodeling* arterial. Há, ainda, evidência da redução da incidência de Fibrilhação Auricular (bastante prevalente na população idosa), provavelmente, relacionada com a melhoria da função ventricular esquerda⁸.

O mecanismo de ação destes fármacos passa pela inibição, como o próprio nome indica, do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona que, como já foi referido anteriormente, possui um papel muito relevante na regulação da PA nos indivíduos.

β- Bloqueadores

Os BB têm o efeito de redução da PA, do débito, frequência cardíaca e liberação de renina, apresentando ainda efeitos no Sistema Nervoso Adrenérgico.⁸

Estes fármacos apresentam bons resultados após EAM e em doentes com IC com fração de ejeção do VE reduzida, contudo na ausência destas comorbilidades a eficácia é inferior quando comparados com outros fármacos, no que diz respeito à influência na progressão das LOA bem como no risco e mortalidade cardiovascular. Esta eficácia reduzida tem sido atribuída à menor redução conseguida da PA aórtica e aos efeitos adversos, relacionados com o aumento de peso, bem como a diminuição do metabolismo da glicose. Com os novos BB, como por exemplo, o nebivolol e o carvedilol, estas diferenças podem ser menores, contudo ainda não há evidência suficiente, no que diz respeito a ensaios clínicos, que esse efeito possa induzir melhores resultados, em termos de risco e taxas de mortalidade cardiovascular⁸.

Outros

Outros fármacos, nomeadamente, de ação mais central, foram utilizados, inicialmente, quando não haviam outros tratamentos disponíveis, contudo, atualmente, o seu uso já não é tão frequente devido à sua baixa tolerabilidade quando comparado com outros medicamentos⁸.

Um α- bloqueador, como a doxazosina, foi avaliada e demonstrada a eficácia, no estudo *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT), como terapêutica de 3ª linha sem um aumento do risco de IC. Ainda assim, no *Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy-2* (PATHWAY-2), apesar de maior eficácia do que o placebo, apresentou menor eficácia em relação à espironolactona, nos casos de HTA resistente⁸.

Estes α-bloqueadores, apesar da demonstração do efeito redutor na RVP e na PA, associam-se ao desenvolvimento de hipotensão postural e, por isso, devem ser cuidadosamente utilizados em especial no caso dos idosos⁷⁴.

Em conclusão, qualquer fármaco anti hipertensor que não pertença às classes referidas acima não está recomendado como tratamento de rotina de HTA, tanto no idoso como na população em geral, podendo ser associados a casos de resistência ao tratamento quando as estratégias preconizadas falharem⁸.

- **Estratégia terapêutica**

Início da terapêutica

A idade cronológica nem sempre condiz com a idade biológica, tendo em conta a prevalência da fragilidade em alguns idosos, bem como o grau de dependência de terceiros. Deste modo, é necessária uma avaliação desses fatores para se perceber a tolerância ou não ao tratamento anti hipertensor.

As *guidelines* europeias define como idosos se idade >65 anos e muito idosos se >80 anos. Há ensaios clínicos que mostram os benefícios do tratamento da HTA em idosos, cujos valores iniciais de PAS se encontravam <160 mmHg, ainda assim, a maioria desses doentes já estavam sob tratamento antihipertensor, sendo por isso difícil avaliar se realmente se enquadravam no grau 1 de HTA⁸. No ensaio SPRINT, já referido, anteriormente, foi incluída uma subpopulação de doentes com mais de 75 anos em que se demonstrou o efeito protetor da terapêutica mais agressiva, em termos de pontos de corte e de valores alvo a atingir. Contudo, a limitação referida acima estava presente, ou seja, a maior parte dos doentes já se encontrava em tratamento⁶⁶.

Em ECR mais recentes, esse efeito protetor foi demonstrado, mesmo em doentes no grau 1 de HTA não tratados previamente e em que havia uma prevalência considerável de doentes idosos⁸. Estes estudos foram, mais tarde, corroborados com o ensaio HOPE-3 que mostrou benefício na redução dos eventos cardiovasculares em doentes com PAS >160 mmHg, incluindo os muito idosos. Encontrou-se, também, justificação para no caso dos idosos (>65 e <80 anos) ocorrer tratamento para valores de PA entre os 140 e 159 mmHg⁷⁷.

É de notar, como dito acima, que estas recomendações devem ser enquadradas no estado de saúde do doente individualmente, bem como no seu grau de independência, dada a sua exclusão, na maior parte destes ensaios. Deste modo, não há evidência suficiente para a recomendação terapêutica neste grupo específico.

- **Algoritmo de tratamento**

Foi demonstrado que, o início da terapêutica, com recurso à combinação de duas classes de fármacos, tem um efeito mais eficaz na descida da PA, quando comparado com a monoterapia inicial, sendo que mesmo a mais baixa dose da terapia combinada apresenta mais eficácia do que a máxima dose de monoterapia⁸.

A combinação de classes de fármacos com diferentes mecanismos de ação revelou também uma menor heterogeneidade na diminuição da PA, assim como se mostrou segura e bem tolerada como estratégia inicial, não apresentando praticamente diferenças, no que a efeitos adversos diz respeito. O facto de a evidência associar a ocorrência de eventos cardiovasculares com o tempo necessário a atingir a PA ideal, fez com que se estudasse e se demonstrasse que a combinação era a forma mais rápida de atingir o controlo da PA ao fim de um ano⁸.

Esta estratégia prevê uma eficácia no atingimento do objetivo em, aproximadamente, 66% dos doentes, sendo que aos restantes deverá ser adicionada outra classe farmacológica, perfazendo um total de 3 fármacos. Estima-se que esta terapêutica tripla consiga controlar os valores de PA em 80% dos doentes⁸.

Está recomendado o uso de um único comprimido, contendo uma combinação de fármacos, tendo em conta as vantagens na adesão terapêutica, principalmente nos idosos, uma vez que se simplifica a estratégia a utilizar, o que vai levar a um melhor controlo da PA⁸.

Se não houver resultados positivos, assume-se o diagnóstico de HTA resistente e o recomendado é a adição de um diurético poupador de potássio, como a espironolactona, ou outro diurético adicional como a amilorida. Pode ainda recorrer-se a uma dose superior de um diurético tiazídico, assim como a BB, entre outras classes de fármacos que atuam sobre a PA⁸.

