



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Multipatologia no Idoso Hipertenso**

**Ana Filipa Mendes da Silva**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Miguel Castelo-Branco

**Covilhã, maio de 2017**

*“Quem nunca errou, nunca experimentou nada de novo. A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.”*

*Albert Einstein*

## Dedicatória

À minha família, pais e irmãos, pelo apoio incondicional.

Aos meus amigos, por transformarem este longo percurso numa experiência inesquecível.

## Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Miguel Castelo-Branco, por ter aceitado prontamente este desafio, pela orientação e disponibilidade evidenciada.

A toda a minha família, pelo apoio inesgotável e por acreditarem em mim. Agradeço em particular aos meus pais, pelo orgulho que sinto por eles e pelo exemplo que são para mim. Aos meus irmãos pela disponibilidade revelada ao longo desta caminhada. A ti Rui, o meu muito obrigada, por teres acreditado infinitamente que este meu sonho era possível e por seres para mim uma fonte de inspiração. Também não podia deixar de lhe agradecer a si avó Graça, pelo seu carinho e pelo modo suave com que transparece o seu orgulho quando estou consigo, transmitindo-me sempre força e coragem.

Aos meus amigos, por percorrerem comigo este percurso, marcando-me de um modo especial. Também vocês passaram a fazer parte da minha família, cada um que passou na minha vida não vai só, leva um pouco de mim e deixa um pouco de si.

O meu muito obrigado a todos!

## Resumo

A transição demográfica, caracterizada pela diminuição da taxa de natalidade e aumento da expectativa de vida, tem-se refletido no envelhecimento da população mundial.

O envelhecimento tem alterado o padrão epidemiológico das principais causas de morbidade e mortalidade, aumentando a incidência de doenças crônicas. A hipertensão arterial é a doença crônica mais comum nos países desenvolvidos, constituindo um importante problema de saúde pública. A sua prevalência aumenta com a idade, decorrente de alterações estruturais e funcionais que ocorrem com o envelhecimento.

A maioria dos idosos são hipertensos. A hipertensão arterial é o principal fator de risco modificável de morbidade e mortalidade cardiovascular. Associa-se a complicações em órgãos vitais e ao nível dos vasos sanguíneos, destacando-se o acidente vascular cerebral, os eventos coronários, a insuficiência cardíaca, a doença renal, a doença arterial periférica e o comprometimento cognitivo. Estas lesões de órgão-alvo são altamente prevalentes no idoso e estão associadas ao inadequado controlo da pressão arterial, consequência da frequente coexistência de fatores de risco adicionais e da multipatologia comum nesta faixa etária.

Um estilo de vida saudável ajuda a gerir a hipertensão, com benefícios que vão além da redução da pressão arterial, agindo sobre o risco cardiovascular total.

Várias classes de anti-hipertensivos são eficazes na prevenção de eventos cardiovasculares. Em idosos nos quais o tratamento farmacológico está indicado as decisões de tratamento devem ser guiadas pela presença de indicações e contra-indicações baseadas na coexistência de outras co-morbidades, bem como pela tolerabilidade individual à monoterapia ou combinações de fármacos. Em idosos, os limiares de diagnóstico e metas de pressão arterial podem ser menos rigorosos, principalmente após os 80 anos.

No idoso hipertenso com multipatologia o tratamento da hipertensão deve ser individualizado e estudos adicionais são necessários para avaliar a estratégia terapêutica ideal. Deste modo, esta dissertação pretende rever as bases teóricas da hipertensão arterial, tendo como principal objetivo conhecer as co-morbidades mais frequentes no idoso hipertenso e compreender como é que a idade e a multipatologia associada interferem na abordagem terapêutica anti-hipertensora.

## Palavras-chave

Idoso; Hipertensão arterial; Co-morbidades da hipertensão; Risco Cardiovascular; Tratamento anti-hipertensor

## Abstract

The demographic transition, characterized by declined birth rates and increased life expectancy, has been reflected in the aging of the world's population.

Aging has changed the epidemiological pattern of the major causes of morbidity and mortality, increasing the incidence of chronic diseases. Hypertension is the most common chronic disease in developed countries, being an important public health problem. Its prevalence increases with age, due to structural and functional changes that occur with aging.

Most of the elderly are hypertensive. Hypertension is the main modifiable risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. It is associated with complications in vital organs and at the level of blood vessels, including stroke, coronary events, heart failure, kidney disease, peripheral arterial disease and cognitive impairment. These target organ lesions are highly prevalent in the elderly and are associated with inadequate blood pressure control, as a consequence of the frequent coexistence of additional risk factors and multiple comorbidities in this age group.

A healthy lifestyle helps hypertension management, acting on total cardiovascular risk, with benefits extending beyond lowering of blood pressure.

Several classes of antihypertensive drugs are effective in preventing cardiovascular events. In elderly patients in whom pharmacological treatment is indicated, treatment decisions should be guided by the presence of indications and contraindications based on other co-existing comorbidities, as well as individual tolerability of monotherapy or drug combinations. In the elderly, diagnostic thresholds and blood pressure targets may be less stringent, especially after age 80.

In the hypertensive elderly with multipathology the treatment of hypertension should be individualized and further studies are needed to assess the optimal treatment strategy. Thus, this thesis aims to review the theoretical bases of hypertension, focusing on getting to know the most frequent comorbidities in the hypertensive elderly and to understand how age and associated multipathology interfere in the antihypertensive therapeutic approach.

## Keywords

Elderly; Hypertension; Hypertension comorbidities; Cardiovascular risk; Antihypertensive treatment

# Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Abstract	vi
Índice	vii
Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xi
Lista de Acrónimos	xii
1. Introdução	1
2. Metodologia	3
3. Aspetos Epidemiológicos	4
3.1. Definição e Classificação da Hipertensão Arterial	4
3.2. Prevalência da HTA relacionada com o envelhecimento	5
4. Fisiopatologia da Hipertensão no Idoso	7
4.1. Alterações estruturais e funcionais das artérias	7
4.2. Desregulação Autónoma	7
4.3. Disfunção Renal Progressiva	7
5. Multipatologia no idoso hipertenso	8
5.1. Lesões de órgão-alvo provocadas pela HTA	8
5.1.1. Doença Cerebrovascular	8
5.1.1.1. Acidente Vascular Cerebral Isquémico e Hemorrágico	8
5.1.1.2. Declínio Cognitivo e Demência	9
5.1.2. Doença Cardíaca	9
5.1.2.1. Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo	9
5.1.2.2. Doença Arterial Coronária: Angina do Peito e Enfarte do Miocárdio	9
5.1.2.3. Insuficiência Cardíaca	10
5.1.2.4. Distúrbios do ritmo cardíaco	11
5.1.3. Doença Renal	11
5.1.4. Doença Arterial Periférica	12
5.2. Outras co-morbilidades no idoso hipertenso	13
5.2.1. Obesidade e excesso ponderal	13
5.2.2. Diabetes Mellitus	13
5.2.3. Dislipidémia	14
5.2.4. Hiperhomocisteinémia	14
5.2.5. Gota	14

5.2.6. Patologia Osteoarticular	14
6. Risco Cardiovascular Total	15
7. Tratamento da Hipertensão Arterial no idoso	17
7.1 Tratamento Não Farmacológico: Intervenções nos Estilos de Vida	17
7.1.1. Cessação Tabágica	17
7.1.2. Moderação do consumo de álcool	18
7.1.3. Dieta	18
7.1.3.1. Dieta Hipocalórica	18
7.1.3.2. Redução da ingestão de sal	19
7.1.3.3. Aumento da ingestão de potássio	19
7.1.3.4. Suplementação: Cálcio, Magnésio, Vitamina D e C	19
7.1.3.5. Café	20
7.1.4. Exercício Físico e Redução do Stress Psicossocial	20
7.1.5. Redução do excesso ponderal	20
7.2. Tratamento Farmacológico	21
7.2.1. Benefícios do tratamento farmacológico no idoso	21
7.2.2. Benefícios do tratamento farmacológico no idoso de idade igual ou superior a 80 anos	21
7.2.3. Indicações para iniciar o tratamento farmacológico no idoso hipertenso e respectivos alvos terapêuticos	26
7.2.4. Tratamento farmacológico de primeira linha	29
7.2.5. Indicações, contra-indicações e efeitos adversos das principais classes farmacológicas anti-hipertensoras	30
7.2.5.1. Diuréticos Tiazídicos e Análogos	30
7.2.5.2. Diuréticos de Ansa e Diuréticos Poupadores de Potássio	31
7.2.5.3. Bloqueadores dos Canais de Cálcio	32
7.2.5.4. Bloqueadores do SRAA: IECAs e ARAs	32
7.2.5.5. Beta-Bloqueadores	33
7.2.6. Monoterapia ou Tratamento de Combinação	35
7.3. Tratamento farmacológico preferencial em função da coexistência de multipatologia	37
7.3.1. Doença Cerebrovascular	37
7.3.1.1. Acidente Vascular Cerebral Agudo	37
7.3.1.2. Acidente Vascular Cerebral ou Acidente Isquémico Transitório Prévios	37
7.3.1.3. Disfunção Cognitiva e Lesões da Substância Branca	38
7.3.2. Doença Cardíaca	38
7.3.2.1. Hipertrofia Ventricular Esquerda	38
7.3.2.2. Doença Arterial Coronária	38

7.3.2.3. Insuficiência Cardíaca	39
7.3.2.4. Fibrilhação Auricular	39
7.3.3. Nefropatia Diabética e Não Diabética	40
7.3.4. Diabetes Mellitus	41
7.3.5. Síndrome Metabólica	42
7.3.6. Aterosclerose, Arteriosclerose e Doença Arterial Periférica	43
7.3.7. Osteoporose	43
8. Conclusão e Perspetivas Futuras	44
9. Bibliografia	47

## Lista de Figuras

Figura 1 - Estratificação do Risco Cardiovascular Total	15
Figura 2 - Início do tratamento farmacológico e não farmacológico e respectivos alvos	16

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação dos níveis de PA em consultório (mmHg)	4
Tabela 2 - Definição de HTA de acordo com os níveis de PA dentro e fora do consultório	5
Tabela 3 - Contra-indicações absolutas e relativas das classes farmacológicas anti-hipertensoras	34

## Lista de Acrónimos

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteróides
AIT	Acidente Isquémico Transitório
ARA	Antagonista do Recetor da Angiotensina
AMPA	Automedicação da PA
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BCC	Bloqueador dos Canais de Cálcio
DAC	Doença Arterial Coronária
DAP	Doença Arterial Periférica
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
DCV	Doenças Cardiovasculares
DGS	Direção Geral de Saúde
DHP	Dihidropiridínicos
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crónica
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
ECCA	Ensaio Clínicos Controlados Aleatorizados
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
FA	Fibrilhação Auricular
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
HSi	Hipertensão Sistólica isolada
HTA	Hipertensão Arterial
HVE	Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo
IC	Insuficiência Cardíaca
IMC	Índice de Massa Corporal
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
JNC-8	<i>Eighth Joint National Committee</i>
LOA	Lesão de Órgão-Alvo
MAPA	Medição Ambulatória da Pressão Arterial
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular efetiva

# 1. Introdução

Temos vindo a assistir ao envelhecimento progressivo da população mundial e com ela ao aumento de todas as doenças associadas à idade (1).

Em 2012, 11% da população mundial tinha mais de 60 anos, sendo que, em 2020, espera-se que o número de pessoas com idade igual ou superior a 65 anos ultrapasse o número de crianças com idade inferior a 5 anos. Estima-se que entre o período de 2012 a 2050 a idade média da população mundial aumente 10 anos e que o número de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos duplique. Prevê-se ainda que até 2050 o grupo etário acima de 80 ou 85 anos apresente um crescimento acentuado, crescendo a uma taxa significativamente maior do que a população com mais de 60 anos (1).

Na União Europeia, em 2015, 69.219.704 habitantes pertenciam à faixa etária 65-79 anos e 26.761.533 tinham idade igual ou superior a 80 anos. A idade média era 42,4 anos (2).

Em Portugal, a população na faixa etária 65-79 anos quase triplicou durante o período de 1960-2015, apresentando 594.100 habitantes em 1960 e 1.509.597 em 2015. A população de idade igual ou superior a 80 anos mais do que sextuplicou no período de 1960-2015, apresentado 95.320 habitantes em 1960 e 595.570 em 2015. A idade média da população portuguesa evoluiu de 27,8 anos em 1960 para 43,5 anos em 2015, posicionando Portugal no terceiro país, dos 28 países da União Europeia, com maior idade média (2).

A melhoria dos cuidados de saúde contribuiu para a diminuição da incidência das doenças infecciosas. Porém, o envelhecimento progressivo da população tem vindo a aumentar a incidência das doenças crónicas não transmissíveis. Como resultado, temos assistido a uma transição do padrão epidemiológico das principais causas de morbilidade e mortalidade. A idade avançada constitui o principal fator de risco independente para doenças crónicas, que representam atualmente as principais causas de doença, incapacidade e morte (1).

A Hipertensão Arterial (HTA) é uma das doenças crónicas mais prevalentes a nível mundial, atingindo aproximadamente um milhar de milhão de pessoas, e a mais comum nos países desenvolvidos (3). Em Portugal a HTA é também o fator de risco mais prevalente em adultos, afetando cerca de 42% dos portugueses (4). A sua prevalência aumenta com a idade, pelo que a maioria dos idosos são hipertensos. A prevalência de HTA, especialmente neste grupo etário, parece estar a aumentar (3).

Consequentemente, a HTA constitui uma das principais causas de doença no mundo, representando um fator de risco significativo de morbilidade e mortalidade cardiovascular e renal. Duplica o risco de Doenças Cardiovasculares (DCV), incluindo Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquémico e hemorrágico, Doença Arterial Coronária (DAC), Insuficiência Cardíaca (IC), Doença Renal Crónica (DRC) e Doença Arterial Periférica (DAP) (1,5).

Estas Lesões de Órgão-Alvo (LOA) provocadas pela HTA são altamente prevalentes no idoso e estão associadas ao inadequado controlo da Pressão Arterial (PA) (5), consequência da frequente coexistência de fatores de risco adicionais e das múltiplas co-morbilidades nesta faixa etária (1). Assim, em idosos, é mais frequente a existência de multipatologia (1).

Nos Estados Unidos, em 2009, a HTA era o fator de risco mais importante para DCV na população idosa, pelo que 69% dos pacientes com Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM), 77% com AVC e 74% com IC tinham antecedente de HTA. A HTA constituía ainda um importante fator de risco para a incidência de Diabetes Mellitus (DM), Fibrilhação Auricular (FA) e DRC (3).

A nível mundial, em 2001, aproximadamente 7,6 milhões de mortes, correspondentes a 13-15% do total, e 92 milhões de anos de vida perdidos por incapacidade foram atribuídos à PA elevada (1). Em Portugal, as DCV continuam a ser a principal causa de morte, sendo responsáveis por cerca de 32% do total de óbitos. Em 2006, a mortalidade foi de 14% por doenças cerebrovasculares, 8% por doença isquémica cardíaca e cerca de 11% por outras doenças do aparelho circulatório (4).

No entanto, a HTA é o principal fator de risco modificável de morbilidade e mortalidade cardiovascular. Apesar de tudo, nos idosos, a HTA é subdiagnosticada, subtratada e subcontrolada e são o grupo de pacientes a quem menos provavelmente são oferecidas recomendações preventivas, sendo mais propensos às consequências patológicas da HTA (3).

Entende-se, portanto, a importância clínica da prevenção, diagnóstico e tratamento deste grupo de doentes (3,6-8).

As recomendações para o tratamento da HTA em idosos são em grande parte baseadas em ensaios clínicos randomizados e meta-análises que apresentam limiares máximos de idade ou não apresentam resultados específicos por idade (3). Os dados que dizem respeito diretamente à população idosa, incluindo indicações das metas de PA ideais e recomendações de tratamento específicas para pacientes idosos com ou sem co-morbilidades, permanecem limitados (8). Deste modo, neste grupo etário, as decisões de gestão de tratamento da HTA têm sido, muitas vezes, baseadas no consenso da opinião de vários especialistas e em dados de estudos não randomizados e do tipo observacional (3,8).

Consequentemente, a construção de algoritmos clínicos rigorosos destinados a avaliar o prognóstico e ditar decisões de tratamento para pacientes idosos com HTA com ou sem co-morbilidades tem sido desafiadora. As decisões de gestão devem ser individualizadas para o paciente em particular (3,6-8).

Recentemente, esta carência de dados parece estar a ser resolvida porque alguns estudos têm vindo a incluir pacientes mais velhos. Aparentemente há uma consciencialização crescente da heterogeneidade de pacientes com HTA e dos muitos subgrupos de pacientes que inevitavelmente influenciam as considerações para o tratamento (7,9,10).

Assim, esta dissertação tem como objetivo principal conhecer as co-morbilidades mais frequentes no idoso hipertenso e compreender como é que a idade e a multipatologia associada interferem na abordagem terapêutica anti-hipertensora.

## 2. Metodologia

Para a elaboração desta revisão bibliográfica realizou-se uma pesquisa bibliográfica exaustiva das informações mais atuais disponíveis em bases de dados como a *Pubmed*, *The New England Journal of Medicine*, *Hypertension*, *American Heart Association*, *European Society of Hypertension and European Society of Cardiology*. Acedeu-se também a algumas referências bibliográficas citadas nos artigos selecionados durante a pesquisa. Para compreender mais detalhadamente a fisiopatologia da doença vascular hipertensiva consultou-se ainda o livro “*Harrison’s Principles of Internal Medicine*”.

Além disso, recorreu-se às seguintes bases de dados nacionais: Direção Geral de Saúde, Sociedade Portuguesa de Cardiologia, Sociedade Portuguesa de Hipertensão e Pordata. Foram utilizadas, em combinação, as seguintes palavras-chave: Elderly; Hypertension; Hypertension comorbidities; Cardiovascular risk; Antihypertensive treatment. Considerou-se idoso, um indivíduo com idade igual ou superior a 65 anos.

A pesquisa foi realizada em português e inglês, estabelecendo como limite temporal os últimos 10 anos.

A referida pesquisa foi realizada entre Setembro de 2016 e Dezembro de 2016.

Esta pesquisa tinha como objetivo rever as bases teóricas da HTA, procurando conhecer as suas particularidades no doente idoso e principalmente, compreender como é que a idade e as co-morbilidades mais frequentes no idoso podem interferir na sua abordagem terapêutica anti-hipertensora. Concretamente, a pesquisa foi orientada para conhecer a epidemiologia, fisiopatologia, lesões de órgão-alvo e outras co-morbilidades associadas à HTA, mas fundamentalmente para conhecer as especificidades do tratamento da HTA no idoso com ou sem multipatologia.