Deste modo, e resumindo, para a a HTA não complicada, inicialmente, recorre-se à combinação de um ISRAA com um BCC ou um diurético, devendo considerar-se a monoterapia em doentes de baixo risco e grau 1 ou em doentes muito idosos ou frágeis. Em seguida, a estratégia passa pela combinação tripla de um ISRAA, um BCC e um diurético, estando preconizado, como terceiro passo, a adição de espironolactona ou outro fármaco para tentativa de controlo da PA. Os BB devem ser considerados em casos específicos como na IC, no pós EAM, angina ou na Fibrilhação Auricular, entre outros⁸.

Os doentes idosos devem seguir este algoritmo, ainda assim deve ser considerada, inicialmente, a utilização das doses mais baixas.

Valores Alvo no tratamento da Hipertensão Arterial no idoso

Para a população, com mais de 65 anos, tendo em conta que as *guidelines* existentes, normalmente, se baseavam em estudos em indivíduos com idade <65 anos, foi necessário encontrar uma estratégia adequada para o início da terapêutica em indivíduos idosos. Desse modo, o JNC 8, em 2014, definiu valores-alvo a atingir no tratamento da HTA na população com idade > a 60 anos de PAS <150 mmHg e PAD<90 mmHg⁹. Já as *guidelines* Europeias, realizadas pela ESC/ESH, recomendam valores de PAS entre 130 e 139mmHg e de PAD entre 70 e 79 mmHg para indivíduos com idades compreendidas entre 60 e 79 anos, assim como para idosos com idades superiores a 80 anos⁸. Estes valores alvo, nomeadamente, nos doentes mais velhos (idade>80 anos, mas não só), implicam sempre uma avaliação do estado atual do doente, nomeadamente, tendo em conta a sua independência e fragilidade, assim como a tolerância ao objetivo terapêutico estabelecido (TABELA IV).

O estudo SPRINT, já abordado acima, na avaliação da eficácia do tratamento intensivo da HTA, tendo em vista valores de PAS <130 mmHg, revelou uma diminuição da mortalidade e de eventos cardiovasculares consistente com esta descida de valor tensional. Ainda assim, o método de avaliação da PA, pelo facto de ter sido realizado fora do consultório, implica que os valores apresentados de PA sejam interpretados como superiores ao medido, tendo em conta a diferença evidenciada nas medições no consultório médico e fora dele. Deste modo, os valores tensionais objetivados são avaliados como estando situados nos intervalos de 130-140 mmHg e 140-150 mmHg nos grupos de tratamento intensivo e não intensivo, respetivamente. Tendo em conta os resultados do estudo, mesmo para a faixa etária dos idosos, a descida da PA para valores entre 130-139mmHg, revelou um impacto positivo em vários fatores de prognóstico, assim como na redução da mortalidade. Contudo, o bem-estar do indivíduo idoso deve ser privilegiado e, por isso, a monitorização regular deve ser prioritária porque, apesar de tudo, estes estudos podem ser enviesados, no que diz respeito às complicações do tratamento intensivo dada a maior monitorização destes doentes, quando comparado com aquilo que acontece na prática médica quotidiana. É de notar, que em alguns casos o valor alvo de tratamento deve ser superior ao recomendado por alguns estudos, sempre tendo em conta que essa estratégia implica um risco cardiovascular superior e por isso é uma decisão que deve ser ponderada de modo a ser a melhor para o doente em questão^{8,66}.

No caso das *guidelines* Americanas⁹,(TABELA IV), propostas em 2014 revelam, como já foi referido, que em indivíduos >60 anos o tratamento da HTA para valores tensionais de

150/90mmHg reduzem o número de AVCs, IC, e DAC. Para além disso, nesta faixa etária não haveria benefício de propor o tratamento para uma PAS inferior a 140mmHg, quando comparado com intervalos superiores. Há, ainda, referência ao facto de que naqueles doentes em que se conseguem atingir valores de PAS <140mmHg de que não há evidência da necessidade de ajuste da medicação para permitir que a PA suba. Alguns dos aspetos relevantes, presentes nestas *guidelines*, prendem-se com o facto do estudo SPRINT não estar incluído e no ponto da abordagem da terapêutica do doente idoso não houve unanimidade em relação aos valores alvo, sendo que alguns dos especialistas continuam a defender o tratamento da HTA no idoso para o objetivo de PAS <140mmHg⁶⁶.

Quando foi realizada uma nova investigação aos dados apresentados pelo *Framingham Heart Study*, nomeadamente, relação às causas de mortalidade gerais e cardiovasculares, foram encontrados valores de PAS mais elevados nos indivíduos idosos, quando comparados com indivíduos mais jovens, sem que isso acarretasse um aumento dos eventos cardiovasculares⁷⁸.

Complicações do tratamento da Hipertensão Arterial no idoso

A terapêutica anti hipertensora apresenta benefícios evidentes quando usada de maneira correta, deste modo, aquando da sua prescrição, o clínico deve estar ciente da possibilidade da ocorrência de reações adversas que podem ter um impacto importante não só em termos da qualidade de vida do doente, mas também, no que diz respeito à adesão terapêutica e à relação médico-doente.

Os doentes idosos apresentam uma maior prevalência de efeitos adversos à terapêutica farmacológica, tendo em conta as alterações fisiológicas decorrentes da idade e também fatores como diminuição da capacidade cognitiva que podem levar a uma má compreensão da estratégia, levando à falha da mesma e à possibilidade de acontecerem reações adversas. No caso dos idosos hipertensos é necessário um equilíbrio nos benefícios e riscos da terapêutica pois, se por um lado é crucial a diminuição do risco de eventos cardiovasculares, por outro lado eventos como a hipotensão ou outros devem ser evitados para que não haja uma diminuição da qualidade de vida destes doentes⁷⁹.

Uma das questões importantes quando se aborda o tema dos anti hipertensores é a percepção de que os efeitos benéficos desta terapêutica nem sempre surgem a curto prazo, podendo demorar algum tempo até se tornarem adequados. Por outro lado, os efeitos adversos relacionados com os fármacos podem surgir rapidamente.⁸⁰

A frequência com que as reações adversas ocorrem é um fator importante a avaliar e, por isso, no estudo observacional prospetivo japonês ARTIST foi detetado um risco superior nos idosos⁸¹. Alguns ensaios clínicos como o SHEP e o *European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly* (EWHPE), assim como o estudo SPRINT, reportaram um excesso de reações adversas associado à terapêutica anti-hipertensora comparativamente aos doentes sob ação do placebo⁶⁶. Por outro lado, os resultados do estudo HYVET foram diferentes e apresentaram valores superiores em termos de efeitos adversos graves no grupo de doentes sob placebo, quando comparado com o outro grupo de doentes em estudo (n=448 vs n=358, respetivamente)⁸⁰.

- **Hipotensão e Quedas**

A Hipotensão é o efeito adverso mais comum quando se aborda o tema do tratamento da HTA, sendo transversal a qualquer das classes farmacológicas usadas nessas estratégias e traduz-se também num maior número de eventos como quedas¹⁰. Através da análise de 2 ensaios clínicos, a presença de hipotensão ou sintomas, como tonturas, levou a um número maior de desistências no tratamento combinado de um IECA e de um antidiabético oral, nos doentes que apresentavam PAS inferiores a 120mmHg⁸².

A população idosa, principalmente, aquela com idade superior a 80 anos apresenta um maior risco de quedas que, muitas vezes, resultam em fraturas ou outras lesões graves e até mesmo na morte, principalmente, a curto prazo^{83,84}. Este tipo de eventos têm sido relacionados em alguns estudos^{85,86} com pressões arteriais reduzidas e com o uso de medicação anti hipertensora. Ainda assim, o estudo SPRINT revelou que um valor alvo de PAS de 120 mmHg quando comparado com 140mmHg não aumentava o risco de hipotensão e, conseqüentemente, de quedas quer na população em geral, quer num subgrupo específico de doentes com mais de 75 anos⁶⁶.

Num estudo⁸³ realizado em 2017, nos Estados Unidos da América, com mais de 5000 participantes com idades superiores a 65 anos e hipertensos, foi avaliada a relação entre as PA, o número de anti hipertensores utilizados, alguns indicadores de fragilidade (como baixo IMC, distúrbios cognitivos, baixa mobilidade e histórico de quedas) e o risco desses doentes apresentarem quedas que colocassem em causa a sua integridade física. Os resultados não demonstraram associação entre o número de fármacos anti hipertensores, as PA, quer sistólica quer diastólica, e o aumento do risco de quedas graves. Por outro lado, em doentes com 2 ou mais indicadores de fragilidade, foi possível observar uma correlação com o aumento desses eventos adversos. Deste modo, estes dados sugerem que as intervenções com o objetivo de diminuir o risco destas quedas devem ser direcionadas para aqueles doentes sob medicação anti hipertensora que apresentem múltiplos indicadores de fragilidade. Foi concluído, com a realização deste estudo e do estudo SPRINT, que a PA pode ser reduzida intensivamente, diminuindo assim o risco cardiovascular, sem que isso implique um aumento do número de efeitos de adversos, como quedas⁸⁴.

Ainda assim, a utilização de estratégias intensivas de diferentes classes farmacológicas e a sua relação com este tipo de efeitos adversos é controversa, uma vez que, por um lado há evidência de que qualquer das terapêuticas anti hipertensoras está relacionada com o aumento do risco de hipotensão e lesões provocadas por quedas, assim como um aumento da

probabilidade destes eventos nos primeiros 45 dias após o início do tratamento, para além de um maior risco de fratura da anca. Por outro lado, outro estudo com doentes hipertensos, de idades superiores a 70 anos, demonstrou o contrário, ou seja em doentes idosos relativamente saudáveis mesmo elevadas doses de antihipertensores não se traduzem num aumento do risco⁸⁷.

Uma meta análise, de vários estudos, encontrou evidência em ensaios de elevada dimensão populacional em relação ao tratamento intensivo da hipertensão para valores de PAS <120 mmHg, sem que isso acarretasse maior risco de fratura ou de quedas. Foi avaliado também o outcome de síncope que em 3 ensaios demonstrou ter uma incidência superior nos grupos de tratamento intensivo⁸⁸.

Apesar de qualquer uma das classes farmacológicas poder aumentar o risco dos doentes idosos para a hipotensão, acarretando maior risco de quedas, os diuréticos, nomeadamente, tiazídicos estão associados a um menor risco de fratura⁸⁸. Este agente farmacológico tem a sua ação nos transportadores de sódio e cloro, elevando a reabsorção de cálcio renal, diminuindo as perdas urinárias, preservando a densidade mineral óssea⁹⁰. Para além disso, exercem um efeito independente ao nível do osso, impedindo a ação dos transportadores Na-Cl, que se encontram nos osteoblastos, o que se traduz num efeito protetor pelo incremento na formação de massa óssea⁹¹.

- **Outros Efeitos adversos relacionados com as diferentes classes farmacológicas**

Inibidores do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

Em relação a este grupo farmacológico, como já foi referido, tanto IECAs como os ARA II, são conhecidos pela sua segurança e eficácia no tratamento da HTA, contudo alguns efeitos adversos estão associados, principalmente, aos IECA, nomeadamente, tosse seca e, raramente, exantema, angioedema, bem como neutropenia ou agranulocitose³⁰. A insuficiência renal associada à estenose arterial bilateral, mais prevalente em idosos, pode ser agravada por estas 2 subclasses farmacológicas, assim como episódios de hipercalémia podem ocorrer mais comumente nestes doentes insuficientes renais³⁰. Os ARA II, ainda assim, apresentam uma taxa de efeitos adversos menor e, deste modo, estão associados a maior adesão terapêutica⁴⁷. A associação de IECA com diuréticos tiazídicos deve ser evitada, ainda assim caso seja utilizada a monitorização da função renal e do equilíbrio hidro-eletrolítico, nos idosos, deve ser uma

prioridade, bem como a avaliação de algumas das contraindicações absolutas (Tabela V) quanto à utilização destes fármacos, como a presença de estenose da artéria renal bilateralmente e o surgimento de hipercalemia, sendo que, no caso dos IECA, um angioedema prévio constitui também uma contraindicação^{8,10}.

Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Os BCC, tanto os dihidropiridínicos como os não dihidropiridínicos, são habitualmente bem tolerados pela população idosa³⁰. Contudo, pelo facto de, por exemplo, com a idade ocorrer uma diminuição na clearance da creatinina e, por isso, o aumento das suas concentrações ao nível plasmático, nesta faixa etária específica, devem ser utilizadas, inicialmente, doses mais baixas. Os fármacos não dihidropiridínicos são mais cronotrópicos e inotrópicos negativos e, por isso, deve ser monitorizada a sua associação com BB⁸⁷.

Assim, o edema dos membros inferiores que, habitualmente, não responde aos diuréticos e cefaleias são efeitos que podem ocorrer devido ao uso desta classe farmacológica no tratamento da HTA⁹². Por outro lado, estão descritos efeitos como hiperplasia gengival e alterações do aparelho gastrointestinal, como obstipação e o agravamento do refluxo gastroesofágico, como consequência de um maior relaxamento do esfíncter esofágico inferior⁷⁴. Os fármacos como a amlodipina e nifedipina estão mais relacionados com cefaleias, edema dos tornozelos e taquicardia, enquanto que a a bradicardia e os distúrbios da condução cardíaca são mais associados ao verapamil e diltiazem⁹².