## 3. Aspectos Epidemiológicos

### 3.1 Definição e Classificação da Hipertensão Arterial

Não há um valor evidente de PA que defina HTA. A distinção entre normotensão e HTA é dificultada pela relação contínua e crescente entre os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica e o risco de DCV, AVC e doença renal (1,6).

Contudo, na prática clínica, são universalmente utilizados valores de corte da PA baseados nos resultados de ECCA (6). Assim sendo, a HTA é definida como o nível de PA a partir do qual há evidência de que a instituição de terapêutica diminui a morbidade e mortalidade relacionadas com tais valores de PA (1,6). Estes valores de corte permitem simplificar o método de diagnóstico, bem como a decisão terapêutica (6).

A HTA define-se, em avaliação de consultório, como a elevação persistente em várias medições e em diferentes ocasiões (pelo menos duas medições em cada uma de duas ou mais consultas, com um intervalo mínimo entre elas de uma semana), da pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$ mmHg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$ mmHg e/ou doente sob tratamento anti-hipertensor. A hipertensão sistólica isolada (HSi), comum entre os idosos, define-se com valores de PAS  $\geq 140$ mmHg e PAD  $< 90$ mmHg (1,4,6).

Estas definições são válidas para indivíduos jovens, de meia-idade e idosos (4,6).

Já em crianças e adolescentes a classificação da PA é baseada em percentis, que utilizam critérios diferentes, nomeadamente a idade e o peso (6).

A HTA classifica-se em três graus: grau 1 ou HTA ligeira, grau 2 ou HTA moderada e grau 3 ou HTA grave (4). Quando as PAS e PAD estiverem em diferentes categorias, considerar-se-á a categoria do valor mais elevado (4,6).

A HSi classifica-se também em graus de 1 a 3, segundo os valores de PAS e com idênticos escalões aos da HTA (4,6).

Tabela 1 - Classificação dos níveis de PA em consultório (mmHg) (11)

<b>Categoria</b>	<b>Sistólica</b>		<b>Diastólica</b>
Ótima	<120	e	<80
Normal	120–129	e/ou	80–84
Normal alta	130–139	e/ou	85–89
Hipertensão de Grau 1	140–159	e/ou	90–99
Hipertensão de Grau 2	160–179	e/ou	100–109
Hipertensão de Grau 3	$\geq 180$	e/ou	$\geq 110$
Hipertensão sistólica isolada	$\geq 140$	e	<90

A medição da PA poderá ser complementada com medições ambulatoriais, seja a Automedição da Pressão Arterial (AMPA) ou a Medição Ambulatória da Pressão Arterial em 24 horas (MAPA), sempre que clinicamente justificado (4,6).

Baseados na monitorização de 24h, constituem critérios de diagnóstico de HTA uma PA média em vigília  $\geq 135/85$ mmHg e durante o sono  $\geq 120/70$ mmHg (1).

Evidências sugerem que as medições ambulatoriais da PA, AMPA e MAPA, representam uma avaliação mais fidedigna da PA real do que a PA de consultório, geralmente evidenciam valores de PA inferiores (6) e são preditores mais confiáveis de LOA ou risco de DCV do que as medições realizadas em consultório (1). Esta superioridade da PA ambulatória tem sido demonstrada na população em geral, incluindo idosos e doentes de alto risco (12).

A MAPA tem ainda a vantagem de fornecer dados da PA durante as atividades de rotina e durante a noite (6). Sabe-se que, em termos fisiológicos, a PA aumenta nas primeiras horas da manhã, logo após o despertar, tendendo a ser mais elevada neste período do que em outras horas do dia, motivo pelo qual o EAM e o AVC são mais comuns nas primeiras horas da manhã. Já a PA noturna geralmente é 10-20% menor do que a PA diurna (1). A PA noturna é melhor preditor de eventos CV que a PA diurna (13) e a incidência de eventos vasculares é maior em doentes com uma queda menor da PA noturna (6).

Tabela 2 - Definição de HTA de acordo com os níveis de PA dentro e fora do consultório (11)

<b>Categoria</b>	<b>PA sistólica (mmHg)</b>		<b>PA diastólica (mmHg)</b>
<b>PA no consultório</b>	$\geq 140$	e/ou	$\geq 90$
<b>PA ambulatória(MAPA)</b>			
Durante o dia (ou acordado)	$\geq 135$	e/ou	$\geq 85$
Durante a noite (ou a dormir)	$\geq 120$	e/ou	$\geq 70$
24-h	$\geq 130$	e/ou	$\geq 80$
<b>PA em casa(AMPA)</b>	$\geq 135$	e/ou	$\geq 85$

### 3.2 Prevalência da HTA relacionada com o envelhecimento

Nos EUA, aproximadamente 30% dos adultos possuem HTA e a sua probabilidade aumenta com a idade, pelo que em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos a prevalência de HTA é de 65,4%. A prevalência de HTA nos EUA parece estar a aumentar, possivelmente como consequência do aumento da obesidade (1).

Na Europa, os dados disponíveis sobre a prevalência e evolução temporal da HTA nos diferentes países são limitados. A prevalência da HTA é sensivelmente 30-45%, com um aumento acentuado relacionado com o envelhecimento (6).

Em Portugal, de acordo com o estudo PAP, a prevalência de HTA era de 42,1%, sendo mais elevada no sexo masculino (49,5%) do que no sexo feminino (38,9%) e verificou-se uma

tendência para o aumento da prevalência da HTA com a idade. Dos portugueses hipertensos apenas 45,7% sabiam que tinham HTA, 38,9% estavam a ser tratados e 11,2% tinham a sua HTA controlada. O conhecimento da HTA e o seu tratamento aumentam com a idade, mas o controlo da HTA diminui com a idade (14). Um estudo mais recente, o estudo PHYSA de 2014 (15) valida estes resultados, revelando que a prevalência de HTA na população adulta permanece alta, afetando cerca de 42% dos portugueses: 44% dos homens e 40% das mulheres.

Fisiologicamente, a PA aumenta de forma constante durante as primeiras duas décadas de vida. A PAS aumenta progressivamente com a idade, sendo que durante o início da idade adulta é mais elevada nos homens que em mulheres, mas em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos é maior em mulheres que em homens. A PAD também aumenta com a idade até aos 55 anos, após a qual tende a diminuir. Consequentemente, em indivíduos com idade superior a 60 anos há um aumento da pressão de pulso, definida pela diferença entre a PAS e a PAD (1). Neste contexto, a prevalência da HTA aumenta com a idade e é menor em mulheres que em homens até aos 45 anos, é semelhante em ambos os sexos dos 45 aos 64 anos e é muito maior em mulheres do que em homens após os 65 anos de idade (3).

Devido à dificuldade de obtenção de resultados comparáveis entre os países da Europa ao longo do tempo, foi sugerido o uso de um substituto do *status* hipertensivo para extrapolar a evolução da prevalência da HTA na Europa: a mortalidade por AVC. De facto, a HTA é, de longe, a principal causa de AVC, verificando-se uma relação próxima entre a prevalência de HTA e a mortalidade por AVC. A incidência e a mortalidade por AVC nos países da Europa Ocidental apresentam uma tendência de queda, ao contrário dos países da Europa Oriental, que evidenciam um aumento (6).

Segundo o estudo PAP (14), a prevalência de HTA em Portugal é elevada, similar à da Europa. Todavia, o estudo PHYSA mostrou que, em Portugal, a prevalência de HTA se tem mantido estável na última década e houve melhoria dos níveis de conhecimento, tratamento e controlo da HTA, (15) sendo superiores às da maioria dos países europeus. Estes dados não permitem explicar a alta prevalência, morbilidade e mortalidade por AVC em Portugal (14).

No entanto, a prevalência e a gravidade da HTA aumentam progressivamente com a idade, pelo que a maioria dos idosos são hipertensos e verifica-se um pior controlo da HTA nestes utentes. Embora os pacientes idosos com HTA sejam mais propensos a ter consciência da sua condição e a receber tratamento, as taxas de controlo da PA são mais baixas, especialmente após os 80 anos de idade (3). Acresce que o consumo de sal entre os portugueses permanece alto, quase o dobro das recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) (15). Em Portugal existe também uma elevada prevalência de DM e dislipidémia em hipertensos. Segundo o relatório do Observatório Nacional da Diabetes, em 2010, 76% dos diabéticos tipo 2 tomavam fármacos anti-hipertensores e 56% tomavam antidiabéticos (4).

A HTA é, portanto, o fator de risco mais prevalente na população portuguesa, devendo obedecer a um criterioso diagnóstico, classificação e avaliação. Embora num grande número de casos evolua de forma benigna e seja fácil de controlar, como doença crónica que é necessita da terapêutica e vigilância continuada no tempo (4).

## 4. Fisiopatologia da Hipertensão no Idoso

Aproximadamente 80-95% dos hipertensos têm HTA primária ou essencial, que tende a ser familiar, resultando da interação entre fatores ambientais e genéticos, e a sua prevalência aumenta com a idade. Os restantes 5-20% têm HTA secundária, nos quais pode ser identificada uma causa específica de HTA. A causa mais comum é a doença renal primária (1).

### 4.1 Alterações estruturais e funcionais das artérias

O envelhecimento provoca alterações estruturais e funcionais arteriais: degradação da elastina, deposição de colagénio, calcificação, disfunção endotelial e diminuição da capacidade vasodilatadora, aumentando a rigidez arterial (3). Assim, há um aumento da PAS e diminuição da PAD com o aumento da idade, mesmo em normotensos, aumentando a pressão de pulso. Nos idosos o barorreflexo e mecanismos renais, que geralmente normalizam as alterações da pressão arterial, também estão comprometidos (3,16).

A diminuição da PAD diminui o fluxo sanguíneo coronário durante a diástole. Já a rigidez arterial, aumenta a velocidade da onda de pulso e a amplitude das ondas de reflexão, diminuindo o fluxo sanguíneo sistémico e elevando a PAS (3). Este aumento da PAS aumenta a pós-carga e conseqüente HVE. Esta tentativa para preservar a função sistólica pela contração mais prolongada prejudica o relaxamento diastólico, reduzindo o enchimento diastólico inicial, que eventualmente conduz a IC. Para compensar, aumenta o tamanho e contração da aurícula esquerda, preservando o volume diastólico final em toda a extensão da idade. Estas alterações na estrutura e função cardíaca aumentam a prevalência da FA com a idade (3,16).

### 4.2 Desregulação Autónoma

A sensibilidade do barorreflexo diminui com a idade, principalmente em hipertensos. A desregulação autónoma contribui para a alta prevalência de hipotensão ortostática e pós-prandial em idosos, e até ausência da queda noturna ou maior elevação matinal da PA (16).

### 4.3 Disfunção Renal Progressiva

A função renal diminui com a idade e tal diminuição é mais acentuada em hipertensos (16). Entre os 30 e os 85 anos de idade, a massa renal diminui 20% a 25%, devido a glomerulosclerose e fibrose intersticial. Isto reduz a TFG e outros mecanismos homeostáticos, contribuindo para a HTA. A PAS e pressão de pulso elevadas são, por sua vez, fortes fatores de risco para um declínio adicional da função renal entre os idosos (3).

## 5. Multipatologia no idoso hipertenso

### 5.1 Lesões de órgão-alvo provocadas pela HTA

A HTA é um fator de risco reconhecido e significativo de morbidade e mortalidade cerebrovascular, cardiovascular e renal (1,5).

Existe uma relação direta, contínua e independente entre o nível de PA e a incidência de eventos cardiovasculares e renais, independentemente da idade. Esta relação estende-se desde os níveis mais elevados de PA, sem evidências de um limite, até valores relativamente baixos (1,6). A partir de valores de 115mmHg para a PAS e 75mmHg para a PAD, o risco cardiovascular duplica para cada aumento de 20mmHg na PAS e 10mmHg na PAD (1,5).

Após os 50 anos de idade, a PAS parece prever melhor os eventos cardiovasculares e renais do que a PAD e, em indivíduos idosos, a pressão de pulso tem um possível papel adicional no prognóstico (6). Deste modo, em idosos, a PAS e a pressão de pulso são preditores mais potentes de DCV do que a PAD (1). Este facto é validado pelo risco cardiovascular alto exibido por doentes com HSi (6).

As lesões de órgão-alvo a seguir enunciadas, consequências patológicas da HTA, são altamente prevalentes no idoso, associando-se ao controlo insuficiente da PA (3).

#### 5.1.1 Doença Cerebrovascular

##### 5.1.1.1 Acidente Vascular Cerebral Isquémico e Hemorrágico

O AVC é a segunda causa de morte mais frequente a nível mundial (1) e a principal causa de mortalidade em Portugal (4).

O fator de risco mais importante para a incidência de AVC é a HTA (1). A incidência de AVC aumenta progressivamente com a elevação da PA, principalmente com o aumento da PAS em pacientes com idade superior a 65 anos (1).

A incidência de AVC também aumenta com a idade, assim como o risco de morbimortalidade por AVC. O aumento da idade é o principal preditor de morte por AVC, com taxas tão elevadas quanto 52% em doentes com idade igual ou superior a 80 anos (3,10).

No idoso hipertenso, a redução da PA com o tratamento anti-hipertensor diminui a incidência de AVC isquémico e hemorrágico. Há maior benefício quanto mais precoce for o tratamento e maior for a diminuição da PA, não se recomendando, contudo, uma redução excessiva. Em pacientes de idade igual ou superior a 70 anos, uma redução de 10mmHg na PAS foi associada a um risco de AVC 20-30% menor (1,3).

### 5.1.1.2 Declínio Cognitivo e Demência

A prevalência de Demência, tal como a de HTA, aumenta com a idade (3).

A HTA é considerada um fator de risco para Demência Vascular e Doença de Alzheimer (3) e estudos mostram uma associação entre a HTA na meia-idade e o início do declínio cognitivo em idades superiores (1). O declínio cognitivo e demência relacionados com a HTA resultam do seu prejuízo sobre a perfusão cerebral. Podem ser uma consequência de um único enfarte devido à oclusão de um vaso maior ou de múltiplos enfartes lacunares por oclusão de pequenos vasos, resultando em isquemia subcortical da substância branca (1,3).

Além disso, em 35% dos idosos hipertensos verificou-se a ausência de diminuição noturna da PA, que foi associada a um maior risco de comprometimento cognitivo (3).

Vários ensaios clínicos sugerem que a terapêutica anti-hipertensora produz um efeito benéfico na função cognitiva, diminuindo o declínio cognitivo e a demência (1,3). Também em pacientes com AVC isquêmico ou AIT prévio, a diminuição da PA reduz significativamente a demência relacionada com o AVC e o declínio cognitivo grave (3).

### 5.1.2 Doença Cardíaca

A causa de morte mais comum em hipertensos é a doença cardíaca, principalmente a DAC. A cardiopatia hipertensiva resulta de adaptações cardíacas estruturais e funcionais que culminam em Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo (HVE), DAC, IC e arritmias cardíacas (1).

#### 5.1.2.1 Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo

O envelhecimento e a HTA aumentam a rigidez arterial e, portanto, a carga sobre o ventrículo esquerdo, originando HVE (3).

A HVE associa-se a alto risco de DCV, superior a 20% em 10 anos (6). Esta associação é particularmente forte nos idosos, principalmente em hipertensos (3). A HVE, associada a HTA, é um fator de risco independente para AVC, DAC, DAP e, principalmente, IC.

O controle da PA pode reverter a HVE, diminuindo o risco de DCV (1,3,6).

#### 5.1.2.2 Doença Arterial Coronária: Angina do Peito e Enfarte do Miocárdio

A causa mais comum de morte em hipertensos é a DAC, que ocorre a uma taxa duas a três vezes maior em hipertensos comparativamente com normotensos (1,3).

A DAC é altamente prevalente nos idosos, principalmente em hipertensos. Os idosos hipertensos têm maior incidência de EAM do que os normotensos e a HTA desempenha também um papel causal na angina do peito. A HTA é um fator de risco e um fator precipitante para DAC, pois aumenta as necessidades de oxigênio pelo miocárdio. Além disso, estima-se que mais de 75% dos idosos com EAM desenvolvem IC ao longo de 5 anos de seguimento (3).

Embora a relação positiva entre o aumento da PAS e o aumento do risco absoluto de DAC aumente com a idade, torna-se menos íngreme com cada aumento de dez anos (3).

Assim, há benefícios na incidência de angina do peito e EAM pela redução da PA, mas os idosos de idade superior beneficiam mais de uma diminuição menos acentuada (3).

### 5.1.2.3 Insuficiência Cardíaca

O envelhecimento e a HTA associam-se fortemente ao desenvolvimento de IC (1).

A IC exibe um padrão exponencial, aumentando com a idade. Nos países desenvolvidos, a prevalência de IC nos adultos é de 2% e naqueles de idade superior a 65 anos atinge os 6-10%. A DAC é a causa mais comum de IC, responsável por 60-75% dos casos, e a HTA é o principal fator de risco para o desenvolvimento de IC, contribuindo para 75% dos casos, incluindo a maioria daqueles com DAC (1). A IC é atualmente uma complicação da HTA quase tão frequente como o AVC (6).

A IC é uma síndrome clínica caracterizada por sintomas típicos (como fadiga e dispneia) que podem ser acompanhados por sinais (tais como aumento da pressão venosa jugular e edema periférico), causados por uma anomalia cardíaca estrutural e/ou funcional que resulta na diminuição do débito cardíaco e/ou aumento das pressões intracardíacas (1,3).

A definição atual de IC restringe-se a estádios nos quais os sintomas são aparentes, embora os pacientes assintomáticos possam apresentar anormalidades cardíacas estruturais ou funcionais precursoras da IC, como disfunção ventricular esquerda sistólica ou diastólica (17).

A IC é classificada em três tipos, de acordo com a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE): IC com FEVE preservada, ou seja,  $\geq 50\%$ ; IC com FEVE reduzida, isto é,  $< 40\%$  e IC com FEVE no intervalo-médio, que engloba os valores de FEVE entre 40-49% (17).

Os doentes com IC com FEVE preservada geralmente não apresentam dilatação do ventrículo esquerdo, mas em vez disso apresentam frequentemente HVE e/ou aumento do tamanho da aurícula esquerda, sinais de aumento das pressões de enchimento. Assim, a causa provável de IC nestes doentes é a disfunção diastólica (1,3,17). Contudo, nestes pacientes também têm sido encontradas anormalidades subtis na função sistólica (17).

Já a maioria dos pacientes com IC com FEVE reduzida, anteriormente denominada IC sistólica, também têm disfunção diastólica (1,3,17).