As contraindicações absolutas (Tabela V) para o uso dos BCC, nomeadamente, os não dihidropiridínicos, resumem-se, maioritariamente, à presença de certas condições cardíacas como bloqueios aurículo ventriculares, fração de ejeção do VE reduzida e de bradicardia (frequência cardíaca inferior a 60 batimentos por minuto)⁸.

β-Bloqueadores

Os BB são uma classe farmacológica heterogénea, sendo que em relação aos idosos, habitualmente, não são bem tolerados, sendo uma causa frequente do surgimento de efeitos adversos. Sintomas como tonturas, distúrbios do sono, letargia, alucinações visuais e depressão são situações que diminuem a qualidade de vida, não só a nível da população global, mas também na população geriátrica em específico¹⁰. Juntamente com os diuréticos e,

particularmente, quando associados os BB mais clássicos aumentam o risco de diabetes, nomeadamente, em indivíduos com predisposição para tal (síndrome metabólica), quando comparados com os novos BB, como o nebivolol e o carvedilol⁸.

Os efeitos adversos destes fármacos estão, significativamente, associados às propriedades farmacológicas de cada tipo de BB e, por isso, bloqueios sino auriculares podem ocorrer, sendo acentuados pela interação com fármacos como a digoxina, verapamil, diltiazem, entre outros⁸.

Deste modo, as contra-indicações absolutas (Tabela V) para o uso dos BB são a presença de asma e de patologias cardíacas que cursem com bloqueios sino auriculares, bloqueios auriculoventriculares e bradicardia. Nos doentes com síndrome metabólica e intolerância à glicose o seu uso deve ser evitado⁸.

Diuréticos

Os diuréticos, nomeadamente, os tiazídicos, são utilizados como tratamento de primeira linha da HTA, ainda assim apresentam alguns efeitos adversos a considerar, como a hipocalémia, hipomagnesémia, o desenvolvimento de alcalose metabólica, assim como o aumento de cálcio sérico e ácido úrico, predispondo para a intolerância à glicose, bem como para a dislipidemia através do aumento do colesterol e triglicéridos⁹³. Reduzem, ainda, a excreção de lítio precipitando os efeitos tóxicos deste componente¹⁰. Estes acontecimentos adversos são de especial importância, na população idosa, tendo em conta as alterações fisiológicas decorrentes da idade somadas à prevalente presença de comorbilidades que podem levar a agravamento destas condições pré existentes. Deste modo, é crucial uma monitorização apertada tanto ao nível da sintomatologia e dos sinais físicos, bem como em relação aos dados analíticos da função renal e dos iões, como o potássio. Os diuréticos tiazidicos quando comparados com outras classes de diuréticos aumentam, portanto, os níveis de ácido úrico e, por isso em doentes com gota está contra-indicada a utilização destes agentes farmacológicos. Em casos de síndrome metabólica e de alterações iónicas (hipocalémia e hipercalemia) o seu uso deve ser limitado e avaliado caso a caso^{8,10}. Por outro lado, os diuréticos como a clortalidona estão associados a um maior risco de hospitalização por episódios de hiponatremia e hipocalémia⁸⁷.

Em relação a outras classes de diuréticos, como os poupadores de potássio, cefaleias, distúrbios gastro intestinais e hidro-eletrolíticos, fadiga e a ginecomastia são efeitos possíveis, mais no sexo masculino e associados à espironolactona⁹⁴. Por outro lado, a furosemida usada

também em doentes idosos com IC e disfunção renal é responsável por episódios de desequilíbrios hidro-eletrolíticos, anemia e está ainda associada à intolerância à glicose⁹⁵.

- **Adesão terapêutica**

Quando se aborda o tema da toma da medicação, por parte dos doentes, a adesão terapêutica é o termo preferido em relação à *compliance*⁸⁷. A adesão está relacionada com a capacidade do doente em aceitar e realizar as recomendações fornecidas pelo clínico, no que diz respeito à administração correta do medicamento, incluindo o *timing*, a dosagem e a frequência das tomas durante o tempo da prescrição efetuada⁸⁷. Estes factos têm particular importância no tratamento da HTA e são transversais a todas as faixas etárias, sendo a população idosa uma das que é mais afetada porque, uma grande parte destes doentes, irá abandonar o esquema terapêutico proposto ou irá tomar os fármacos de forma inadequada⁹⁶. A não adesão terapêutica é mais comum do que se acredita e estará entre os 30 a 50%⁸⁷. Na população geriátrica, a adesão terapêutica é extremamente baixa e alguns estudos apontam para uma adesão, principalmente, na faixa etária >70 anos inferior a 50%^{7,97}, sendo que, aproximadamente, 50% dos doentes descontinuam o seu tratamento dentro de 1 ano⁹⁸.

Há alguns fatores que são preditores da não adesão, como é o caso da idade avançada, do baixo nível educacional, da possibilidade de surgirem efeitos adversos durante a farmacoterapia, dos distúrbios da memória e cognitivos, da incapacidade económica para obterem os medicamentos e da falta de instruções para o uso correto dos medicamentos prescritos, por parte dos profissionais de saúde⁹⁹. Ora, este conjunto de fatores têm um impacto negativo nos objetivos propostos de PA para os doentes, o que leva ao aumento dos riscos associados à progressão da HTA⁹⁶. Por outro lado, foi encontrada uma associação positiva com a adesão aos regimes terapêuticos em doentes que vivem sozinhos e naqueles em que havia uma perceção do controlo da doença, através da terapêutica utilizada¹⁰⁰.

O estado assintomático que, a maior parte das vezes, está associado à hipertensão é uma das barreiras à *compliance* dos doentes e um estudo prospetivo demonstrou que apenas 37% dos doentes idosos conseguiram seguir o esquema terapêutico proposto de forma consistente. Foi descrito, também, que num estudo transversal, 21% dos doentes com HTA, pararam o tratamento sem que tenham sido avisados para tal. O fator mais relevante encontrado entre aqueles que aderiam ao regime terapêutico e os que não aderiam foi a perceção individual do seu estado de saúde, em que os indivíduos que consideravam a sua condição mais grave acabavam por aderir melhor à proposta terapêutica do que os restantes⁹⁶.

Os efeitos adversos são outra razão importante e comum para o abandono terapêutico na população idosa e podem representar 10% dos casos da não adesão, sendo mais aparente nos doentes com hipertensão. Isto advém do estado assintomático, proporcionado pela HTA, na maioria dos casos, que faz com que o surgimento de um efeito adverso relacionado com um fármaco seja ainda mais alarmante para o doente, provoque desconforto e diminuição da qualidade de vida e, deste modo, leva a que haja descontinuação da terapêutica. Todos os doentes, mas, particularmente, os idosos devem ser avisados para os possíveis efeitos adversos da terapêutica e deve ser explicado também que os novos sintomas que possam surgir com o decorrer do tempo podem não ser devidos à terapêutica anti hipertensora⁹⁶.

A maior incidência de alterações cognitivas e de memória, na população geriátrica, leva também à necessidade de utilização de esquemas terapêuticos mais simples¹⁰. Para o tratamento da HTA, em doentes idosos, é comum a utilização de mais do que 1 medicamento, estimando-se que em 38% dos doentes são prescritos 3 ou mais fármacos anti hipertensores¹⁰⁰. A utilização de combinações farmacológicas para uma toma diária leva a um aumento da adesão do doente ao tratamento e foi demonstrado através de um ECR um menor número de episódios adversos, assim como um maior número de doentes cujos objetivos de PA são cumpridos¹⁰. Uma meta análise¹⁰¹ de 40000 doentes hipertensos demonstrou que a utilização de um comprimido com combinação de vários fármacos reduzia, significativamente, a PA, diminuía os efeitos adversos, aumentava a adesão, reduzindo assim os custos relacionados com saúde e melhorando, potencialmente, os outcomes cardiovasculares.

Ainda assim, esta alternativa terapêutica apresenta algumas desvantagens, nomeadamente, o facto da sua implementação ser impraticável em doentes cuja terapêutica seja ajustada, várias vezes, num curto espaço de tempo e o facto de ter um maior impacto nos objetivos terapêuticos, no caso de não adesão do doente. Num esquema terapêutico de várias doses, a não toma de uma ou mais doses tem um impacto negativo inferior ao esquecimento de uma única toma que contém toda a dose diária dos fármacos prescritos. No entanto, a utilização de formulações orais, de longa duração de ação, nestes doentes, permitem uma maior eficácia terapêutica, mesmo em casos de menor adesão⁹⁶.

Os custos associados à medicação são um fator importante na redução da compliance, nomeadamente, na população idosa, dados os seus habituais baixos rendimentos. Assim, devem ser preferidas fórmulas genéricas e foi também demonstrado que a baixa adesão tem um impacto negativo nos orçamentos de saúde dos países, uma vez que os doentes que abandonam

a terapêutica acabam por apresentar maiores comorbilidades e taxas de hospitalizações, o que implica mais gastos em saúde⁹⁶.

Da mesma forma, a classe de agente anti hipertensor prescrita, parece também influenciar a adesão. Os ARA II estão associados a uma baixa taxa de descontinuação terapêutica relacionada com efeitos adversos quando comparado com outros agentes anti hipertensores e têm taxas semelhantes em comparação com o placebo. Ainda assim, tendo em conta que o tratamento preventivo da maior parte das doenças tem uma adesão baixa e é pouco relacionada com as classes farmacológicas específicas, isso sugere que os efeitos laterais, provocados por estes, não são a principal causa de descontinuação terapêutica^{8,102}. É ainda referido, que tanto os diuréticos tiazídicos como os tiazidicos-*like*, reduzem os níveis de potássio e apresentam um perfil de reações adversas menos favorável o que pode ser tido em conta na sua associação com taxas superiores de descontinuação⁸.

Ainda assim, comparado com o elevado número de ensaios para testar novos fármacos e tratamentos, há poucos estudos rigorosos em relação às intervenções relacionadas com a adesão terapêutica. Por isso, o nível de evidência acerca das estratégias a usar para a melhoria dos indicadores de adesão na prática clínica diária é baixo, sendo necessária a execução de estudos mais longos, rigorosos e menos heterogêneos⁸.

Uma baixa adesão terapêutica foi descrita como associada a uma taxa de mortalidade elevada e um maior risco de hospitalização por causas cardiovasculares, o que enfatiza a importância da monitorização e da utilização das estratégias, já referidas, para melhoria da aceitação dos esquemas terapêuticos, na prática clínica¹⁰³. Desta forma, é urgente promover uma maior adesão à terapêutica farmacológica no idoso hipertenso, de uma forma focada e personalizada, através de todos os métodos disponíveis, incluindo a educação, por parte dos profissionais de saúde, acerca da medicação a utilizar⁸⁷.

Conclusão

A HTA é, não só uma patologia, mas também um fator de risco muito prevalente e, na população idosa, atinge mais de metade dos indivíduos, o que se traduz em taxas de mortalidade e morbidade muito elevadas. O seu diagnóstico deve ser acompanhado de uma estratificação do risco cardiovascular, renal, entre outros e da avaliação de outros fatores de risco que, habitualmente, estão associados.

A Hipertensão Essencial é o tipo mais comum representando cerca de 90% dos casos e não há uma causa subjacente para a elevação da PA, estando vários mecanismos fisiológicos associados a essa desregulação, para além de alguns estilos de vida diários prejudiciais. A progressão e cronicidade da HTA levam ao surgimento de LOA, que se apresentam como um marcador do agravamento clínico da hipertensão e podem ser utilizados como preditores da eficácia do tratamento hipertensivo.

Em relação ao tratamento, foi observado que uma redução nos valores de PA relaciona-se diretamente com a diminuição de eventos do foro cardíaco e cerebral, entre outros o que implicava taxas de mortalidade mais baixas. Apesar de diversas estratégias não farmacológicas, a maioria dos doentes acaba por ter de recorrer ao tratamento farmacológico, que habitualmente, na população geriátrica, é bem tolerado, seguro e eficaz. Para isso, há várias classes farmacológicas preconizadas para esse efeito.

Para avaliação da tolerância do tratamento anti hipertensor é necessário perceber o grau de fragilidade e dependência dos idosos, sendo que no caso de doentes dependentes a monoterapia inicial deve ser preferida e não a combinação de duas classes, como nos restantes indivíduos.

Os valores alvo a atingir no tratamento da HTA, no idoso, são controversos, uma vez que a nível americano são recomendados os valores PAS <150 mmHg e PAD <90 mmHg e, ao nível europeu, as recomendações são de PAS entre 130 e 139 mmHg e de PAD entre 70 e 79 mmHg, desde que seja identificada boa tolerância ao tratamento. Os valores europeus já têm em conta os resultados do estudo SPRINT, que avaliou, num subgrupo de doentes, da faixa etária dos idosos, a eficácia do tratamento para objetivos terapêuticos de 130-139 mmHg e demonstrou um melhor prognóstico, assim como uma redução na taxa de mortalidade. Ainda assim, dado o facto de se tratar de um ensaio clínico os resultados nem sempre se adaptam à

prática clínica e, por isso, é sempre necessário o acompanhamento e monitorização dos doentes para evitar complicações.