Os pacientes com IC com FEVE entre 40-49% provavelmente têm disfunção sistólica ligeira, mas com características de disfunção diastólica (17).

A HTA, associada ao envelhecimento, pode conduzir a IC pelo aumento da rigidez arterial, que aumenta a carga sobre o ventrículo esquerdo, com consequente desenvolvimento de HVE e prejuízo do enchimento ventricular esquerdo (3). A disfunção diastólica é comum em hipertensos e é muito frequente em idosos, sendo uma consequência inicial da cardiopatia hipertensiva. No idoso hipertenso, esta disfunção diastólica é exacerbada pela fibrose miocárdica e pela coexistência de outros fatores de risco, como DAC, EAM, DM, Obesidade e FA (1,3).

#### 5.1.2.4 Distúrbios do ritmo cardíaco

A FA é primariamente um distúrbio de idade mais avançada. A sua prevalência aumenta com a idade. Nos pacientes com idade igual ou superior a 65 anos, a incidência de FA é aproximadamente 2% ao ano, pelo que mais de 95% dos doentes com FA têm idade superior a 60 anos e a prevalência de FA em octogenários é 10% (1).

Em Portugal, o estudo FAMA (18), publicado em 2010, estimou uma prevalência de FA de 2,5% na população com idade igual ou superior a 40 anos. A prevalência de FA também aumenta com a idade e estima-se que a sua incidência duplique por cada década de vida a partir dos 50 anos.

A HTA, particularmente a elevação da PAS e da pressão de pulso, é o seu principal fator de risco (3). Na Europa e nos Estados Unidos, a HTA é a doença concomitante mais prevalente em doentes com FA (6).

Na população portuguesa, as co-morbilidades mais frequentemente associadas à FA foram a HTA, a IC e a DM (19).

Nos idosos hipertensos, a fisiopatologia da FA está relacionada com o aumento da rigidez arterial e redução da complacência do ventrículo esquerdo. A DCV e a DM constituem fatores de risco adicionais (3).

A FA aumenta o risco de AVC em cinco vezes, estimando-se que seja a causa de 25% dos casos de AVC. Aumenta ainda o risco de demência, IC e morte súbita (1,3,6).

Também em Portugal, a FA constitui uma importante causa de AVC. Dado que a prevalência da HTA em Portugal tem valores semelhantes relativamente aos restantes países da União Europeia, a elevada taxa de AVC em Portugal pode ser o resultado da existência de uma alta prevalência de FA, frequentemente tratada inadequadamente (19).

O controlo da PA associa-se à redução da ocorrência e recorrência de FA (3).

#### 5.1.3 Doença Renal

A Nefropatia pode ser uma causa ou uma consequência da HTA (1,3).

A causa mais comum de hipertensão secundária é a doença renal primária, que inclui a diminuição da capacidade de excretar sódio, excesso de secreção de renina relativamente ao estado de volume e hiperatividade do sistema nervoso simpático (1).

Em contrapartida, a HTA, principalmente a elevação da PAS, é um fator de risco para lesão renal e Doença Renal em Estadio Terminal. Provoca lesões vasculares ateroscleróticas no rim, afetando primariamente as arteríolas pré-glomerulares, o que origina alterações isquémicas nos glomérulos e estruturas pós-glomerulares. A lesão glomerular provocada pela HTA também pode ser uma consequência da hiperperusão glomerular. Esta lesão renal progressiva provoca perda da autorregulação do fluxo sanguíneo renal na arteríola aferente e da TFG, sendo necessário um limiar de PA menor para provocar lesão adicional. O resultado é um ciclo vicioso de lesão renal, o que agrava a HTA, e esta acentua a hiperfiltração,

hipertrofia e esclerose glomerular. Subsequentemente, os túbulos renais podem tornar-se isquêmicos e atróficos (1,3).

Dado que a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) diminui com o envelhecimento, os idosos são mais propensos a DRC, definida pela  $TFG < 60 \text{ml/min/1.72m}^2$ . Este declínio é mais prevalente em idosos hipertensos com nefropatia diabética ou IC (1,3).

A microalbuminúria (razão albumina/creatinina urinária de 30-300mg/g) e a macroalbuminúria (razão albumina/creatinina urinária >300mg/g) são marcadores precoces de lesão renal e fatores de risco para a progressão da doença renal (1,3,20). Em diabéticos de tipo 1 e 2, a hipertensão sistólica é um preditor independente da albuminúria e, por sua vez, a microalbuminúria prevê o desenvolvimento de nefropatia diabética e a proteinúria franca geralmente indica doença do parênquima renal estabelecida (6).

A DRC é um poderoso fator de risco para DCV e, nos idosos, é um fator de risco independente para IC. A microalbuminúria é um marcador de disfunção endotelial e de risco de DCV, constituindo um forte preditor de DAC e um marcador de lesão cardiovascular subclínica que predispõe a IC. Em idosos, tem sido descrita uma associação entre a albuminúria e a mortalidade (3,20). Assim, o rastreio da albuminúria é recomendado a todos os idosos com HTA e DM concomitante ou com DRC precoce (3).

#### 5.1.4 Doença Arterial Periférica

Os vasos sanguíneos contribuem para a HTA e, simultaneamente, constituem um órgão-alvo. O envelhecimento e a HTA, juntamente com outros fatores de risco para aterosclerose, aumentam o risco de DAP. A DAP é definida como uma doença arterial oclusiva distal ao arco aórtico, resultando em estreitamento do lúmen arterial (3). A HTA, principalmente a hipertensão sistólica, associa-se a uma progressão mais rápida da DAP (1).

O índice tornozelo-braquial, definido pela razão entre a PAS medida no tornozelo e a braquial, é útil para avaliar a DAP dos membros inferiores. Um índice inferior a 0,90 faz o diagnóstico de DAP e um índice inferior a 0,80 relaciona-se com uma PA elevada, particularmente a PAS. A claudicação intermitente é um sintoma clássico, pode ainda ocorrer dor em repouso, isquemia crítica dos membros e até amputação (1).

Hipertensos com DAP dos membros inferiores têm maior risco de DCV, (1) pois a DAP geralmente não se limita ao sistema arterial periférico (3). Aumenta o risco de AVC ou AIT por três vezes, de EAM por quatro vezes e de IC. Aumenta ainda a incidência de estenose da artéria renal e insuficiência renal, bem como o risco de morte cardiovascular (1).

As incidências de amputação e morte por DAP em doentes com DM estão fortemente e inversamente relacionadas com a eficácia do tratamento anti-hipertensor (6).

## 5.2 Outras co-morbilidades no idoso hipertenso

A relação entre a PA e a morbidade e mortalidade cardiovascular é modificada pela concomitância de outros fatores de risco. Os fatores de risco metabólicos são mais comuns em indivíduos hipertensos (6). É frequente a associação de HTA, obesidade abdominal, dislipidemia e resistência à insulina, designada de síndrome metabólica (1).

### 5.2.1 Obesidade e excesso ponderal

O excesso de peso define-se por um IMC entre 25 e 30kg/m<sup>2</sup> e a obesidade por um IMC superior a 30kg/m<sup>2</sup>. Atingiram proporções epidémicas em todo o mundo (3).

Há uma correlação direta e linear entre o peso corporal ou IMC e a PA, pelo que o sobrepeso constitui um fator de risco forte e independentes para HTA. Estima-se que 60% dos adultos hipertensos têm sobrepeso superior a 20% e 60-70% dos casos de HTA podem ser diretamente atribuíveis à adiposidade. A gordura corporal central ou abdominal constitui um determinante mais importante de elevação da PA do que a periférica (1).

O tecido adiposo produz todos os componentes do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), contribuindo para o desenvolvimento de HTA, incluindo HSi e ausência da queda noturna da PA. A renina e a aldosterona também promovem a aterosclerose vascular e a Angiotensina II pode induzir resistência à insulina. Além disso, em idosos com excesso ponderal verificou-se uma hiperatividade do sistema nervoso simpático, explicada pela elevação dos níveis de noradrenalina plasmática com a idade e pelo aumento da noradrenalina renal em obesos. Estas mudanças afetam a estrutura dos vasos sanguíneos, do coração e dos rins, aumentando a morbidade e mortalidade cardiovascular e renal (3).

### 5.2.2 Diabetes Mellitus

O risco cumulativo de DM aumenta de forma exponencial entre os 35 e os 70 anos e, em seguida, estabiliza. Este risco está também associado à HTA que é considerada um estado de resistência à insulina, dado que a elevação da PAS e o uso de Diuréticos Tiazídicos e/ou Beta-Bloqueadores são fatores de risco independentes para incidência de DM (3) (21). Mesmo 25-50% dos indivíduos hipertensos sem obesidade e DM apresentam resistência à insulina (1).

A resistência à insulina contribui para um desequilíbrio desfavorável na produção de mediadores endoteliais que regulam o tônus vascular, a agregação das plaquetas, a coagulação e a fibrinólise (1). Os idosos hipertensos com DM têm maior risco de mortalidade que os não diabéticos, pois têm maior risco de complicações micro e macrovasculares (3).

### 5.2.3 Dislipidemia

A coexistência de dislipidemia e HTA é comum. Ambas aumentam com a idade, elevando o risco de DCV (3).

### 5.2.4 Hiperhomocisteinemia

Verificou-se uma associação positiva entre os níveis de homocisteinemia e a PAS e PAD, incluindo uma possível relação de causalidade para a HSi em idosos. A hiperhomocisteinemia provoca disfunção endotelial, vasoconstrição, rigidez arterial e disfunção renal com aumento da reabsorção de sódio (3).

### 5.2.5 Gota

As taxas de incidência de gota são três vezes superiores em hipertensos que em normotensos, dado que a HTA e uso de Diuréticos Tiazídicos são fatores de risco independentes para gota. Por sua vez, a uricemia constitui um preditor independente de eventos cardiovasculares em idosos hipertensos (3).

### 5.2.6 Patologia Osteoarticular

A artrite e artrose são comuns no idoso. Contribuem para a HTA devido à inflamação crônica, que aumenta a rigidez arterial e a PAS. O tratamento destas patologias inclui Anti-inflamatórios Não Esteróides (AINEs), Glicocorticóides e Imunossupressores, que também estão implicados na elevação da PA. Os AINEs prejudicam o controlo da PA pela diminuição da produção de prostaglandinas e aumento da produção de endotelina. Além disso, revertem parcialmente o efeito de Diuréticos, Bloqueadores do SRAA e Beta-Bloqueadores, mas não dos Bloqueadores dos Canais de Cálcio (3).

## 6. Risco Cardiovascular Total

No passado, a única variável que determinava a necessidade e o tipo de tratamento anti-hipertensor era o nível de PA. Atualmente, na avaliação dos pacientes hipertensos, deve ser avaliado e estratificado o risco cardiovascular total, dado que a maioria destes apresenta fatores de risco adicionais e não apenas HTA. Estes fatores, quando concomitantemente presentes, podem potenciar-se, resultando num risco cardiovascular total maior que a soma dos seus componentes individuais (1,6).

As *guidelines* internacionais para o tratamento da HTA, tal como as *guidelines* de Prevenção de 2016 da *European Society of Cardiology* (22) e de outras Sociedades recomendam a estratificação do risco cardiovascular total, determinando: o grau de PA, a coexistência de outros fatores de risco cardiovasculares, a presença de LOA assintomáticas, DM, DCV sintomática ou DRC estabelecida (5,6).

O risco cardiovascular total é estratificado em quatro categorias: baixo, moderado, alto e muito alto. Todas as categorias se referem ao risco de um episódio cardiovascular fatal ou não fatal em 10 anos (5,6,22).

É classificado como doente de Risco Cardiovascular alto, na presença de (6,23):

- 1) Fatores de risco vascular isolados muito elevados, como HTA grave, grau 3
- 2) DRC moderada, estadio 3 (TFG entre 30-59ml/min/1.73m<sup>2</sup>)
- 3) DM tipo 1 ou 2, mas sem outros fatores de risco cardiovascular ou LOA

É classificado como doente de Risco Cardiovascular muito alto, na presença de (6,23):

- 1) DCV estabelecida, como AVC, Síndrome Coronário Agudo, DAP.
- 2) DRC grave, estadio ≥4 (TFG <30ml/min/1.73m<sup>2</sup>)
- 3) DM tipo 1 ou 2 + ≥1 fatores de risco cardiovascular e/ou LOA

No entanto, um elevado número de doentes com HTA não pertence a qualquer uma das categorias acima mencionadas. Nesses casos, a determinação do seu risco requer o uso de modelos que possam estimar o risco cardiovascular total (6,22).

Outros fatores de risco, lesão de órgãos assintomática	Pressão Arterial (mmHg)			
	Normal alta P AS 130–139 ou PAD 85–89	HTA Grau 1 PAS 140–159 ou PAD 90–99	HTA Grau 2 PAS 160–179 ou PAD 100–109	HTA Grau 3 PAS ≥180 ou PAD ≥110
Sem fatores de risco		Risco baixo	Risco moderado	Risco alto
1–2 fatores de risco	Risco baixo	Risco moderado	Risco moderado a alto	Risco alto
≥3 fatores de risco	Risco baixo a moderado	Risco moderado a alto	Risco alto	Risco alto
LOA, DRC em fase 3 ou diabetes	Risco moderado a alto	Risco alto	Risco alto	Risco alto a muito alto
DCV, DRC sintomática fase ≥ 4 ou diabetes com LOA/FR	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto

Figura 1 - Estratificação do Risco Cardiovascular Total (6)

Recomenda-se que as decisões sobre as estratégias de tratamento farmacológico e não farmacológico dependam do nível inicial de risco cardiovascular total (1,6,22).

Em doentes de risco cardiovascular total alto-muito alto, as estratégias de tratamento anti-hipertensor podem ser diferentes daquelas implementadas em indivíduos de risco baixo-moderado (6,22). Há evidências de que em indivíduos de risco cardiovascular alto a muito alto o controlo da PA é mais difícil, requerendo mais frequentemente um início mais precoce do tratamento, uma intensidade superior, a combinação de fármacos anti-hipertensores, bem como a adição de outras terapêuticas para controlo dos outros fatores de risco (6).

Outros fatores de risco, lesão assintomática de órgão ou doença	Pressão Arterial (mmHg)			
	Normal alta P AS 130–139 ou PAD 85–89	HTA Grau 1 PAS 140–159 ou PAD 90–99	HTA Grau 2 PAS 160–179 ou PAD 100–109	HTA Grau 3 PAS ≥180 ou PAD ≥110
Sem outros FR	• Sem intervenção na PA	• Mudanças de estilo de vida durante vários meses • Depois acrescentar fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida durante várias semanas • Depois acrescentar fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Acrescentar imediatamente fármacos anti-HTA para atingir <140/90
1–2 FR	• Mudanças de estilo de vida • Sem intervenção na PA	• Mudanças de estilo de vida durante várias semanas • Depois acrescentar fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida durante várias semanas • Depois acrescentar fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Acrescentar imediatamente fármacos anti-HTA para atingir <140/90
≥3 FR	• Mudanças de estilo de vida • Sem intervenção na PA	• Mudanças de estilo de vida durante várias semanas • Depois acrescentar fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Acrescentar imediatamente fármacos anti-HTA para atingir <140/90
LOA, DRC estágio 3 ou diabetes	• Mudanças de estilo de vida • Sem intervenção na PA	• Mudanças de estilo de vida • Fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Acrescentar imediatamente fármacos anti-HTA para atingir <140/90
DCV sintomática, DRC estágio ≥ 4 ou diabetes com LOA/FR	• Mudanças de estilo de vida • Sem intervenção na PA	• Mudanças de estilo de vida • Fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Fármacos anti-HTA para atingir <140/90	• Mudanças de estilo de vida • Acrescentar imediatamente fármacos anti-HTA para atingir <140/90

Figura 2 - Início do tratamento farmacológico e não farmacológico e respetivos alvos (6)

## 7. Tratamento da Hipertensão Arterial no idoso

O tratamento anti-hipertensor tem como objetivos gerais: a médio prazo, contrariar a progressão da doença e a sua repercussão nos órgãos-alvo e, a longo prazo, reduzir a morbidade e a mortalidade associadas à HTA (5).

### 7.1 Tratamento Não Farmacológico: Intervenções nos Estilos de Vida

Embora o aumento da rigidez arterial e da PA, particularmente da PAS, seja muitas vezes considerado uma mudança imutável do envelhecimento, há evidência de que poderiam ser substancialmente reduzidos pela adoção de um estilo de vida saudável. Estudos têm confirmado que a modificação de estilos de vida é também benéfica em pacientes idosos (3).

Contudo, as recomendações de estilos de vida saudáveis são fornecidas apenas a uma pequena percentagem de pacientes hipertensos e os idosos constituem a fração da população a quem menos provavelmente são fornecidas tais indicações (3).

As intervenções no estilo de vida podem prevenir a HTA, atrasar ou evitar o tratamento farmacológico em hipertensos de grau 1 e contribuir como adjuvantes ao tratamento farmacológico em hipertensos já medicados, permitindo o uso de um menor número ou dose de fármacos (1,6,24). Estudos mostram que as alterações do estilo de vida podem ter efeitos anti-hipertensores equivalentes ao tratamento farmacológico em monoterapia (6) e o seu impacto é mais pronunciado em hipertensos (1).

Além do efeito na redução da PA, as intervenções nos estilos de vida contribuem para o controlo de outros fatores de risco cardiovasculares, agindo sobre o risco cardiovascular total (1,6,22). Assim, de acordo com as normas da Direção Geral de Saúde (DGS), estas devem ser sistematicamente integradas no tratamento da HTA (5), sendo o benefício maior e mais sustentado quando múltiplas intervenções nos estilos de vida são incorporadas simultaneamente (24).

#### 7.1.1 Cessaçãõ Tabágica

Recomenda-se a cessação tabágica a todos os fumadores e oferecer assistência (5,6).

O tabaco estimula o sistema nervoso simpático a nível central e nas terminações nervosas. Tem, portanto, um efeito vasoconstritor agudo e cronotrópico, provocando um aumento agudo da PA e da frequência cardíaca. O tabagismo tem sido associado também à alteração nas catecolaminas plasmáticas e ao comprometimento do barorreflexo (6).

Aumenta ainda a reatividade e agregação das plaquetas e a produção de radicais livres, resultando em lesão endotelial. Estes fenómenos aumentam a PAS, especialmente naqueles com idade superior a 60 anos (3).