Os efeitos adversos têm maior prevalência na população idosa devido, não só às alterações fisiológicas, mas também a uma diminuição da capacidade cognitiva, entre outros fatores. A hipotensão é o efeito adverso mais comum e está associado a qualquer das classes farmacológicas, traduzindo-se no aumento do número de quedas associadas. A população geriátrica, para além da propensão para estes efeitos, apresenta também maior probabilidade destes eventos resultarem em fraturas ou outras lesões graves. Ainda assim, há alguma controvérsia na relação do tratamento para objetivos terapêuticos mais ambiciosos com o aumento do número de eventos adversos.

A questão da adesão terapêutica, nos idosos, é importante, tendo em conta os registos de não cumprimento superiores a 50% nesta faixa etária em específico. Vários fatores têm sido avançados para além da idade, tais como o baixo nível educacional, os efeitos adversos, o custo dos medicamentos e dificuldades na compreensão da terapêutica. Deste modo, há necessidade da utilização de estratégias mais simples porque a maior parte dos idosos já se encontram polimedicados, devido a outras patologias. Há alguma evidência da relação dos ARA II com baixas taxas de descontinuação terapêutica relacionadas com efeitos adversos, contudo pensa-se que a classe farmacológica específica e os efeitos adversos associados não interfiram, de maneira relevante, na adesão dos doentes idosos.

Em suma, as últimas evidências referem que o tratamento da HTA, na população geriátrica, deve ser realizado para objetivos terapêuticos semelhantes aos da população em geral, desde que os fármacos sejam bem tolerados e os doentes não apresentem graus de fragilidade ou dependência relevantes. Para além disso, a diferença existente na literatura, no que diz respeito à relação entre o tratamento mais agressivo e a prevalência de efeitos adversos faz com que a avaliação personalizada dos doentes idosos tenha especial importância.

Apêndice

TABELA I

Tabela I - Classificação da HTA Guidelines ESC/ESH 2018

	PAS(mmHg)		PAD(mmHg)
Ótima	<120	e	<80
Normal	120-129	e	80-84
Normal Alta	130-139	e/ou	85-89
Grau 1	140-159	e/ou	90-99
Grau 2	160-179	e/ou	100-109
Grau 3	>180	e/ou	>110

TABELA II

Tabela II - Pontos de Corte para a PA de acordo com o local de medição- guidelines ESC/ESH 2018

	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
No consultório	≥ 140	e/ou	≥ 90
Ambulatório			
Diurna(média)	≥ 135	e/ou	≥ 85
Noturna (média)	≥ 120	e/ou	≥ 70
24h (média)	≥ 130	e/ou	≥ 80
No domicílio (média)	≥ 135	e/ou	≥ 85

TABELA III

Tabela III-Principais ECR realizados no idoso - guidelines ESC/ESH 2018

Estudo	Comparação	Faixa etária	Diferenças na PAS	Outcomes
SHEP (1985)	BB + diuretico com placebo	>60 anos com PAS> 160	-13 mmHg	-36% de AVC
Syst- Eu (1997)	IECA+BCC com placebo	>60 anos com PAS> 160	-10 mmHg	-31% de eventos cardiovasculares
SCOPE (2003)	ARA II + diurético com placebo	>70 anos	-3.2 mmHg	-28% de AVC não fatais
HYVET (2008)	IECA + Diurético com placebo	>80 anos	-15mmHg	-34% de eventos cardiovasculares

TABELA IV

Tabela IV - Recomendações de valores alvo da HTA para a população idosa ESC/ESH 2018 e JNC8

	Faixa etária anos	PAS(mmHg)	PAD(mmHg)
<i>ESC/ESH 2018</i>	>65	130-139 (se tolerado)	70-79 (se tolerado)
<i>JNC8</i>	>60	<150	<90

TABELA V

Tabela V- Contra-indicações dos fármacos recomendados para o tratamento da HTA – Guidelines ESC/ESH 2018

Classe Farmacológica	Contraindicações	
	Absolutas	Relativas
Diuréticos	Gota	Síndrome metabólica Intolerância à glicose Hipercalcemia Hipocalémia
BCC (dihidropiridinas)		Taquiarritmias IC (FE reduzida) Edema MI prévio severo
BCC (verapamil, diltiazem)	Bloqueio Sino Auricular ou Auriculo Ventricular Disfunção severa do VE Bradicardia	Obstipação
IECA	Edema angioneurótico Hipercalémia Estenose da artéria renal bilateral	
ARA II	Hipercalémia Estenose da artéria renal bilateral	
BB	Asma Bloqueio Sino Auricular ou Auriculo Ventricular Bradicardia	Síndrome Metabólica Intolerância à glicose

Referências Bibliográficas

- 1-World Population Prospects: The 2017 Revision | Multimedia Library - United Nations Department of Economic and Social Affairs;Un.org;disponível em: <https://www.un.org/development/desa/publications/world-population-prospects-the-2017>. Consultado pela última vez em 2019/05/02.
- 2-Gil-Extremera B, Cía-Gómez P, Hypertension in the Elderly. *Int J Hypertens*. 2012;2012:1-4.
- 3-Rodrigues A. et al, Prevalência de hipertensão arterial em Portugal: resultados do Primeiro Inquérito Nacional com Exame Físico (INSEF 2015). *Boletim Epidemiológico*. 2017;6(9):1-4
- 4-Aronow WS, Lifestyle measures for treating hypertension. *Arch Med Sci*. 2017;13(5):1241–1243.
- 5-Schmieder RE, End organ damage in hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(49):866–873.
- 6-Parsons C, Mookadam F, Mookadam M, Hypertension treatment in the elderly: a SPRINT to the finish. *Future Cardiol*. 2017;13(2):99-102.
- 7-Lo SH, Chau JP, Woo J, Thompson DR, Choi KC, Adherence to Antihypertensive Medication in Older Adults With Hypertension. *J Cardiovasc Nurs*. 2016;31(4):296–303.
- 8-Williams B, Mancia G, Spiering W et al, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
- 9-James P, Oparil S, Carter B et al, 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA*. 2014;311(5):507.
- 10-Kaiser EA, Lotze U, Schäfer HH, Increasing complexity: which drug class to choose for treatment of hypertension in the elderly?. *Clin Interv Aging*. 2014;9:459–475.
- 11-Population ages 65 and above, (% of total); Data.worldbank.org. Disponível em: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO?end=2017&start=1960&view=chart>. Consultado pela última vez em 2019/05/10
- 12-PORDATA.Retrato de Portugal na Europa.2018.Lisboa: FFMS;2018
- 13-Forouzanfar M, Liu P, Roth G et al, Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mmHg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165.
- 14-Parati G, Stergiou G, Asmar R et al, European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008;26(8):1505-1526.
- 15-Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C, Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2012;30:449–456
- 16-Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, et al, Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017;14(9):1-29.
- 17-Gaborieau V, Delarche N, Gosse P, Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens*. 2008;26:1919–1927.

- 18-Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al, Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*. 2018;378:1509–1520.
- 19-Bolívar JJ, Essential hypertension: an approach to its etiology and neurogenic pathophysiology. *Int J Hypertens*. 2013;2013:1-7.
- 20-Carey R, Calhoun D, Bakris G et al, Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):7-16.
- 21-Gupta P, Patel P, Štrauch B et al, Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension*. 2017;70(5):1042-1048.
- 22-Judd E, Calhoun DA, Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014;28(8):463–468.
- 23-Puar TH, Mok Y, Debajyoti R, Khoo J, How CH, Ng AK, Secondary hypertension in adults. *Singapore Med J*. 2016;57(5):228–232.
- 24-Bavishi C, Goel S, Messerli F, Isolated Systolic Hypertension: An Update After SPRINT. *Am J Med*. 2016;129(12):1251-1258.
- 25-Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Grassi G, Cardiovascular Risk Associated With White-Coat Hypertension. *Hypertension*. 2017;70(4):668-675
- 26-Beevers G, Lip GY, O'Brien E, ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ*. 2001;322(7291):912–916.
- 27-Seals DR, Jablonski KL, Donato AJ, Aging and vascular endothelial function in humans. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120(9):357–375.
- 28-Hall, J., Granger, J., do Carmo, J et al, Hypertension: Physiology and Pathophysiology. *Comprehensive Physiology*. 2012;2(4): 2393-2442
- 29-Fisher, J., & Paton, J., The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. *Journal Of Human Hypertension*.2011;26(8):463-475.
- 30-Lionakis N, Mendrinou D, Sanidas E, Favatas G, Georgopoulou M, Hypertension in the elderly. *World J Cardiol*. 2012;4(5):135–147.
- 31-Nadar SK, Tayebjee MH, Messerli F, Lip GY, Target organ damage in hypertension: pathophysiology and implications for drug therapy. *Curr Pharm Des*. 2006; 12(13):1581-1592.
- 32-Ramli A, Ahmad NS, Paraidathathu T, Medication adherence among hypertensive patients of primary health clinics in Malaysia. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6():613-622.
- 33-Lawler PR, Hiremath P, Cheng S, Cardiac target organ damage in hypertension: insights from epidemiology. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(7):446.
- 34-Kasper, Dennis L., et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19ª edição. New York: McGraw Hill Education; 2015.
- 35-Bidani AK, Griffin KA, Basic science: hypertensive target organ damage. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(3):235–238.
- 36-Meissner A, Hypertension and the Brain: A Risk Factor for More Than Heart Disease. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42:255-262.

- 37-McDonald C, Pearce MS, Kerr SR, et al, Blood pressure variability and cognitive decline in older people: a 5-year longitudinal study. *J Hypertens*. 2017;35:140-147.
- 38-Aronow WS, Hypertension and cognitive impairment. *Ann Transl Med*. 2017;5(12):259.
- 39-Mahoney J, Verghese J, Goldin Y, Lipton R, Holtzer R, Alerting, orienting, and executive attention in older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2010;16(5):877-889.
- 40- Webster A, Nagler E, Morton R, Masson P, Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. 2017;389(10075):1238-1252.
- 41-Judd E, Calhoun DA, Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(2):116–122.
- 42-Mulè G, Castiglia A, Cusumano C et al, Subclinical Kidney Damage in Hypertensive Patients: A Renal Window Opened on the Cardiovascular System. Focus on Microalbuminuria. *Adv Exp Med Biol*. 2016:279-306.
- 43-Virdis A, Bruno RM, Neves MF, Bernini G, Taddei S, Ghiadoni L, Hypertension in the elderly: an evidence-based review. *Curr Pharm Des*; 2011. 17(28):3020-31.
- 44-Modi P, Arsiwalla T. Hypertensive Retinopathy. Flórida: StatPearls Publishing; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525980/>. Consultado pela última vez: 2019/05/13
- 45-Sankar PS, O'Keefe L, Choi D, et al, The SCHEIE Visual Field Grading System. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2017;8(3):651.
- 46-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.
- 47-Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A, Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2285-2295.
- 48-Lv J, Ehteshami P, Sarnak M et al, Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 2013;185(11):949-957.
- 49-Virdis A, Giannarelli C, Fritsch Neves M, Taddei S, Ghiadoni L, Cigarette Smoking and Hypertension. *Curr Pharm Des*. 2010;16(23):2518-2525.
- 50-Kotseva K, Wood D, De Bacquer D et al, EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;23(6):636-648.
- 51-Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR, Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension*. 2001;37:187–193
- 52-Virdis A, M. Bruno R, Fritsch Neves M, Bernini G, Taddei S, Ghiadoni L, Hypertension in the Elderly: An Evidence-based Review. *Curr Pharm Des*. 2011;17(28):3020-3031.
- 53-Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T, Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;5:1-4.
- 54-Mathus-Vliegen E, Obesity and the Elderly. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(7):533-544.