O tabaco é a causa mais comum de morte e doença evitável na nossa sociedade (3). Além do impacto sobre os valores da PA, é um poderoso fator de risco cardiovascular, particularmente de DCV aterosclerótica (6). Em hipertensos, aumenta o risco de DAC em 2 a 3 vezes (1). Dado que os idosos fumadores têm geralmente maior duração da exposição a este fator de risco e uma capacidade diminuída para se ajustar ao mesmo, apresentam uma maior incidência de DCV que os fumadores mais jovens (3).

A cessação tabágica reduz a PA e é provavelmente a medida mais eficaz de estilo de vida para a prevenção de DCV, incluindo AVC, EAM e DAP (6).

### 7.1.2 Moderação do consumo de álcool

Recomenda-se restringir o consumo de álcool para um máximo de 2 bebidas/dia para o homem e 1 bebida/dia para a mulher, cada bebida com 14g de etanol (1,5). As *guidelines* de 2013 da *European Society of Hypertension* (ESH) e *European Society of Cardiology* (ESC) (6) aconselham, no máximo, 20-30g/dia para o homem e 10-20g/dia para a mulher.

Existe uma relação linear e forte entre a ingestão de álcool, os níveis de PA e a prevalência de HTA. O consumo moderado de álcool pode não causar prejuízo, mas o consumo excessivo, principalmente fora das refeições, associa-se a maior PA, bem como a um risco acrescido de AVC (6,24). Não há diferença no risco entre as diferentes bebidas alcoólicas (3).

Têm sido sugeridos vários mecanismos para a relação entre o álcool e o aumento da PA. Incluem mediadores neuro-hormonais do sistema nervoso simpático e do SRAA, inibição de agentes de relaxamento vascular como o óxido nítrico e depleção de cálcio e magnésio (3).

Os estudos que avaliaram os efeitos da redução de consumo de álcool na PA comprovaram que o grupo de intervenção teve uma maior diminuição da PA do que o grupo de controlo (6).

### 7.1.3 Dieta

#### 7.1.3.1 Dieta Hipocalórica

Deve-se adotar uma dieta variada e equilibrada, rica em legumes, leguminosas, verduras e frutas e pobre em gorduras totais e saturadas (5,6).

O ensaio clínico *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) mostrou que, em indivíduos com PA normal alta ou HTA ligeira, uma dieta rica em frutas, vegetais e laticínios com baixo teor de gordura saturada e total, durante um período de oito semanas, diminui a PA (1,24). Poderá justificar-se pelo facto das frutas e vegetais constituírem fontes ricas em potássio, magnésio e fibras e os laticínios representarem uma importante fonte de cálcio (1).

Os benefícios desta dieta aumentam quando esta é acompanhada por outras intervenções no estilo de vida. Os doentes submetidos a uma combinação da dieta *DASH* com exercício físico e perda de peso obtiveram maiores diminuições na PA que os submetidos apenas à referida dieta (6,24). A redução da ingestão de NaCl para menos de 6g/dia também aumentou o efeito da dieta *DASH* sobre a PA (1).

Vários estudos têm evidenciado também o efeito cardiovascular protetor da dieta mediterrânica, aconselhando a ingestão de peixe pelo menos duas vezes por semana e 300-400 g/dia de frutos e legumes (6).

#### 7.1.3.2 Redução da ingestão de sal

De acordo com o estudo *PHYSA* (15), o consumo de sal em Portugal ainda é elevado, sendo quase o dobro das recomendações da OMS. Aconselha-se uma diminuição do consumo de sal para um valor inferior a 5-6g/dia (1,5,6).

Há uma relação direta comprovada entre a ingestão excessiva de sal e a prevalência de HTA (1). Esta relação entre o consumo de sal e a elevação da PA é explicada pelo efeito do sal no aumento do volume extracelular e na elevação da resistência vascular periférica por ativação simpática e redução da produção de óxido nítrico endotelial (3,6). Há, contudo, uma variabilidade individual na sensibilidade da PA ao sal, possivelmente com uma base genética (1).

A diminuição da PA pela restrição de sal na dieta é geralmente mais pronunciada em indivíduos hipertensos que em normotensos e em idosos, doentes com DM, síndrome metabólica ou DRC. A redução da ingestão de sal diminuiu a incidência de DCV(6).

#### 7.1.3.3 Aumento da ingestão de potássio

A baixa ingestão dietética de potássio e cálcio contribui para o risco de HTA (1).

Em contrapartida, o aumento da ingestão de potássio através de frutas, vegetais ou suplementos reduz a PA em indivíduos com ou sem HTA, sendo este efeito maior naqueles com maior ingestão de sódio (3,24). Dois ensaios confirmaram a redução significativa da PA em pacientes idosos com HTA após um aumento da ingestão de potássio, pois este reduz a rigidez arterial e aumenta a libertação de NO endotelial (3). Além disso, a suplementação de potássio, independentemente da PA, pode estar associada à redução do risco de AVC e da mortalidade por AVC (1,24).

Contudo, em pacientes idosos com função renal substancialmente prejudicada deve ser monitorizado o potássio sérico se receberem suplementos contendo potássio (3).

#### 7.1.3.4 Suplementação: Cálcio, Magnésio, Vitamina D e C

Os suplementos de Cálcio e Magnésio resultam em alteração mínima da PA (1).

Quanto à vitamina D, a suplementação de cálcio e vitamina D3 não reduziu a PA nem o risco de desenvolver HTA em mulheres pós-menopáusicas (3). Embora a vitamina D pareça associar-se a algum benefício na PA, ainda não foi estabelecida nenhuma relação causal (24).

Já a vitamina C pode ter efeitos modestos sobre a redução da PAS em idosos e a magnitude do seu declínio aumenta quanto maior a PA de base (3).

#### 7.1.3.5 Café

A maioria dos estudos disponíveis não permitem uma recomendação firme dada a favor ou contra o consumo de café, em relação à sua ação sobre a PA. Os ensaios realizados não mostraram um efeito significativo do consumo de café na PA ou no risco de HTA (25).

#### 7.1.4 Exercício Físico e Redução do Stress Psicossocial

Recomenda-se a prática regular e continuada de exercício físico, 30 a 60 minutos, quatro a sete dias por semana (5,6).

O exercício físico aeróbico regular reduz a PA, mas também facilita a perda de peso, diminuindo o risco de morbidade e mortalidade CV (1,6). Ensaios clínicos em idosos hipertensos mostram reduções da PA com a atividade física aeróbica regular. De facto, a distensibilidade arterial e capacidade vasodilatadora estão melhoradas em atletas de resistência mais velhos, em comparação com os seus pares da mesma idade sedentários. A modalidade do exercício, a frequência, intensidade e presença ou ausência de HTA não afeta significativamente a magnitude da queda da PA. A constatação de que exercícios com intensidade moderada provocam reduções de PA semelhantes aos regimes mais intensivos, é especialmente significativa em idosos (3,6).

Assim, o exercício aeróbico, isolado ou combinado com uma dieta de redução de peso, reduz a PA em idosos hipertensos (3,24). Embora a síndrome metabólica possa em parte ser hereditária, a sua expressão é modificada por fatores ambientais como o grau de atividade física e a adoção de uma dieta saudável (1).

#### 7.1.5 Redução do excesso ponderal

Aconselha-se atingir e manter um IMC igual ou superior a 18,5 mas inferior a 25kg/m<sup>2</sup> (1,5,6). A DGS (5) recomenda um perímetro da cintura inferior a 94cm no homem e 80cm na mulher e a ESH/ESC (6) sugere valores inferiores a 102cm no homem e 88cm na mulher.

A HTA está intimamente relacionada com o excesso de peso (6), parecendo haver uma relação linear entre o peso e a PA (24). A redução do peso em pacientes com sobrepeso diminui a PA e, combinada com a restrição de sal, resulta em benefício maior (3,6). Mesmo uma perda de peso modesta pode diminuir a PA e aumentar a sensibilidade à insulina, diminuindo o risco de DCV (1).

## 7.2 Tratamento Farmacológico

### 7.2.1 Benefícios do tratamento farmacológico no idoso

Em meados de 1980, o Grupo de Trabalho Europeu dedicado ao estudo da HTA em idosos demonstrou que o tratamento farmacológico anti-hipertensor reduzia os eventos cardiovasculares em hipertensos com idade  $\geq 60$  anos. Outros estudos estenderam os benefícios do tratamento farmacológico a pacientes de idade superior a 70 anos e a idosos com HSi. Contudo, em pacientes mais velhos, recomendavam maior precaução (3).

Atualmente há também fortes evidências, baseadas em ensaios clínicos, de que os idosos hipertensos beneficiam muito da redução farmacológica da PA. Em ensaios clínicos realizados, quando comparado com o placebo, o tratamento farmacológico anti-hipertensor reduziu significativamente a morbidade e mortalidade cerebrovascular e cardiovascular (5-7). Constatou-se ainda a regressão das LOA pelo controlo da PA, o que reduziu os eventos fatais e não-fatais (6).

Deste modo, os benefícios demonstrados pelo tratamento farmacológico em doentes com idade superior a 65 anos, muitos dos quais apresentam HSi, são pelo menos iguais ou superiores aos benefícios em idades inferiores, já que o seu risco absoluto é maior (5).

### 7.2.2 Benefícios do tratamento farmacológico no idoso de idade igual ou superior a 80 anos

Antes do ensaio *HYVET* a maioria dos pacientes recrutados para ensaios de tratamento anti-hipertensor tinham idade inferior a 80 anos, limitando a informação sobre o benefício do tratamento em idosos de idade igual ou superior a 80 anos. Mesmo os ensaios que incluíram doentes com idade  $\geq 80$  anos eram compostos principalmente por pacientes mais jovens, fornecendo dados difíceis de interpretar relativamente a tal faixa etária (3,8). Os pacientes de idade  $\geq 80$  anos sob tratamento anti-hipertensor, em comparação com os controlos, mostravam uma redução na incidência de AVC e morbidade cardiovascular, mas uma tendência para o aumento da mortalidade por qualquer causa (3).

Assim, não estava claro, sendo até questionável, o benefício global do tratamento farmacológico anti-hipertensor neste grupo etário (10). As *guidelines* evitaram recomendações fortes e seguras com declarações como "em indivíduos com  $\geq 80$  anos, o benefício do tratamento anti-hipertensor é ainda inconclusivo", contudo "não há razão para interromper um tratamento bem-sucedido quando o paciente completa 80 anos" (3).

Porém, os resultados de um ensaio mais recente, *Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET)* (10), refutaram as recomendações anteriores para pacientes de idade  $\geq 80$  anos. Em *HYVET*, 3845 pacientes de idade  $\geq 80$  anos com  $PAS \geq 160$ mmHg foram distribuídos aleatoriamente para integrarem o grupo placebo ou de tratamento farmacológico anti-

hipertensor. O grupo sob tratamento foi submetido a um Diurético tipo Tiazídico (Indapamida) combinado com um Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (Perindopril) quando necessário para atingir uma meta de PA alvo de 150/80mmHg. Um quarto dos pacientes usou monoterapia e três quartos necessitaram de terapia de combinação.

O grupo sob tratamento, comparativamente com o grupo placebo, registou não só uma diminuição da PA (com uma pressão arterial média 15,0/6,1mmHg menor no grupo sob tratamento que no grupo controlo), mas também uma redução de resultados adversos. Tais resultados incluíram reduções significativas na incidência de AVC (-30%), IC (-64%) e eventos cardiovasculares mórbidos e fatais (-23%). Surpreendentemente, o tratamento diminuiu também a mortalidade por qualquer causa (-21%). O tratamento foi bem tolerado e os valores eletrolíticos e bioquímicos foram semelhantes entre os grupos sob tratamento e controlo (10).

A redução da PA e do risco de AVC e IC no grupo sob tratamento é consistente com o observado noutros estudos. Já a redução da mortalidade por qualquer causa é um resultado novo e inesperado (3,10). Baseado nos resultados de *HYVET*, conclui-se que existe evidência de que o tratamento farmacológico anti-hipertensor é benéfico em idosos hipertensos de idade  $\geq 80$  anos, em desacordo com os resultados de ensaios prévios. As intervenções de redução da PA podem ser fortemente recomendadas nesta faixa etária (8).

No entanto, as *guidelines* da ESH/ESC (6) e outras publicações (3,8,26,27) encontraram algumas limitações em *HYVET* que devem ser consideradas.

Primeiro, os resultados de *HYVET* (10) suportam o tratamento da HTA em idosos  $\geq 80$  anos com PAS  $\geq 160$ mmHg para atingir uma meta de PA de 150/80mmHg, mas desconhece-se se uma redução adicional será benéfica. Pacientes com HTA grau 1 não foram incluídos e não foi investigada a PA alvo ótima para a redução de eventos cardiovasculares (3). Além disso, o tratamento instituído limitou-se a dois fármacos em doses baixas e há alguma evidência de que um tratamento mais intensivo está associado a maior mortalidade. Levanta-se a questão se em idosos se deve usar uma meta de PAS (140-150 ou 140-160mmHg?), uma redução da PAS (10-20mmHg?) ou um número máximo de fármacos (16). Comparado com o placebo, o tratamento também não melhorou significativamente a incidência disfunção cognitiva (28).

Em segundo, 98% dos participantes pertenciam à Europa Oriental e China (3,6).

Em terceiro, a idade média dos pacientes era de 83,6 anos, apenas 22,4% tinham 85-89 anos e 4,6% com idade  $\geq 90$  anos, permanecendo questionável se o benefício do tratamento se estende a idades muito superiores às investigadas em ensaios anteriores (8,10).

Em quarto, a duração média de seguimento foi apenas 1,8 anos (8,10). Apesar da observação de que, um ano após o término do ensaio, a taxa de eventos adversos permaneceu menor no grupo tratado, desconhece-se a duração concreta deste benefício (9).

Por último e uma das limitações mais importantes de *HYVET* é que, para limitar os desistentes, recrutou pacientes em boas condições físicas e mentais e excluiu indivíduos doentes e frágeis, condições comuns entre octogenários. Também excluiu pacientes com hipotensão ortostática (3,6,8). Isto pode justificar o facto da análise posterior de *HYVET* não encontrar relação entre a fragilidade e o benefício do tratamento anti-hipertensor (29).

Um ensaio recentemente publicado, *Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)* (30), mostrou que em pacientes com alto risco cardiovascular sob anti-hipertensores um alvo de PAS de 120mmHg resultou em menor incidência de eventos cardiovasculares e morte por qualquer causa, comparado com um alvo de 140mmHg. Contudo, similarmente ao ocorrido em *HYVET*, os pacientes com fragilidade, declínio cognitivo, perda de autonomia e institucionalizados foram excluídos. O número de pacientes com idade  $\geq 80$  anos não foi relatado e pode ser substancialmente menor do que os 28% de doentes com idade superior a 75 anos. Além disso, em *SPRINT*, o grupo tratado intensivamente mostrou um aumento substancial de hipotensão, síncope, alterações eletrolíticas e insuficiência renal, reações que provavelmente serão ampliadas em pacientes mais idosos e, em maior grau, se frágeis.

Como na maioria dos ensaios, os pacientes incluídos nos ensaios *HYVET* e *SPRINT* não são representativos da alta taxa de pacientes frágeis e medicamente comprometidos típicos da faixa etária  $\geq 80$  anos (16). Assim, os seus resultados não podem ser aplicados incondicionalmente a idosos de idade  $\geq 80$  anos, considerando também que estudos que incluíram idosos frágeis não obtiveram os mesmos resultados. Embora potencialmente úteis em idosos hipertensos saudáveis, podem ter reprodutibilidade limitada em idosos frágeis (8).

Portanto, era necessário investigar a influência da fragilidade dos idosos de idade  $\geq 80$  anos nos benefícios e decisões de tratamento. Neste contexto, dois anos após a publicação das *guidelines* de 2013 da ESH/ESC para a gestão da HTA, (6) a ESH e a Sociedade de Medicina Geriátrica da União Europeia (8) formaram um grupo de trabalho para discutir aspectos detalhados do tratamento de idosos hipertensos com idade  $\geq 80$  anos, com ênfase nas dificuldades e incertezas do tratamento de idosos hipertensos com idade  $\geq 80$  anos frágeis.

Nenhuma *guideline* aborda o valor de PAS abaixo do qual o tratamento interfere com a segurança destes doentes (31). Há discordância sobre o quão baixo deve ser o alvo de PAS em idosos com idade  $\geq 80$  anos, com ensaios sugerindo diferentes metas:  $<120$  (30)  $<130$  (32)  $<140$  (33) ou  $<150$ mmHg (10).

Em geral, a redução do risco cardiovascular pelo tratamento anti-hipertensor está relacionada com a magnitude da diminuição da PA. Esta é uma questão crítica porque, embora alguns estudos em idosos mais saudáveis não tenham comprovado uma clara influência negativa de uma baixa PA sobre a perfusão de órgãos vitais, nas últimas décadas um número considerável de estudos observacionais e longitudinais têm demonstrado que, na população de idade muito avançada, baixos valores de PA estão associados a um aumento da morbi-mortalidade. Esta associação parece ser especialmente evidente em idosos frágeis (8).

Muitos estudos em idosos de idades superiores mostraram uma relação entre a presença de uma PA baixa e o aumento da mortalidade (34,35), atrofia cerebral (36), risco de demência e prejuízo cognitivo (37). Estudos observacionais em idosos de idade  $\geq 85$  anos verificaram que a PAS, PAD e pressão de pulso foram todas inversamente associadas à mortalidade. A PAS foi o preditor mais forte. Uma PAS menor parece estar associada a maior mortalidade em pacientes com idade  $\geq 85$  anos, independentemente do seu estado de saúde e a sua PAS ótima parece ser  $>140$ mmHg (31). O estudo *Leiden 85-plus* (35) também mostrou

que em doentes com 85 anos a PA elevada não é um fator de risco de mortalidade e valores de PA <140/70mmHg associam-se a maior mortalidade. Outros ensaios clínicos randomizados também não encontraram benefícios claros de reduções da PAS para <140mmHg e a diminuição da PAS para <120, 130 ou mesmo 140mmHg pode associar-se a maior risco de resultados adversos (31). Embora a PAS alcançada pelo grupo sob tratamento intensivo seja menor que no grupo sob tratamento moderado, não parece haver diferença no risco cardiovascular entre os dois grupos. Assim, o controle moderado da PA, como 140-149mmHg, pode ser suficiente para reduzir os eventos cardiovasculares em idosos hipertensos (8,31).

Em conformidade, num outro estudo (38), em pacientes com mais de 65 anos o risco cardiovascular aumentou a partir de uma PAS de 140mmHg e em pacientes com mais de 75 anos o risco aumentou significativamente a partir de uma PAS de 150mmHg, sugerindo que o limiar de risco cardiovascular se desloca para a direita com o aumento da idade.

Outros autores sugeriram que em idosos de idade  $\geq 80$  anos, tanto valores de PA menores como maiores podem provocar eventos adversos. Alguns estudos mostraram que, em pacientes de idade compreendida entre os 50 e os 79 anos, níveis elevados de PAS associavam-se a um aumento da mortalidade por DCV e por todas as causas. Contudo, estes resultados não se verificaram entre os octogenários tratados, dado que, apesar de não ser estatisticamente significativa, a mortalidade por DCV foi maior em ambos os extremos superiores e inferiores de PAS e a mortalidade por todas as causas foi maior em níveis de PAS menores. As menores taxas de mortalidade por DCV ocorreram para intervalos de PAS de 140-149mmHg e as de mortalidade por todas as causas para 160-169mmHg (31).

Embora exista uma relação direta e contínua entre o nível de PA e a incidência de eventos adversos, independentemente da idade, em indivíduos de idade  $\geq 80$  anos não existe um consenso relativamente há existência de tal relação (6). Estes estudos sugerem que, nesta faixa etária, a associação entre a PAS e a mortalidade é melhor descrita por uma função não-linear, em forma de curva J. Esta relação desafia a visão de que os menores valores de PAS se associam a melhores resultados e suporta as sugestões recentes de que uma menor PA não é necessariamente melhor entre os octogenários (31).

As orientações clínicas recentes recomendam, portanto, uma abordagem mais flexível na gestão da PA em idosos de idade  $\geq 80$  anos. O aparente aumento acentuado nas taxas de mortalidade associadas a intervalos de PAS <110 e  $\geq 170$ mmHg apoia um intervalo de PA mais amplo para o início e para os alvos do tratamento em pacientes de idade  $\geq 80$  anos (31). A individualização das decisões terapêuticas deve basear-se nos seguintes parâmetros: estado de fragilidade, capacidade funcional (avaliada pela velocidade da marcha e dependência nas atividades de vida diária) e cognitiva, presença de co-morbilidades, prognóstico do doente, medicação habitual, fatores predisponentes a episódios de hipotensão, entre outros (8).

Esta relação não linear entre a PA e a morbi-mortalidade, em curva J, parece ser especialmente evidente em idosos frágeis. De facto, estudos observacionais recentes mostram uma influência importante do *status* de fragilidade do paciente idoso na relação entre a PA e os resultados (8). A associação positiva entre a PA e o risco de eventos cardiovasculares, AVC

e mortalidade é mantida até idades avançadas, mas esta associação provavelmente atenua-se ou até se inverte em idosos com fragilidade ou incapacidades funcionais, que em média, ocorre aos 75-80 anos (16). Em idosos frágeis parece haver mesmo uma relação negativa entre a PAS e a mortalidade total e eventos cardiovasculares major (8).

A título exemplificativo, estudos mostram que a associação entre a PA e a mortalidade varia de acordo com a velocidade da marcha e a função cognitiva, avaliados pelas atividades da vida diária e pelo *Mini Mental State Examination* (8).

De facto, num estudo geriátrico de Milão (39), em pacientes de idade  $\geq 75$  anos que apresentavam défice no *Mini Mental State Examination* ( $< 25$  pontos) ou na atividade de vida diária ( $< 6$  pontos), valores de PAS mais elevados estavam associados a menor mortalidade.

Outros estudos mostraram que em pacientes que caminhavam mais rápido, a PAS estava positivamente correlacionada com a mortalidade, enquanto nos que caminhavam mais lentamente não foi observada relação entre a PA e a mortalidade (8). Naqueles incapazes de completar o *walk test* a PA foi negativamente associada ao risco de morte (3).

O estudo PARTAGE mostrou que em idosos frágeis a maior taxa de mortalidade ocorreu em pacientes com PAS  $< 130$  mmHg tratados com pelo menos dois anti-hipertensores, em oposição àqueles tratados com um ou nenhum (40). Além disso, constatou-se uma maior progressão do declínio cognitivo em pacientes com algum comprometimento cognitivo, após receberem tratamento anti-hipertensor que resultou em PAS  $< 128$  mmHg (8).

A HTA na meia-idade diminui a função cognitiva e funcional em idades mais tardias, mas tal relação inverte-se em indivíduos mais frágeis (16). Embora a possibilidade de causalidade reversa não possa ser excluída, há uma hipótese que defende que em indivíduos muito idosos frágeis, uma PA menor pode comprometer os mecanismos de perfusão, diminuindo criticamente o fluxo sanguíneo em órgãos vitais: cérebro, coração e rim (8,16).

Além disso, os doentes mais idosos apresentam eventos adversos não só relacionados com a HTA, mas também associados à hipotensão. A hipotensão está associada a síncope, quedas e fraturas (8). Numa análise recente, indivíduos muito idosos mostraram um aumento significativo nas hospitalizações por fratura de quadril nos 30 dias após o início do tratamento anti-hipertensor (41). Isto já tinha sido previamente observado em pacientes com idade  $\geq 80$  anos nos 45 dias após o início do tratamento anti-hipertensor (8). A hipotensão ortostática também foi associada a maior comprometimento cognitivo, risco cardiovascular e morte (16).

Assim, propõe-se uma triagem sistemática da fragilidade em pacientes muito idosos. Uma avaliação rápida é viável. A mais usada, *Fried frailty phenotype*, define fragilidade pela presença de  $\geq 3$  dos seguintes: perda de peso, exaustão, fraqueza, diminuição da velocidade de marcha ou da atividade física. Podem ser usadas outras escalas (8).

As *guidelines* ESH/ESC de 2013 (6) afirmam que em idosos frágeis recomenda-se deixar as decisões sobre a terapia anti-hipertensora para o médico assistente e baseá-las no *status* funcional do doente e monitorização dos efeitos do tratamento. Esta é a população que apresenta maior risco de eventos cardiovasculares relacionados com a HTA e hipotensão (8).

Dado que a prevalência de fragilidade aumenta drasticamente com o aumento da idade, estas recomendações destinam-se essencialmente a pacientes com idade  $\geq 80$  anos. Contudo, um indivíduo no fim da sexta ou início da sétima década que já expresse condição de fragilidade deve ser abordado de forma similar (8). É a idade biológica e não a cronológica que determina o tipo de associação entre a PA e subsequente risco (16).

### 7.2.3 Indicações para iniciar o tratamento farmacológico no idoso hipertenso e respetivos alvos terapêuticos

As *guidelines* de 2007 da ESH/ESC e outras orientações científicas recomendavam o tratamento farmacológico da HTA grau 1, mesmo na ausência de outros fatores de risco ou LOA, e independentemente da idade (3,6).

As *guidelines* mais atuais recomendam o tratamento farmacológico da HTA grau 2 e 3 independentemente do risco cardiovascular, bem como da HTA grau 1 com risco cardiovascular total alto-muito alto (6,26). O tratamento farmacológico também deve ser considerado na HTA grau 1 com risco cardiovascular total baixo-moderado quando a PA permanece nessa faixa, apesar de um período de tempo razoável com medidas de estilo de vida. Portanto, a evidência favorece o tratamento farmacológico em doentes hipertensos com PA muito elevada ou com alto risco cardiovascular (6).

A maioria dos estudos que demonstraram resultados favoráveis ao tratamento farmacológico anti-hipertensor em idosos foram realizados em pacientes com PAS inicial  $\geq 160$ mmHg, isto é, com HTA grau 2 e 3. Assim, tem sido reconhecido que os benefícios do tratamento surgem em idosos hipertensos com PAS  $\geq 160$ mmHg (6).

Relativamente ao alvo de PA a atingir pelo tratamento farmacológico anti-hipertensor, em Portugal, a DGS recomenda a redução da PA para valores  $< 140/90$ mmHg, desde que sejam tolerados e não contra-indicados (5).

Contudo, em idosos, a forte evidência dos benefícios da redução da PA pelo tratamento anti-hipertensor parece limitada a indivíduos com PAS inicial  $\geq 160$ mmHg, reduzida para valores  $< 150$ , mas não  $< 140$ mmHg (6). De facto, um grande número de ensaios clínicos randomizados para estudo do tratamento anti-hipertensor em idosos, incluindo hipertensos com idade  $\geq 80$  anos, evidenciou uma redução de eventos cardiovasculares através da diminuição da PA, mas a PAS média alcançada nunca atingiu valores  $< 140$ mmHg (6,10). Um estudo recente, que comparou uma redução da PA mais intensa com uma menos intensa, também não observou benefícios com a diminuição da PAS média para valores  $< 140$ mmHg (42).

Todavia, uma análise de um subgrupo de doentes idosos do estudo *FEVER* demonstrou uma redução de eventos cardiovasculares diminuindo a PAS um pouco abaixo de 140mmHg, em comparação com 145mmHg (43).

De acordo com as *guidelines* ESH/ESC de 2013 (6), no idoso hipertenso:

- Com idade inferior ou superior a 80 anos, o tratamento farmacológico é recomendado quando a PAS inicial é  $\geq 160$ mmHg, correspondendo a HTA grau 2 e 3. Está indicada a redução da PAS para valores entre 140-150mmHg. Para idosos com idade  $\geq 80$  anos, esta recomendação é fundamentada nos resultados do ensaio *HYVET* e está indicada se estes apresentarem boas condições físicas e mentais.
- Pelo menos naqueles com idade  $< 80$  anos pode-se considerar iniciar o tratamento anti-hipertensor a partir de valores de PAS  $\geq 140$ mmHg, o que inclui HTA grau 1, 2 e 3. Visa atingir valores de PAS  $< 140$ mmHg, se os referidos pacientes estiverem fisicamente e mentalmente aptos e o tratamento for bem tolerado.
- É sempre recomendada uma PAD alvo  $< 90$ mmHg, exceto em pacientes com DM, nos quais estão indicados valores entre 80-85mmHg, se seguros e bem tolerados.
- Deve ser considerada a continuação de um tratamento anti-hipertensor bem tolerado, quando um indivíduo tratado se torna octogenário. Contudo, a ESH e a *European Union Geriatric Medicine Society* (8) sugerem que se monitorize o estado de fragilidade para detetar uma possível necessidade de mudança de tratamento.
- Em idosos frágeis, recomenda-se deixar as decisões sobre o tratamento anti-hipertensor para o médico assistente, com base na monitorização dos efeitos clínicos do mesmo. As metas de PA devem ser adaptadas à tolerabilidade individual. Em idosos frágeis de idade  $> 80$  anos, geralmente o tratamento não deve ser iniciado (16).

O grupo de trabalho composto pela ESH e *European Union Geriatric Medicine Society* concorda com as indicações da ESH/ESC de 2013, mas acredita que estas recomendações devem ser acompanhadas por uma definição mais precisa do significado do termo boas condições físicas e mentais e uma indicação de como as condições físicas e mentais, bem como o estado de fragilidade podem ser avaliados (8).

As recomendações formuladas pelo *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (26) indicam que no idoso hipertenso:

- Com idade  $< 80$  anos, se deve iniciar o tratamento farmacológico a partir de PAS  $\geq 140$ mmHg ou PAD  $\geq 90$ mmHg (HTA grau 1), se estiver presente pelo menos uma das seguintes condições: LOA, DM, Doença Renal, DCV ou um risco cardiovascular a 10 anos igual ou superior a 20%. Recomenda-se atingir um alvo de PA  $< 140/90$ mmHg.
- Com idade  $\geq 80$  anos, se deve iniciar o tratamento farmacológico a partir de PAS  $\geq 160$ mmHg ou PAD  $\geq 100$ mmHg (HTA grau 2 e 3), visando atingir uma meta de PA  $< 150/90$ mmHg.

As *guidelines* da *American Heart Association* (AHA) (3) afirmam que no idoso hipertenso:

- Com idade  $< 80$  anos, recomenda-se iniciar o tratamento farmacológico quando a PAS  $\geq 140$  ou PAD  $\geq 90$ mmHg, para atingir uma alvo de PA  $< 140/90$ mmHg.

- Com idade  $\geq 80$  anos, está indicado tratamento farmacológico quando a PA  $\geq 150$  ou PAD  $\geq 90$  mmHg, visando uma meta de PA  $< 150/90$  mmHg, se tolerada. Recomendam uma PAS entre 140-145 mmHg e indicam que deve ser evitada uma PAS  $< 130$  mmHg e uma PAD  $< 60-65$  mmHg, sob o risco de prejudicar a perfusão de órgãos vitais.

As guidelines elaboradas pela *Eighth Joint National Committee (JNC-8)* de 2014 (7), baseadas em fortes evidências, indicam que:

- Nos indivíduos de idade  $\geq 60$  anos (sem DM ou DRC), se deve iniciar o tratamento farmacológico para diminuir a PA a partir de valores de PAS  $\geq 150$  mmHg ou PAD  $\geq 90$  mmHg, visando atingir um alvo de PA  $< 150/90$  mmHg.
- Contudo, nestes doentes, se o tratamento farmacológico para a HTA resultar no alcance de uma PAS menor (como PAS  $< 140$  mmHg) e for bem tolerada e sem efeitos adversos sobre a saúde ou a qualidade de vida, não é necessário ajustar o tratamento.

Na generalidade, as *guidelines* recomendam um início e um alvo terapêutico menos rigoroso em idosos de idade  $\geq 80$  anos, comparativamente com os de idade  $< 80$  anos (8).

Todas as *guidelines* anteriormente referidas recomendam o início do tratamento farmacológico a partir de valores de PA  $\geq 140/90$  mmHg em idosos de idade  $< 80$  anos, se os pacientes estiverem fisicamente e mentalmente aptos e o tratamento for bem tolerado (8).

Em idosos de idade  $\geq 80$  anos as *guidelines* da ESH/ESC de 2013 (6) e do NICE (26) estabeleceram um maior limiar de PA para o início do tratamento, nomeadamente PAS  $\geq 160$  mmHg ou PAD  $\geq 100$  mmHg, em comparação com o limiar recomendado pela American Heart Association (3), *American Society of Hypertension e International Society of Hypertension* de 2014 (27), concretamente PAS  $\geq 150$  mmHg ou PAS  $\geq 90$  mmHg.

Já a JNC-8 (7) recomenda o início do tratamento anti-hipertensor a partir de valores de PA  $\geq 150/90$  mmHg para todos os idosos, de idade inferior ou superior a 80 anos.

No que respeita aos alvos terapêuticos, todas as *guidelines* anteriormente referidas recomendam uma meta de PA  $< 140/90$  mmHg em idosos de idade  $< 80$  anos, se os referidos pacientes estiverem fisicamente e mentalmente aptos e o tratamento for bem tolerado (8).

Todas as *guidelines* anteriormente referidas aconselham um alvo de PA  $< 150/90$  mmHg em idosos de idade  $\geq 80$  anos (8).

As orientações da JNC-8 (7) recomendam o mesmo alvo, PA  $< 150/90$  mmHg, para todos os idosos, de idade inferior ou superior a 80 anos.

Os resultados não suportam a visão de que, em idosos com idade  $\geq 80$  anos, metas de PA mais rigorosas estão associadas a menor mortalidade (7). Assim, a ESH e a *European Union Geriatric Medicine Society* acreditam que esta recomendação pode ser complementada pela indicação de que, por razões de segurança, o tratamento anti-hipertensor deve ser reduzido ou mesmo interrompido se a PAS for reduzida para  $< 130$  mmHg, mantendo assim como intervalo de segurança os valores de PAS sob tratamento entre 130-150 mmHg (8).

## 7.2.4 Tratamento farmacológico de primeira linha

Dada a evidência de que o benefício do tratamento anti-hipertensor depende largamente da diminuição da PA por si só e é independente da forma como esta é obtida (6), a ESH e a *European Union Geriatric Medicine Society* afirmam que o grande número de classes farmacológicas anti-hipertensoras recomendadas para as faixas etárias mais jovens são também adequadas para os indivíduos mais velhos (8). De facto, não há evidência de que as várias classes farmacológicas sejam diferentemente efetivas em pacientes de idade inferior ou superior a 65 anos (3,6,44). Embora o ensaio *HVET* sugerisse uma possível preferência por um tratamento de combinação entre um Diurético e um Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina em idosos, particularmente nos de idade igual ou superior a 80 anos, outros estudos (8,45,46) refutaram esta hipótese.

Assim, tanto as *guidelines* da DGS (5), como as da ESH/ESC de 2013 (6), as da American Heart Association (3), *American Society of Hypertension and International Society of Hypertension* (27) e as da JNC-8 (7) recomendam que o tratamento anti-hipertensor em idosos hipertensos utilize as mesmas classes farmacológicas que estão indicadas para pacientes mais jovens, e também não fazem qualquer distinção quanto ao tratamento anti-hipertensor entre idosos com idade inferior ou superior a 80 anos. Portanto, para tratamento anti-hipertensor inicial deve-se optar pelas seguintes classes: Diurético tipo Tiazídico (que engloba Tiazídicos, Indapamida e Clortalidona), Bloqueador dos Canais de Cálcio (BCC), Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) ou Antagonista do Recetor da Angiotensina (ARA) (3,7), com uma extensão aos Beta-bloqueadores nas *guidelines* da ESH/ESC de 2013 (6). Assim, recomendam-se todas principais classes de anti-hipertensores para os idosos hipertensos (6,8).

Excetuam-se a tais *guidelines* as orientações do NICE (26), que propõem um tratamento mais específico: em indivíduos de idade <55 anos recomendam um IECA ou ARA e em indivíduos de idade >55 anos aconselham BCC ou Diurético tipo Tiazídico (este último é recomendado na presença ou alto risco de IC, preferencialmente Clortalidona ou Indapamida). Dado que os níveis de renina diminuem com a idade, por motivos fisiológicos, os jovens podem ser mais responsivos aos IECAs e aos Beta-Bloqueadores e os adultos de idade superior a 50 anos podem ser mais responsivos aos Diuréticos e aos BCC. Teoricamente, em idosos, os Bloqueadores do SRAA não deveriam ser tão eficazes como os outros agentes, porém vários estudos mostraram o contrário (1).

Com base em grandes meta-análises, as *guidelines* europeias (5,6,8) e as norte-americanas (27) consideram que estas cinco classes são igualmente protetoras em idosos hipertensos, particularizando o tratamento apenas na HSi, na qual recomendam o uso preferencial de Diuréticos e BCC, dada a utilização destes fármacos em ensaios nesta condição. Também na população de hipertensos de raça negra se recomenda o uso preferencial de Diuréticos tipo Tiazídicos e BCC (7).

As maiores meta-análises disponíveis não mostram diferenças clinicamente relevantes entre as cinco classes de medicamentos (6). Os ensaios clínicos também demonstraram que, para o mesmo valor de controlo de PA, a maioria dos fármacos anti-hipertensores apresentava o mesmo grau de proteção cardiovascular, particularmente se analisada a morbidade e mortalidade cardiovascular (3,5,6).