- 55-Cohen JB, Hypertension in Obesity and the Impact of Weight Loss. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(10):98.
- 56-Neter J, Stam B, Kok F, Grobbee D, Geleijnse J, Influence of Weight Reduction on Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(5):878-884.
- 57-Aronow WS, Association of obesity with hypertension. *Ann Transl Med.* 2017;5(17):350.
- 58-Elliott P, Stamler J, Nichols R et al, Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ.* 1996;312(7041):1249-1253.
- 59-He F, Li J, MacGregor G, Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;346:1-15.
- 60-Samadian, F., Dalili, N., & Jamalian, A, Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. *Iranian journal of kidney diseases.* 2016;10(5), 243.
- 61-Adler AJ, Taylor F, Martin N, Gottlieb S, Taylor RS, Ebrahim S, Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst.* 2014(12):15-16
- 62-Mateti U, Vooradi S, A systemic review on lifestyle interventions to reduce blood pressure. *Journal of Health Research and Reviews.* 2016;3(1):1
- 63-Cornelissen VA, Smart NA, Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):1-9.
- 64-Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, et al, Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med.* 1998;158:1197–1207
- 65-Holmes M, Dale C, Zuccolo L et al, Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ.* 2014;349:1-7
- 66- The SPRINT Research Group, A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(22):2103-2116.
- 67-Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons With Isolated Systolic Hypertension. *JAMA.* 1991;265(24):3255.
- 68-Staessen J, Fagard R, Thijs L et al, Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *The Lancet.* 1997;350(9080):757-764.
- 69-Lithell H, Hansson L, Skoog I et al, The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Hypertens.* 2003;21(5):875-886.
- 70-Beckett N, Peters R, Fletcher A et al, Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *New England Journal of Medicine.* 2008;358(18):1887-1898.
- 71-Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang D, Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens.* 2015;28(12):1453-1463
- 72-Duarte JD, Cooper-DeHoff RM, Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(6):793–802.
- 73-Nguyen QT, Anderson SR, Sanders L, Nguyen LD, Managing hypertension in the elderly: a common chronic disease with increasing age. *Am Health Drug Benefits.* 2012;5(3):146–153.

- 74-Kithas PA, Supiano MA, Practical recommendations for treatment of hypertension in older patients. *Vasc Health Risk Manag*; 2010;6:561-569.
- 75-Tocci G, Desideri G, Roca E, et al, How to Improve Effectiveness and Adherence to Antihypertensive Drug Therapy: Central Role of Dihydropyridinic Calcium Channel Blockers in Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017;25(1):25–34.
- 76-Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, et al, Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:16-19.
- 77-Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al, on behalf of the HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons Without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*.2016;374(21):2009-2020
- 78-Port S, Demer L, Jennrich R, Walter D, Garfinkel A, Systolic blood pressure and mortality. *Lancet*. 2000; 355:175-180.
- 79-Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, Stefanadis C, Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart*. 2014; 100:317-323.
- 80-Peters R, Beckett N, McCormack T, Fagard R, Fletcher A, Bulpitt C, Treating hypertension in the very elderly-benefits, risks, and future directions, a focus on the hypertension in the very elderly trial. *Eur Heart J*. 2014;35:1712-1718.
- 81-Mori Y, Nishikawa Y, Iizuka T, et al, Artist(R) tablets (carvedilol) for hypertensive patients in Japan: results of a drug use survey. *Drugs R D*. 2011, 11:171-190.
- 82-Atkins E, Hirakawa Y, Salam A et al, Side effects and tolerability of combination blood pressure lowering according to blood pressure levels. *J Hypertens*. 2017;35(6):1318-1325.
- 83-Bromfield SG, Ngameni CA, Colantonio LD, et al, Blood Pressure, Antihypertensive Polypharmacy, Frailty, and Risk for Serious Fall Injuries Among Older Treated Adults With Hypertension. *Hypertension*. 2017;70(2):259–266.
- 84-Shimbo D, Barrett Bowling C, Levitan EB, et al, Short-Term Risk of Serious Fall Injuries in Older Adults Initiating and Intensifying Treatment With Antihypertensive Medication. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(3):222–229.
- 85-Klein D, Nagel G, Kleiner A, et al, Blood pressure and falls in community-dwelling people aged 60 years and older in the VHM&PP cohort. *BMC Geriatr*. 2013;13:50.
- 86-Tinetti ME, Han L, Lee DS, et al, Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med*. 2014;174(4):588–595.
- 87-Dharmarajan T, Dharmarajan L, Tolerability of Antihypertensive Medications in Older Adults. *Drugs Aging*. 2015;32(10):773-796.
- 88-Weiss J, Freeman M, Low A et al, Benefits and Harms of Intensive Blood Pressure Treatment in Adults Aged 60 Years or Older. *Ann Intern Med*. 2017;166(6):419.
- 89- Mukhtar O, Jackson SH, Risk: benefit of treating high blood pressure in older adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:36-44.
- 90-Bokrantz T, Ljungman C, Kahan T et al, Thiazide diuretics and the risk of osteoporotic fractures in hypertensive patients. Results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database. *J Hypertens*. 2017;35(1):188-197.

- 91-Peters R, Beckett N, McCormack T, Fagard R, Fletcher A, Bulpitt C, Treating hypertension in the very elderly-benefits, risks, and future directions, a focus on the hypertension in the very elderly trial. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1712–1718.
- 92-Elliott W, Ram C, Calcium Channel Blockers. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011;13(9):687-689
- 93-George C. Roush, Domenic A, Sica, Diuretics for Hypertension: A Review and Update, *American Journal of Hypertension*. 2016;29(10):1130–1137
- 94-Carone L, Oxberry S, Twycross R, et al, *J Pain Symptom Manage*. 2017;53(2):288-292.
- 95-Sica D, Diuretic-Related Side Effects: Development and Treatment. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2004;6(9):532-540.
- 96-Aronow W, Fleg J, Pepine C et al, ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(20):2037-2114.
- 97-Shruthi R, Jyothi R, Pundarikaksha HP, Nagesh GN, Tushar TJ, A Study of Medication Compliance in Geriatric Patients with Chronic Illnesses at a Tertiary Care Hospital. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(12):40–43.
- 98-Chrostowska M, Narkiewicz K, Improving patient compliance with hypertension treatment: mission possible? *Curr Vasc Pharmacol*. 2010; 8:804-80.
- 99-Uchmanowicz B, Chudiak A, Uchmanowicz I, Rosińczuk J, Froelicher ES, Factors influencing adherence to treatment in older adults with hypertension. *Clin Interv Aging*. 2018;13:2425–2441.
- 100-Thoenes M, Spirk D, Bohm M, Mahfoud F, Thevathasan L, Bramlage P, Treatment of hypertension in the elderly: data from an international cohort of hypertensives treated by cardiologists. *J Hum Hypertens*. 2013; 27:131-137.
- 101-Mukete B, Ferdinand K, Polypharmacy in Older Adults With Hypertension: A Comprehensive Review. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015;18(1):10-18.
- 102-Naderi S, Bestwick J, Wald D, Adherence to Drugs That Prevent Cardiovascular Disease: Meta-analysis on 376,162 Patients. *Am J Med*. 2012;125(9):882-887.e1.
- 103-Kim S, Shin D, Yun J et al, Medication Adherence and the Risk of Cardiovascular Mortality and Hospitalization Among Patients With Newly Prescribed Antihypertensive Medications. *Hypertension*. 2016;67(3):506-512.