Contudo, o uso de Beta-bloqueadores em idosos hipertensos permanece controverso. Embora com uma eficácia semelhante a outros agentes anti-hipertensores em pacientes mais jovens, de idade  $\leq 60$  anos, não devem ser considerados terapia de primeira linha em pacientes hipertensos mais velhos, de idade  $\geq 60$  anos, exceto quando requeridos para condições clínicas específicas (7,8). De facto, em idosos, a evidência do seu benefício não tem sido convincente, podendo ser menos protetores contra eventos cerebrovasculares e cardiovasculares e exercer menor efeito sobre a pressão aórtica central do que as outras classes anti-hipertensoras (1,3,6). Portanto, o seu uso parece restringir-se a pacientes idosos com hipertensão complicada pelas seguintes condições clínicas: DAC ou IC ou Taquiarritmias. Nestes casos, devem-se preferir Beta-Bloqueadores vasodilatadores, que apresentam menor ou nenhuma ação dismetabólica (3).

A ESH e a *European Union Geriatric Medicine Society* também indicam que no idoso é preferível o uso de Diuréticos tipo Tiazídicos, BCC e Bloqueadores do SRAA (8).

As restantes classes farmacológicas anti-hipertensoras não são recomendadas como tratamento de primeira linha, visto que mostraram piores resultados em comparação com as quatro classes acima recomendadas ou não existem ensaios clínicos randomizados de boa ou razoável qualidade que comparem tais classes com as quatro classes indicadas (7).

Como todas as classes de agentes anti-hipertensores têm as suas indicações e contra-indicações, qualquer proposta para as posicionar por ordem preferencial de utilização não é baseada na evidência. Em vez disso, aquando da escolha do agente anti-hipertensor, deve-se optar pela classe farmacológica preferencial para a condição específica do paciente, atendendo à maior eficácia de cada classe para determinados tipos de co-morbilidades (6). Deste modo, as co-morbilidades do idoso ditarão o fármaco anti-hipertensor mais adequado (3,6,8), conforme detalhado no capítulo 7.3. Em qualquer caso, deve-se considerar também as possíveis contra-indicações e efeitos adversos de cada classe farmacológica (5), como descrito no capítulo 7.2.5.

## 7.2.5 Indicações, contra-indicações e efeitos adversos das principais classes farmacológicas anti-hipertensoras

### 7.2.5.1 Diuréticos Tiazídicos e Análogos

Os Diuréticos Tiazídicos e Análogos, Clortalidona e Indapamida, representam um dos pilares do tratamento anti-hipertensor em idosos, sendo recomendados para iniciar o tratamento (3,6).

Inibem a bomba  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  no túbulo contornado distal, aumentando a excreção de  $\text{Na}^+$ . A longo prazo, podem também exercer uma ação vasodilatadora (1). Além de diminuir a PA, reduzem os eventos adversos cerebrovasculares, cardiovasculares e renais (3). São eficazes, seguros e económicos (1).

Têm maior efeito na redução da PA quando combinados com Bloqueadores do SRAA ou com Beta-Bloqueadores, mas a sua combinação com BCC é menos eficaz (1).

Contudo, os Diuréticos Tiazídicos podem exacerbar as mudanças fisiológicas relacionadas com o envelhecimento (3). Um efeito adverso frequente são as alterações dos níveis séricos de eletrólitos, como hipocalémia, hipomagnesémia e hiponatrémia, que associadas há HVE altamente prevalente nos idosos, aumentam a sua predisposição para arritmias ventriculares e morte súbita (1,3). A perda de sódio e água agrava a depleção de volume intravascular o que, associado ao compromisso do barorreflexo característico do idoso, aumenta a sua suscetibilidade para hipotensão ortostática. Os Diuréticos também podem comprometer o fluxo sanguíneo renal, a TFG e a clearance de creatinina, parâmetros já reduzidos pelo envelhecimento (3). Além disso, os idosos têm maior propensão para resistência à insulina, dislipidémia e hiperuricémia, efeitos metabólicos que são exacerbados pelos Diuréticos Tiazídicos (1,3). Estes possíveis efeitos adversos dos Diuréticos Tiazídicos justificam o seu uso em doses baixas, não sendo recomendadas as doses mais altas (1).

A Clortalidona é estruturalmente semelhante à Hidroclorotiazida, bloqueando também o co-transporte  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  no túbulo contornado distal. No entanto, a Clortalidona tem maior duração de ação e uma potência anti-hipertensora 1,5-2 vezes superior, podendo estar associada a um maior risco de efeitos adversos, como hipocalémia (1,3).

A Indapamida, ao contrário dos Diuréticos Tiazídicos, não aumenta o risco de hiperuricémia, embora também aumente o risco de hiperglicémia, hiponatrémia e pode prolongar o intervalo QT (3).

#### 7.2.5.2 Diuréticos de Ansa e Diuréticos Poupadores de Potássio

Os Diuréticos de Ansa, Furosemida e análogos, inibem o co-transporte  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$  no ramo ascendente espesso da ansa de henle. São reservados para indivíduos com hipertensão complicada por DRC, IC ou retenção de  $\text{Na}^+$  e edema por outra razão (1,3). Contudo, tal como os Diuréticos Tiazídicos, podem causar distúrbios eletrolíticos e hiperglicémia (3).

Os Diuréticos Poupadores de Potássio podem ser de dois tipos: os Antagonistas dos Recetores de Mineralocorticóides, também designados de Antagonistas da Aldosterona (Espironolactona e Eplerenona), e os Antagonistas dos Canais de Sódio Epiteliais do nefrónio distal (Amiloride e Triamtereno). Os Antagonistas da Aldosterona podem ser usados em monoterapia ou em combinação com um Diurético Tiazídico (1,3). São particularmente eficazes em pacientes com hipertensão complicada por IC ou aldosteronismo primário (1,3,6). Os Antagonistas dos Canais de  $\text{Na}^+$  Epiteliais são anti-hipertensores fracos, podendo contudo ser usados em combinação com um Diurético Tiazídico para evitar a hipocalémia (1).

Em contraste com os Diuréticos Tiazídicos e de Ansa, os Diuréticos Pouparadores de Potássio retêm potássio, mas não estão associados a efeitos metabólicos adversos (3).

### 7.2.5.3 Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Os BCC são um grupo heterogêneo de medicamentos com amplos efeitos no músculo cardíaco, na condução elétrica, artérias coronárias e periféricas, sendo significativamente mais eficazes a inibir a contração do músculo liso das artérias coronárias e periféricas do que do músculo cardíaco (3). Diminuem a resistência vascular pelo bloqueio do canal de cálcio, reduzindo o cálcio intracelular o que, por sua vez, diminui a vasoconstrição (1).

O seu uso em idosos hipertensos é seguro e eficaz, diminuindo a PA em monoterapia ou em combinação com IECAs ou Beta-Bloqueadores (1,3).

São úteis para o tratamento de idosos hipertensos com co-morbidades cardiovasculares. Estão recomendados em idosos cujo perfil hipertensivo é baseado no aumento da rigidez arterial, como na presença de Aterosclerose, DAP, HSi ou até Síndrome Metabólico. Também são adequados para a disfunção diastólica, HVE, angina do peito, arritmias supraventriculares como a FA (1,3). Além disso, algumas meta-análises sugerem que estes agentes podem ser um pouco mais eficazes na prevenção de AVC (6). Podem ainda ser usados em pacientes com Asma ou DPOC, condições nas quais os Beta-bloqueadores são absolutamente e relativamente contra-indicados, respetivamente (1,3).

A questão sobre se os BCC podem ser menos eficazes do que os Diuréticos, Beta-bloqueadores e IECAs na prevenção da IC incipiente ainda está em aberto (6).

Os BCC Não Dihidropiridínicos (DHP), Verapamil e Diltiazem, podem originar bloqueio cardíaco em idosos com defeitos de condução subjacentes, sendo absolutamente contra-indicados em doentes com bloqueio aurículo-ventricular de 2º e 3º grau (3).

Os BCC de primeira geração, nomeadamente os BCC Não DHP e a nifedipina, devem ser evitados em pacientes com IC ou disfunção sistólica severa do ventrículo esquerdo (1,3).

A maioria dos efeitos colaterais dos BCC DHP resulta da sua ação vasodilatadora, nomeadamente hipotensão postural, o que aumenta o risco de tonturas e quedas, uma séria preocupação em pacientes idosos. Podem ainda causar edema periférico, rubor e cefaleia. Deste modo, em idosos devem ser evitadas DHP de curta ação (1,3).

### 7.2.5.4 Bloqueadores do SRAA: IECAs e ARAs

Estão entre as classes mais utilizadas no tratamento anti-hipertensor (6).

Existem dois tipos de Bloqueadores do SRAA, os IECAs e os ARAs. Os IECAs reduzem a produção de angiotensina II e a atividade do sistema nervoso simpático e aumentam os níveis de bradicinina. Os ARAs bloqueiam os recetores AT1 e a ação da Angiotensina II nos recetores AT2 não bloqueados pode aumentar o seu efeito hipotensor (1).

Ambas as classes são eficazes e podem ser usadas em monoterapia ou em combinação com Diuréticos e Antagonistas do Cálcio. Não é recomendada a combinação entre um IECA e um ARA, visto que se associa a maiores eventos adversos, sem aumento dos benefícios (1).

De destacar que os Bloqueadores do SRAA melhoram a ação da insulina e os efeitos adversos dos Diuréticos no metabolismo da glicose, diminuindo o risco de incidência de DM (1). Além disso, têm uma eficácia peculiar na redução da proteinúria e melhoria dos resultados da IC (6). Assim, os IECAs devem ser considerados em idosos hipertensos com DM, DRC ou IC. Além de retardarem a progressão de Doença Renal Diabética e Hipertensiva, reduzem a morbidade e mortalidade em pacientes com IC ou EAM. Os ARAs são considerados tratamento de primeira linha em idosos hipertensos com DM e como uma alternativa aos IECAs na presença de IC (3).

Os possíveis efeitos colaterais dos Bloqueadores do SRAA incluem insuficiência renal provocada pela dilatação da arteríola renal eferente, num rim com distúrbios adicionais que predispõem à insuficiência, como são exemplos a estenose da artéria renal, IC, desidratação, uso de AINEs. Também podem causar hipercalémia, especialmente na presença de insuficiência renal. Acresce que os IECAs provocam tosse seca em 15% e angioedema em menos de 1% dos pacientes (1,3).

#### 7.2.5.5 Beta-Bloqueadores

Os Beta-Bloqueadores bloqueiam o recetor beta-adrenérgico, diminuindo a frequência cardíaca e contratilidade, o que resulta na redução do débito cardíaco e, conseqüentemente, da PA. Atuam ainda no sistema nervoso central e inibem a libertação da renina, aumentando o grau de diminuição da PA (1).

Embora tenham sido utilizados durante anos para o controlo da HTA em idosos, a evidência do seu benefício não tem sido convincente. Os Beta-Bloqueadores podem ser menos protetores contra eventos cerebrovasculares e cardiovasculares e alguns podem ter menos efeito sobre a pressão aórtica central do que outras classes anti-hipertensoras (1,3,6). Portanto, os benefícios dos Beta-Bloqueadores como monoterapia em pacientes idosos sem complicações são pouco conhecidos (3).

Assim, devem-se considerar os B-bloqueadores em pacientes com hipertensão complicada por DAC, IC, certas arritmias, hipertiroidismo, cefaleia do tipo enxaqueca e tremor senil (3). De facto, o início da terapêutica com Beta-bloqueadores pode ser tão eficaz como as outras classes anti-hipertensoras na prevenção de eventos coronários e altamente eficaz na prevenção de eventos cardiovasculares em doentes com enfarte do miocárdio recente, IC ou taquicardia (1,6). Podem ainda ser úteis na terapia de combinação, especialmente com diuréticos, pois estes aumentam a sua potência hipotensora (3).

Contudo, os Beta-Bloqueadores parecem ter mais efeitos secundários que as restantes classes anti-hipertensoras (6). Apresentam efeitos metabólicos, como aumento do peso corporal, dislipidémia e intolerância à glicose (3,5,6). Particularmente quando usados em

combinação com diuréticos, facilitam o aparecimento de diabetes de novo em doentes com essa predisposição (6). Também aumentam o risco de Depressão (3).

O bloqueio aurículo-ventricular de 2º e 3º grau e a asma são contra-indicações absolutas à sua utilização. Embora pareça não haver diferença nas potências anti-hipertensoras dos Beta-Bloqueadores cardioseletivos e não seletivos, alguns Beta-Bloqueadores, em doses mais baixas, inibem seletivamente os recetores  $\beta_1$  cardíacos, inibindo menos os recetores  $\beta_2$  nas células do músculo liso brônquico e vascular (1).

Os efeitos secundários dos Beta-Bloqueadores são menos proeminentes ou ausentes com os agentes mais novos. Algumas das limitações dos Beta-bloqueadores tradicionais não parecem ser compartilhadas por alguns dos Beta-Bloqueadores mais usados atualmente e que têm efeito vasodilatador, como o celiprolol, carvedilol e nebivolol. Estes últimos reduzem a pressão de pulso central e a rigidez aórtica melhor do que o atenolol ou o metoprolol e interferem menos com a sensibilidade à insulina do que o metoprolol (6).

Tabela 3 - Contra-indicações absolutas e relativas das classes farmacológicas anti-hipertensoras (5,6)

Classe Farmacológica	Contra-Indicações	
	Absolutas	Relativas
<b>Diurético</b>		
<b>Tiazídico</b>	Gota	Síndrome Metabólica Intolerância à Glicose Hipocalémia Hipercalcémia Gravidez
<b>Antagonista dos Recetores Mineralocorticóides</b>	Hipercalémia Insuficiência Renal Aguda ou Grave (TFGe<30mL/min)	
<b>Beta-Bloqueador</b>		
	Bloqueio A-V (2º ou 3º grau) Asma	Síndrome Metabólica Intolerância à Glicose DPOC (exceto para Beta-Bloqueadores vasodilatadores) Atletas e Desportistas
<b>BCC</b>		
<b>Não DHP: Verapamil, Diltiazem</b>	Bloqueio A-V (2º ou 3º grau) IC/Disfunção Severa do Ventrículo Esquerdo	
<b>DHP</b>		IC Taquiarritmia
<b>IECA</b>		
	Hipercalémia Estenose bilateral das artérias renais Gravidez Edema Angioneurótico	Amamentação
<b>ARA</b>		
	Hipercalémia Estenose Bilateral das artérias renais Gravidez	Amamentação

### 7.2.6 Monoterapia ou Tratamento de Combinação

O principal objetivo do tratamento anti-hipertensor é atingir e manter o alvo de PA. A maioria dos idosos hipertensos requer a combinação de pelo menos dois medicamentos anti-hipertensores para o controle da PA (3,6,7). Portanto, emerge a questão de quando é que a terapia combinada deve ser precedida de uma tentativa em monoterapia ou quando é que a terapia combinada pode ser a abordagem inicial (6).

As *guidelines* da DGS (5), ESH/ESC (6), AHA (3) e JNC-8 (7) recomendam que na HTA com uma elevação ligeira da PA ou de risco cardiovascular baixo-moderado se inicie o tratamento em monoterapia. Deve-se utilizar qualquer uma das quatro classes consideradas de primeira linha: Diurético tipo Tiazídico, BCC, IECA ou ARA. Se a meta de PA não for atingida, aumentar a dose do fármaco inicial ou adicionar um segundo fármaco de outra classe, escolhido entre as quatro classes consideradas de primeira linha. Assim, a combinação de fármacos só deve ser considerada após a falha da terapia inicial (3,6,7).

No entanto, há casos particulares em que se deve considerar iniciar o tratamento com uma combinação de fármacos. As *guidelines* da DGS (5), ESH/ESC (6), AHA (3) e JNC-8 (7) recomendam o início do tratamento com a combinação de dois fármacos em doentes com PA de base acentuadamente elevada, nomeadamente  $PAS \geq 160\text{mmHg}$  e/ou  $PAD \geq 100\text{mmHg}$  ou  $PAS > 20\text{mmHg}$  e/ou  $PAD > 10\text{mmHg}$  acima da meta recomendada, e naqueles com risco CV alto-muito alto, isto é, com HTA complicada por co-morbilidades adicionais.

A vantagem da terapia de combinação reside na existência de sinergias fisiológicas e farmacológicas entre as diferentes classes, podendo ter efeitos aditivos. Uma meta-análise de mais de 40 estudos mostrou que a combinação de dois agentes de quaisquer duas classes de anti-hipertensoras aumenta a redução da PA muito mais do que o aumento da dose de um único agente (47). Além disso, pode originar uma maior redução da PA com menos efeitos colaterais e maiores benefícios cardiovasculares. Isto resulta numa maior probabilidade e rapidez no alcance da PA alvo, refletindo-se na maior adesão ao tratamento (3,6).

Praticamente todas as combinações foram utilizadas em ensaios controlados por placebo, sendo associadas a um benefício significativo. Em ensaios clínicos que compararam regimes diferentes e nos quais todas as combinações têm sido utilizadas constatou-se que não existem grandes diferenças nos benefícios oferecidos por cada combinação (6,47).

A única combinação que não é recomendada é a que associa dois bloqueadores do SRAA, dado o maior risco de Doença Renal Terminal e possivelmente de AVC (6,48).

Alguns estudos também demonstraram que os Diuréticos têm um maior efeito na redução da PA quando combinados com Bloqueadores do SRAA ou com Beta-Bloqueadores. Já a sua combinação com BCC é menos eficaz (1).

Por outro lado, os doentes que receberam uma combinação de Diurético-ARA ou BCC-IECA obtiveram benefícios superiores na redução de eventos cardiovasculares adversos, em comparação com os que receberam a combinação Diurético-Beta-Bloqueador (5,6). Embora a

combinação Diurético-Beta-Bloqueador seja mais eficaz que o placebo e tão eficaz quanto outras combinações, parece provocar mais casos de diabetes de novo (6).

Portanto, no tratamento de combinação de dois fármacos deve-se utilizar preferencialmente as seguintes associações de classes de primeira linha: Diurético tipo Tiazídico-Bloqueador do SRAA ou BCC-Bloqueador do SRAA (5,6). O único estudo que compara diretamente duas combinações em todos os doentes demonstrou superioridade na redução da morbi-mortalidade de uma combinação BCC-IECA contra a combinação Diurético-IECA, embora o efeito das duas combinações sobre a PA fosse similar (6,45,46). Uma possível explicação para este facto é a redução mais eficaz da PA central (6) e maior proteção de órgãos-alvo proporcionada pela primeira combinação, pois os Bloqueadores do SRAA e BCC além de reduzirem a PA exibem ações anti-mitóticas ou anti-ateroscleróticas, podendo proporcionar mais efeitos protetores sobre o sistema cardiovascular (3).

Perante a ausência de controlo da PA com a associação de dois fármacos em doses máximas, adicionar um terceiro, de outra classe, de uma das quatro classes consideradas de primeira linha. Se o tratamento foi iniciado com a associação Diurético tipo Tiazídico-Bloqueador do SRAA adicionar um BCC, se o tratamento constar da associação BCC-Bloqueador do SRAA adicionar um Diurético tipo Tiazídico (3,5-7).

Em qualquer caso, monoterapia ou terapia combinada, além das quatro classes farmacológicas consideradas de primeira linha, poder-se-á justificar a opção por um Beta-Bloqueador vasodilatador, nomeadamente na presença de DAC ou IC ou Taquiarritmia (5).

Se a meta de PA não for alcançada usando as quatro classes recomendadas para o tratamento inicial, devido a contra-indicação ou necessidade de mais de três fármacos, podem ser usadas outras classes além das quatro classes consideradas de primeira linha (7).

Porém, a terapia de combinação aumenta o risco de eventos adversos em idosos frágeis (8). Em idosos de idade igual ou superior a 80 anos, a administração inicial de dois anti-hipertensores, mesmo em doses baixas, aumenta o risco de hipotensão (3). Também diminui a adesão (problema agravado pelo possível défice cognitivo) e aumenta o risco de interações medicamentosas, pois a polifarmácia é muito comum no idoso devido à concomitância de outras co-morbilidades (8).

Assim, apesar do alto risco cardiovascular associado à idade, em pacientes de idade igual ou superior a 80 anos, mesmo com PA basal elevada ou risco cardiovascular alto-muito alto, o grupo de trabalho composto pela ESH e *European Union Geriatric Medicine Society* considera que deve ser desencorajado um tratamento que inicie com altas doses ou com combinação de fármacos. Nestes doentes, a combinação só deve ser considerada após a falha da monoterapia em baixa dose. Além disso, o tratamento não deve exceder três fármacos diferentes, a menos que a PA permaneça gravemente descontrolada ou que os pacientes se tornem octogenários sob um regime com mais de três fármacos e bem tolerado (8).

Portanto, no idoso o tratamento deve ser individualizado (3).

## 7.3 Tratamento farmacológico preferencial em função da coexistência de multipatologia

Apesar das classes de fármacos anti-hipertensores consideradas de primeira linha apresentarem benefícios similares, há algumas preferidas em condições específicas. Baseia-se no facto de que algumas classes foram preferencialmente usadas em ensaios clínicos com condições específicas ou demonstraram maior eficácia em tipos específicos de LOA (6).

As *guidelines* da ESH/ESC de 2007, tal como outras orientações clínicas, recomendavam que em doentes hipertensos de risco alto-muito alto, devido à DM, DCV ou DRC concomitante, o tratamento se iniciasse a partir de valores de PA na faixa normal alta, 130-139/85-89mmHg. Aconselhavam dois alvos distintos de PA: <130/80mmHg em hipertensos de risco alto-muito alto e <140/90mmHg em hipertensos de risco baixo-moderado (3,6).

Porém, as subseqüentes reavaliações das *guidelines* da ESH/ESC (6) mostraram que as *guidelines* anteriores não eram suportadas pela evidência atual dos Ensaios Clínicos Controlados e Aleatorizados (ECCA) (49). Independentemente do risco cardiovascular, não é recomendado iniciar o tratamento anti-hipertensor com a PA normal alta, estando apenas indicado iniciar o tratamento a partir de HTA grau 1 (6,49). Também não é recomendado reduzir a PA para <130/80mmHg. Independentemente do risco cardiovascular, está indicado um alvo de PAS <140mmHg, mas não <130mmHg, (6,49) e uma PAD <90mmHg, mas não <80mmHg, exceto em pacientes com DM nos quais se recomenda uma PAD 80-85mmHg se segura e bem tolerada (6).

### 7.3.1 Doença Cerebrovascular

#### 7.3.1.1 Acidente Vascular Cerebral Agudo

Durante a primeira semana após o AVC agudo não é recomendado tratamento anti-hipertensor para reduzir a PA, independentemente do nível da PA, embora a avaliação clínica deva ser usada na presença de valores muito elevados da PAS (6).

#### 7.3.1.2 Acidente Vascular Cerebral ou Acidente Isquémico Transitório Prévios

O benefício mais consistente do tratamento anti-hipertensor é a prevenção do AVC. Em doentes hipertensos com história de AVC ou Acidente Isquémico Transitório (AIT) é recomendado o tratamento anti-hipertensor mesmo quando a PAS inicial se encontra no intervalo de 140-159mmHg e deve ser considerada uma meta de PAS <140mmHg (6). Não há evidências disponíveis de que o AVC recorrente seja prevenido pelo início do tratamento a partir de uma PA normal alta ou com um alvo de PAS <130mmHg. Em idosos hipertensos com história de AVC ou AIT, os valores da PAS de intervenção bem como a meta de PAS podem ser considerados um pouco superiores (6,49).

A prevenção do AVC foi observada em quase todos os grandes ECCA que usaram diferentes regimes farmacológicos. Portanto, todos os regimes de fármacos anti-hipertensores são recomendados para a prevenção do AVC desde que a PA seja efetivamente reduzida, pois a diminuição do risco de AVC está mais relacionada com a redução da PA do que com o tipo de anti-hipertensores utilizados (3,6,50).

Alguns estudos sugerem que os BCC podem ser um pouco mais eficazes na prevenção do AVC (6,32,50), não sendo claro se este resultado é atribuído ao efeito protetor destes agentes sobre a circulação cerebral ou ao seu controlo mais eficaz e uniforme da PA (6). Contudo, há estudos com sucesso na prevenção secundária do AVC que usaram um Diurético ou a combinação de um Diurético com um IECA (3,6). Os ARAs também evidenciaram efeitos protetores cerebrovasculares maiores em comparação com uma variedade de outros medicamentos. Já os Beta-Bloqueadores parecem ser menos eficazes na prevenção do AVC, atribuída à menor capacidade em reduzir a PAS central e a pressão de pulso (6,32,50).

### 7.3.1.3 Disfunção Cognitiva e Lesões da Substância Branca

O efeito da HTA no desenvolvimento de demência vascular foi confirmado num estudo recente (51) mas a evidência do benefício da redução da PA na sua prevenção é escassa e imprecisa (6).

Sabe-se que as lesões da substância branca aumentam o risco de AVC, declínio cognitivo e demência (52), contudo praticamente não há informação disponível que indique que o tratamento anti-hipertensor pode modificar estas evoluções (6). Alguns estudos recentes sugerem que é possível a prevenção das hiperdensidades da substância branca pela redução da PA, mas estes resultados requerem a verificação por um estudo de maior dimensão (52).

## 7.3.2 Doença Cardíaca

### 7.3.2.1 Hipertrofia Ventricular Esquerda

Dado que a redução da HVE está estreitamente relacionada com a diminuição da PA, recomenda-se que todos os hipertensos com HVE iniciem tratamento anti-hipertensor (3,6).

Para o início do tratamento anti-hipertensor devem ser considerados IECAs, ARAs e BCC, pois para reduções semelhantes da PA estes demonstraram uma maior capacidade para regredir a HVE do que os Beta-Bloqueadores ou outros agentes anti-hipertensores (6,53).

### 7.3.2.2 Doença Arterial Coronária

O nível de PA é um dos fatores de risco para DAC, com uma associação mais acentuada a partir de PAS>140mmHg. Assim, em doentes hipertensos com DAC deve ser considerado um alvo de PAS<140mmHg (6,49). Nestes doentes não há evidências consistentes

de que o tratamento anti-hipertensor deva ser iniciado com uma PA normal alta nem que a PA alvo deva ser <130/80mmHg (49).

Em doentes hipertensos com Enfarte do Miocárdio recente são recomendados os Beta-Bloqueadores (6,50), embora os IECAs também tenham evidenciado bons resultados (6).

Perante outras Doenças Arteriais Coronárias ou Enfarte do Miocárdio não recente podem ser usados todos os agentes anti-hipertensores, mas os Beta-Bloqueadores e os BCC devem ser os preferidos, pelo menos por razões sintomáticas como angina de peito (6,50). A AHA especifica que a escolha inicial deve ser um Beta-Bloqueador. Um BCC, nomeadamente uma DHP de longa ação, deve ser adicionado ao Beta-Bloqueador se a angina persistir ou a PA permanecer elevada. Os IECAs ou Antagonistas dos Recetores Mineralocorticóides também podem ser úteis, particularmente na presença de IC e/ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (3).

### 7.3.2.3 Insuficiência Cardíaca

A prevenção da IC é o maior benefício associado à utilização de medicamentos anti-hipertensores (6), incluindo em pessoas muito idosas (10). Em hipertensos com IC, com ou sem disfunção sistólica, deve-se considerar diminuir a PAS para cerca de 140mmHg (6).

Têm sido observados efeitos benéficos com a utilização de Diuréticos (incluindo Antagonistas dos Recetores Mineralocorticóides), Bloqueadores do SRAA e Beta-Bloqueadores (32). Já os BCC são menos eficazes para a abordagem terapêutica da IC (32).

Em hipertensos com IC e FE reduzida (com disfunção sistólica com ou sem disfunção diastólica) são recomendados Diuréticos, Beta-Bloqueadores, IECA, ARA e/ou Antagonista dos Recetores Mineralocorticóides, reduzindo a mortalidade e a hospitalização (1,3,6). Deve-se iniciar o tratamento sintomático com Diuréticos. Segue-se um tratamento modificador da doença através do antagonismo neuro-hormonal com a combinação de IECA e Beta-Bloqueador (se intolerância ao IECA substituir por ARA), ao qual poderá adicionar-se um Antagonista dos Recetores Mineralocorticóides se o doente permanecer sintomático (1).

Em hipertensos com IC e FE preservada (com disfunção diastólica) não há nenhuma evidência de que a terapêutica anti-hipertensora, por si só, ou qualquer medicamento em particular, seja capaz de alterar a sua história natural (1). Nestes doentes, assim como naqueles com disfunção sistólica, é essencial o controlo da PA para alívio sintomático. Deve ser considerado o tratamento guiado pelo alívio dos sintomas, como o controlo da congestão com Diuréticos e a estabilização da frequência cardíaca e prevenção da taquicardia com Beta-Bloqueadores (1,3). As outras co-morbilidades devem ser controladas ou corrigidas (1).

### 7.3.2.4 Fibrilhação Auricular

Mesmo a PA normal alta está relacionada com o desenvolvimento de FA (1,3,6). Contudo, a HTA é um fator causal reversível. Além disso, a maioria dos doentes com FA

recebe terapêutica anticoagulante oral para prevenir eventos embólicos, pelo que um bom controlo da PA tem a vantagem adicional de reduzir os eventos hemorrágicos (6).

Em idosos hipertensos com risco de FA de novo ou recorrente, para prevenir a incidência de FA, devem ser considerados como agentes anti-hipertensores um IECA ou ARA. Se coexistir IC também devem ser considerados os Beta-Bloqueadores e os Antagonistas dos Recetores Mineralocorticóides (6,54). A preferência por estes agentes deve-se ao facto de evidenciarem um menor risco de FA em comparação com os BCC (54).

Em idosos hipertensos com FA ou outras taquiarritmias supraventriculares e com frequência ventricular elevada, para o controlo da frequência ventricular, são recomendados como agentes anti-hipertensores os Beta-Bloqueadores e os BCC Não DHP. De facto, a maioria dos doentes em FA tem uma frequência ventricular elevada (3,6).

### 7.3.3 Nefropatia Diabética e Não Diabética

As *guidelines Kidney Disease Improving Global Outcomes*, KDIGO de 2012 (55), ESH/ESC de 2013 (6) e JNC-8 de 2014 (7) indicam que na população com idade  $\geq 18$  anos com HTA e DRC diabética ou não diabética se deve considerar iniciar o tratamento farmacológico anti-hipertensor a partir de valores de PAS $\geq 140$ mmHg ou PAD $\geq 90$ mmHg, visando atingir um alvo de PAS $< 140$ mmHg e PAD $< 90$ mmHg. Estas *guidelines* preconizam esta recomendação independentemente da idade, exceto a JNC-8 (7) que refere que esta indicação se aplica apenas a indivíduos de idade inferior a 70 anos com uma TFG $< 60$ mL/min/1,73m<sup>2</sup> e a pessoas de qualquer idade, com qualquer nível de TFG, mas com albuminúria $> 30$ mg albumina/g creatinina.

As recomendações da ESH/ESC de 2013 (6) acrescentam que na presença de proteinúria evidente, e desde que as mudanças na TFG efetiva sejam monitorizadas, pode ser considerada uma meta de PA  $< 130/90$ mmHg, uma vez que evita a progressão para insuficiência renal terminal ou morte. Também a KDIGO de 2012 (55) recomenda um alvo menor em doentes com proteinúria, nomeadamente PA $\leq 130/80$ mmHg. Estudos que investigaram diferentes alvos da PA em doentes com DRC não demonstraram benefícios em termos de eventos cardiovasculares ou renais com o alcance de metas de PA menores. Além disso, a redução mais intensa da PA pode associar-se a uma diminuição acentuada da TFG (6).

Segundo as recomendações da AHA de 2011 (3), KDIGO de 2012 (55) e ESH/ESC de 2013 (6), em idosos hipertensos com DRC sem proteinúria não existem dados de que os Bloqueadores do SRAA sejam melhores para o controlo da PA do que qualquer outro agente anti-hipertensor considerado de primeira linha. Recomendam o uso preferencial de Bloqueadores do SRAA na presença de microalbuminúria ou macroalbuminúria, dado que são mais eficazes na redução da proteinúria do que os outros agentes anti-hipertensores e são úteis na prevenção da microalbuminúria incidente (3,6). As orientações da KDIGO de 2012

(55) especificam que se deve usar um Bloqueador do SRAA no doente com DRC e DM se estiver presente microalbuminúria ou macroalbuminúria e no doente com DRC sem DM se houver macroalbuminúria. De facto, a redução da proteinúria é também considerada um alvo terapêutico, pois a proteinúria prediz eventos adversos renais e cardiovasculares (6,20).

Contudo, a JNC-8 de 2014 (7) afirma que na população com idade compreendida entre os 18-75 anos, com HTA e DRC, o tratamento anti-hipertensor inicial ou adicional deve incluir um IECA ou ARA, independentemente da presença ou ausência de proteinúria, DM ou raça, dado que melhoram os resultados renais.

Geralmente é necessária terapêutica de combinação para atingir os alvos de PA acima referidos, recomendando-se a combinação de Bloqueadores do SRAA com outros agentes anti-hipertensores (6,46,47,56). A combinação de dois Bloqueadores do SRAA, embora potencialmente mais eficaz na redução da proteinúria, não é recomendada (48). Na DRC também não estão indicados Antagonistas dos Recetores Mineralocorticóides, especialmente em combinação com um Bloqueador do SRAA, devido ao risco da excessiva diminuição da função renal e hipercalémia (6). A associação entre um IECA e um BCC, comparativamente com a combinação de um IECA com um Diurético Tiazídico, é mais eficaz na prevenção da duplicação da creatinina sérica e da doença renal terminal, mas menos eficaz na prevenção da proteinúria (46,56).

Independentemente do tratamento anti-hipertensor, se a creatinina sérica for de 1,5mg/dL ou a TFG $<30-40\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , os Diuréticos tipo Tiazídicos devem ser substituídos por Diuréticos de Ansa (5,6). Na DRC Estadio 5, todos os agentes anti-hipertensivos podem ser usados nos doentes em hemodiálise, exceto os Diuréticos, para minimizar o risco de hipotensão (6).

#### 7.3.4 Diabetes Mellitus

As *guidelines* da ESH/ESC de 2013 (6), JNC-8 de 2014 (7) e *American Diabetes Association* (ADA) de 2016 (57) indicam que na população com idade igual ou superior a 18 anos com DM se deve iniciar o tratamento farmacológico anti-hipertensor a partir de valores de PAS $\geq 140\text{mmHg}$  ou PAD $\geq 90\text{mmHg}$ , visando atingir uma meta de PAS $<140\text{mmHg}$  e PAD $<90\text{mmHg}$ . A ESH/ESC recomenda uma PAD menor, 80-85mmHg, estabelecendo um alvo de PA  $<140/85\text{mmHg}$  (6). Os resultados do ensaio *ACCORD* (58) suportam a recomendação de uma meta de PA $<140/90\text{mmHg}$  em hipertensos diabéticos e os dados de ECCA adicionais sugerem que os benefícios não aumentam com uma PAS  $<130\text{mmHg}$  (58)(59). Contudo, a ADA de 2016 (57) indica que em doentes com alto risco de DCV, incluindo albuminúria, podem ser apropriados alvos menores, nomeadamente PA $<130/80\text{mmHg}$ , se tolerado. Todavia, acrescenta que em idosos não é recomendado um alvo de PA $<130/70\text{mmHg}$ , pois uma PAS $<130\text{mmHg}$  não parece melhorar os resultados cardiovasculares e uma PAD $<70\text{mmHg}$  está associada a maior mortalidade.

De acordo com as *guidelines* da AHA de 2011 (3), ESH/ESC de 2013 (6), JNC-8 de 2014 (7) e ADA de 2016 (57), em doentes hipertensos diabéticos são recomendadas todas as classes anti-hipertensoras consideradas de primeira linha, pois a redução das complicações macrovasculares e microvasculares depende mais da redução da PA do que do tipo de fármaco utilizado. Aconselham-se Diuréticos tipo Tiazídicos, BCC, IECAs ou ARAs. A ESH/ESC (6) também recomenda os Beta-Bloqueadores pois, embora possam prejudicar a sensibilidade à insulina, são úteis no tratamento de combinação, especialmente em doentes com DAC e IC. A escolha depende, portanto, das co-morbilidades associadas (3,6).

Contudo, as orientações da ESH/ESC de 2013 (6) e ADA de 2016 (57) indicam que podem ser preferidos os Bloqueadores do SRAA, IECA ou ARA, especialmente na presença de microalbuminúria ou proteinúria franca, pois estes têm um maior efeito na sua redução.

O controlo da PA é mais difícil na presença de DM (6). A maioria dos doentes requer um tratamento de combinação, no qual um dos agentes deve ser um Bloqueador do SRAA (3,6,57). Todavia, não é recomendada a combinação de dois Bloqueadores do SRAA porque aumenta o risco, particularmente de Insuficiência Renal Aguda (48,57). Os Diuréticos Tiazídicos ou BCC mostraram-se úteis, especialmente quando combinados com um Bloqueador do SRAA (6). Dado que os Diuréticos Tiazídicos aumentam o risco de hiperglicemia e incidência de DM, estudos demonstram que diabéticos tratados com a combinação BCC-IECA tiveram maior redução do risco relativo e absoluto de eventos cardiovasculares, comparativamente com os doentes submetidos à combinação Diurético Tiazídico-IECA (46).

### 7.3.5 Síndrome Metabólica

Em hipertensos com distúrbios metabólicos recomendam-se anti-hipertensores quando a PA é  $\geq 140/90$ mmHg, após um período adequado de mudanças nos estilos de vida. Não é recomendado o uso de fármacos hipotensores em indivíduos com síndrome metabólica e PA normal alta, pois não existe evidência de um efeito benéfico sobre os eventos cardiovasculares. O objetivo é atingir uma PA  $< 140/90$ mmHg (3,6).

Inicialmente devem ser recomendadas alterações no estilo de vida, principalmente a perda de peso e o exercício físico, pois melhoram a PA, os componentes metabólicos da síndrome e atrasam o início da diabetes (6).

Em relação à escolha dos agentes anti-hipertensores, como a síndrome metabólica pode ser considerada um estado pré-diabético, devem ser considerados como preferidos os Bloqueadores do SRAA e os BCC visto que estes são os agentes anti-hipertensores que melhoram ou pelo menos não agravam a sensibilidade à insulina (3,5,6). Já os Beta-Bloqueadores, com exceção dos vasodilatadores, e os Diuréticos devem ser considerados apenas como medicamentos adicionais e em baixas doses (5,6). Se for utilizado um diurético, deve ser considerada a associação com um agente poupador de potássio, já que há evidências de que a hipocalémia agrava a intolerância à glicose (60).

### 7.3.6 Aterosclerose, Arteriosclerose e Doença Arterial Periférica

Nos pacientes hipertensos com Aterosclerose, Arteriosclerose ou DAP é recomendado o tratamento anti-hipertensor para atingir uma meta de PA <140/90mmHg (6).

Todos os fármacos anti-hipertensores reduzem a rigidez arterial desde que seja consistentemente alcançada uma PA <140/90mmHg e tem sido documentada uma melhoria da rigidez arterial com o tratamento a longo prazo (61). Contudo, perante as condições clínicas acima referidas, devem ser considerados os BCC e IECAs, dado que estes agentes têm mostrado uma maior eficácia no atraso da progressão da aterosclerose do que os Diuréticos e os Beta-Bloqueadores (3,6).

No que respeita à DAP, embora a DGS (5) recomende preferencialmente o uso de BCC ou IECA e a AHA (3) aconselhe o uso de IECA ou ARA, segundo a ESH/ESC (6), nos doentes com DAP a escolha do agente anti-hipertensor é menos importante do que o controlo da PA. Houve apenas preocupação relativamente ao uso de Beta-Bloqueadores em doentes com DAP, pelo possível efeito de agravamento dos sintomas de claudicação. Contudo, verificou-se que também estes podem ser considerados para o tratamento da HTA nos doentes com DAP dado que não parecem estar associados à exacerbação dos seus sintomas, devendo todavia ser usados com precaução (62).

### 7.3.7 Osteoporose

Os idosos hipertensos com osteoporose devem ser medicados com um Diurético tipo Tiazídico como tratamento anti-hipertensor, dado que este aumenta os níveis de cálcio no sangue, preservando a densidade mineral do osso do quadril e da coluna vertebral. O Amiloride, um Diurético Poupador de Potássio, também aumenta a calcémia (3).

Já os Diuréticos de Ansa podem diminuir os níveis de cálcio no sangue (3).

O sucesso no controlo da HTA pressupõe duas estratégias: utilizar terapêuticas baseadas na evidência científica e assegurar a adesão dos doentes hipertensos à terapêutica (6,7). A adesão à terapêutica está diretamente relacionada com o número de tomas de medicamentos anti-hipertensores e com a complexidade do regime terapêutico instituído. Vários estudos confirmam os resultados favoráveis da toma única diária e do uso de associações fixas (6).

A multipatologia frequente no idoso e a consequente polifarmácia comprometem a eficácia do tratamento anti-hipertensor, aumentam substancialmente os eventos adversos, reduzem a qualidade de vida, a auto-suficiência e o funcionamento cognitivo (6,16). Todos estes fatores constituem poderosos obstáculos à adesão terapêutica o que, por sua vez, prejudica o controlo da HTA no idoso (6).

## 8. Conclusão e Perspetivas Futuras

A população mundial está a sofrer um envelhecimento progressivo (1) e os indivíduos pertencentes à faixa etária de idade igual ou superior a 80 anos representam a fração da população com crescimento mais rápido (3,8).

O envelhecimento tem-se refletido no incremento do peso das doenças crónicas associadas à idade, como a HTA e outras co-morbilidades relacionadas (3,8).

A HTA é uma das doenças crónicas mais prevalentes e a condição mais comumente observada nos cuidados primários. A sua prevalência aumenta com o aumento da idade, afetando a maioria dos idosos. O aumento da PAS ocorre com o envelhecimento e, em indivíduos de idade superior a 60 anos, a PAS é um preditor mais forte do risco de mortalidade do que a PAD (6,31). Não há claras explicações para este aumento da PA, mas é provável que os padrões de diminuição da atividade física e de ganho de peso com a idade expliquem parcialmente esta tendência. Assim, pesquisas futuras devem incluir uma investigação direcionada para a definição da patogénese do aumento da rigidez vascular e da HVE, características de idosos hipertensos. O seu objetivo é criar estratégias para prevenir e reverter esta forma de patologia vascular, que é a pedra angular da HSi em idosos (3).

A HTA no idoso está associada ao aumento do risco de AVC, défice cognitivo e visual, DAC, DRC, DAP (31) entres outras, se não for diagnosticada precocemente e tratada adequadamente (7). Como consequência, a HTA continua a ser uma das causas principais e evitáveis de mortalidade e morbilidade cardiovascular na Europa, tal como no resto do mundo (6,7). As DCV são responsáveis por quase 17 milhões de mortes em todo o mundo, sendo a HTA um dos principais contribuintes desses casos, principalmente em idosos, dado que apresentam altas taxas de HTA (31).

Contudo, a maioria das considerações para a prevenção da HTA tem sido dirigida aos mais jovens, disponibilizando-se pouca informação preventiva para a população idosa (3).

No que concerne ao tratamento da HTA, um fator limitante em idosos é a incerteza relativamente aos valores de PA de intervenção e respetivos alvos apropriados. Apesar de vários ensaios clínicos reportarem resultados benéficos do tratamento anti-hipertensor em idosos, não têm fornecido uma clara orientação para a seleção de um valor específico de PA como limiar de diagnóstico e terapêutico. O tratamento a partir de valores de PAS >160mmHg encaixa-se no perfil da maioria dos estudos que incluíram idosos, com um alvo de PAS <150mmHg, embora se tenham evidenciado benefícios com metas de PAS de 140-160mmHg. Ao contrário dos restantes adultos, em idosos há evidência limitada para suportar um valor de 140mmHg como sendo um limiar de diagnóstico e terapêutico. Ainda assim, os dados de ensaios clínicos e epidemiológicos existentes sugerem que para os idosos de idade inferior a 80 anos permanece razoável iniciar o tratamento a partir de valores de PA<sub>≥</sub>140/90mmHg visando uma meta de PA <140/90mmHg. Contudo, não há evidência para apoiar limiares de

diagnóstico e terapêuticos menores, mesmo em idosos com alto risco cardiovascular devido à presença de outras co-morbilidades (3,6).

Deste modo, as futuras investigações devem incluir ECCA bem desenhados que comparem vários alvos de PA em idosos, incluindo naqueles com multipatologia, para definir valores de diagnóstico da HTA e estabelecer metas apropriadas para o tratamento (3,6). Há questões que permanecem em aberto: será que o tratamento farmacológico anti-hipertensor deve ser iniciado na faixa da PA normal alta e, em caso afirmativo, em quais doentes?; o tratamento farmacológico deve ser dado a todos os doentes com HTA grau 1 quando o risco CV é baixo a moderado?; quais são os valores ótimos da PA de consultório e domicílio a serem alcançados com o tratamento em diferentes condições demográficas e clínicas?; os alvos devem ser maiores ou menores em idosos mais velhos, e nos de alto risco? (6).

Em idosos hipertensos, a adoção de estilos de vida saudáveis, nomeadamente uma dieta equilibrada, exercício físico regular e redução do excesso peso, tem o potencial de melhorar o controlo da PA e de outros fatores de risco, reduzindo o risco cardiovascular total (22,24,31). Talvez a abordagem melhor documentada em idosos seja a redução dietética de sódio e parece produzir reduções significativas na PA, até porque o aumento reativo na atividade do SRAA em resposta a esta restrição também parece ser menor em idosos. O envelhecimento pode aumentar a sensibilidade arterial ao sódio e há evidências crescentes do papel fundamental dos mecanismos SRAA na génese da patologia vascular em idosos. O sódio e o SRAA têm efeitos sinérgicos na progressão da doença arterial, incluindo rigidez arterial responsável pela HSi em idosos (1,3,6,24). Assim, as estratégias de tratamento futuras devem avaliar a restrição de sódio combinada com a terapêutica de Bloqueio do SRAA (3).

Em idosos hipertensos nos quais o tratamento farmacológico está indicado, são consideradas classes farmacológicas de primeira linha os Diuréticos tipo Tiazídicos, BCC e Bloqueadores do SRAA (3,6,7). Algumas *guidelines* consideram também os Beta-Bloqueadores (6). Não há ensaios de comparação que indiquem a superioridade de monoterapia com uma classe sobre a outra e a maioria dos idosos hipertensos necessita de terapia de combinação. A escolha farmacológica é muitas vezes ditada por condições concomitantes. Os Diuréticos Tiazídicos e BCC DHP têm sido os medicamentos melhor estudados em idosos e os Bloqueadores do SRAA também são todos eficazes em idosos pelo que, quando indicado, o tratamento de combinação de Diurético tipo Tiazídico ou BCC com Bloqueadores do SRAA parece benéfico (3,6). Os regimes baseados em Diuréticos tipo Tiazídicos têm sido o pilar do tratamento anti-hipertensor. Todavia um ensaio recente de grande dimensão, que incluiu principalmente idosos, evidenciou superioridade de um BCC relativamente a um Diurético tipo Tiazídico (46). De facto, a combinação de um BCC com um Bloqueador do SRAA pode providenciar uma inibição adicional de alterações proliferativas vasculares adversas (3).

São necessários mais ensaios que comparem a eficácia de diferentes estratégias de tratamento em idosos, ou seja, diferentes regimes medicamentosos e diferentes intensidades de modificação de estilos de vida. É importante também a avaliação da segurança e eficácia destas abordagens na prevenção da morbilidade e mortalidade cardiovascular e total (3).

Embora os benefícios da redução farmacológica da HTA sejam conclusivos entre a população mais jovem, é também essencial uma maior investigação sobre os benefícios, limiares, alvos e estratégias terapêuticas ótimas em pacientes de idade igual ou superior a 80 anos, o subgrupo da população em quem a HTA é mais prevalente e no qual a incidência e prevalência de co-morbilidades e fragilidade exibem um aumento considerável (8).

Permanece ainda em aberto a questão se existe um subgrupo de pacientes idosos com hipertensão no qual o tratamento não é benéfico (8,16). Não está claro se os idosos frágeis obtêm benefícios com o tratamento anti-hipertensor. Sugere-se que nestes pacientes as decisões terapêuticas se baseiem em vários parâmetros como a capacidade funcional e cognitiva (8). Contrariamente ao observado em idosos frágeis, nos idosos mais saudáveis não foi reportada uma clara influência negativa da diminuição da PA na perfusão de órgãos vitais e complicações associadas. Deste modo, são necessárias mais pesquisas para determinar se a idade biológica ou estado de fragilidade é um instrumento adequado para selecionar os pacientes para serem submetidos ao tratamento anti-hipertensivo e, em caso afirmativo, qual o indicador específico mais adequado (8,16). Tal facto sustenta a importância de avaliar o potencial das intervenções de estilo de vida no tratamento da HTA em idosos (24,31).

Embora haja evidência de que a HTA é um importante fator de risco cardiovascular e que as estratégias de tratamento anti-hipertensor reduzem substancialmente esse risco, estudos realizados em vários países europeus e fora da Europa mostram que uma fração considerável de hipertensos desconhece a sua condição ou ainda não se encontram sob tratamento e as metas de PA raramente são alcançados, independentemente do tratamento prescrito e do seguimento (6). Apesar da melhoria, embora lenta, das taxas de conhecimento e controlo da HTA, esta permanece descontrolada numa grande proporção de idosos, particularmente em octogenários (6,31). Possivelmente porque geralmente estes pacientes apresentam multipatologias adicionais que resultam em alto risco cardiovascular e um *status* de fragilidade que influenciam as decisões de tratamento (31).

Além disso, perante diferentes evidências empíricas relativas ao tratamento em idosos, os clínicos podem ficar relutantes aquando da instituição e gestão do tratamento (31). Vários médicos mantêm uma atitude cética em relação às recomendações devido à sua multiplicidade e origem em diferentes fontes (sociedades científicas nacionais e internacionais, hospitais locais, etc). Acresce que tais recomendações baseiam-se em diferentes tipos de estudos, incluindo estudos observacionais, revisões sistemáticas ou metanálises, opinião de especialistas, não se concentrando apenas em ECCA que representam a melhor evidência científica. Até mesmo os ECCA disponíveis são bastante heterogêneos, variando nos pacientes selecionados, nos limiares de diagnóstico e alvos terapêuticos, nas escolhas farmacológicas e na duração do tratamento (6).

Embora as *guidelines* forneçam recomendações baseadas na evidência para o controlo da HTA e atendam às necessidades clínicas da maioria dos pacientes, essas recomendações não substituem o julgamento clínico que deve considerar e incorporar cuidadosamente as características e as circunstâncias clínicas de cada paciente individual (7).

## 9. Bibliografia

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc GrawHill. 2015. 2958 p.
2. INE. População residente [Internet]. Pordata. 2015. Available from: [www.pordata.pt](http://www.pordata.pt)
3. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: A report of the american college of cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents. *Circulation*. 2011;123(21):2434-506.
4. George HM. Hipertensão Arterial: definição e classificação. *Direção-Geral da Saúde*. 2013;1-6.
5. Direção Geral de Saúde. Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Norma da Direção Geral Saúde [Internet]. 2011;026/2011:1-14. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0262011-de-29092011-atualizada-a-19032013-jpg.aspx>
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
7. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. *Jama* [Internet]. 2014;311(5):507-20. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1791497>  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.284427>
8. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, Ungar A, Rosei EA, Cherubini A, et al. An expert opinion from the european society of hypertension-european union geriatric medicine society working group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension*. 2016;67(5):820-5.
9. Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, Swift C, Sever P, Potter J, et al. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *Bmj* [Internet]. 2012;344(jan04 2):d7541-d7541. Available from: <http://www.bmj.com/content/344/bmj.d7541>  
<http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d7541>
10. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment

- of hypertension in patients 80 years of age or older. (HYVET study). *N Engl J Med* [Internet]. 2008;358(18):1887-98. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0801369><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378519>
11. Sociedade Portuguesa de Hipertensão. Tradução Portuguesa das Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial. *Rev Port Hipertens e Risco Cardiovasc.* 2014;39:1-92.
  12. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2008;26(7):1290-9.
  13. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension.* 2008;51(1):55-61.
  14. Macedo ME de, Lima MJ, Silva AO, Alcântara P, Ramalinho V, Carmona J. Prevalência, conhecimento, tratamento e controlo da hipertensão em Portugal. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2007;26(1):21-39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24571003>
  15. Polonia J, Martins L, Pinto F, Nazare J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal. *J Hypertens* [Internet]. 2014;32(6):1211-21. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004872-900000000-98584><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24675681>
  16. Muller M, Smulders YM, De Leeuw PW, Stehouwer CDA. A critical role for frailty? *Hypertension.* 2014;63(3):433-41.
  17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200m.
  18. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, De Sousa J, Primo J, Leiria E, et al. Prevalência de fibrilhação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos. Estudo FAMA. *Rev Port Cardiol.* 2010;29(3):331-50.
  19. Gomes E, Campos R, Morais R, Fernandes M. Estudo FATA: Prevalência de fibrilhação auricular e terapêutica antitrombótica nos cuidados de saúde primários de um concelho do norte de Portugal. *Acta Med Port.* 2015;28(1):35-43.
  20. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011;22(7):1353-64. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=21719791](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21719791)

21. Cooper-DeHoff RM, Pacanowski MA, Pepine CJ. Cardiovascular Therapies and Associated Glucose Homeostasis. Implications Across the Dysglycemia Continuum. Vol. 53, *Journal of the American College of Cardiology*. 2009.
22. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Vol. 37, *European Heart Journal*. 2016. p. 2315-81.
23. George HM. Avaliação do Risco Cardiovascular. Normas da Direcção Geral da Saúde [Internet]. 2011;1-16. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0052013-de-19032013-jpg.aspx>
24. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: Lifestyle modifications and blood pressure. Vol. 32, *European Heart Journal*. 2011. p. 3081-7.
25. Steffen M, Kuhle C, Hensrud D, Erwin PJ, Murad MH. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012;30(12):2245-54.
26. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. 2016;(August 2011). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/chapter/1-guidance?unlid=659841530201598775>
27. Weber M a, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2014;16(1):14-26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24341872>
28. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):683-9.
29. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, Mitnitski A, Thijs L, Beckett N, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo. *BMC Med* [Internet]. 2015;13:78. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4404571&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
30. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(22):2103-16. Available from:

- <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1511939><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26551272><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4689591>
31. Dregan A, Ravindrarajah R, Hazra N, Hamada S, Jackson SHD, Gulliford MC. Longitudinal Trends in Hypertension Management and Mortality Among Octogenarians: Prospective Cohort Study. *Hypertension*. 2016;68(1):97-105.
  32. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10022):957-67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26724178>
  33. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: Updated systematic review and meta-analysis. Vol. 387, *The Lancet*. 2016. p. 435-43.
  34. Molander L, Lovheim H, Norman T, Nordstrom P, Gustafson Y. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *J AmGeriatrSoc*. 2008;56(1532-5415 (Electronic)):1853-9.
  35. van Bommel T, Gussekloo J, Westendorp RGJ, Blauw GJ. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertens* [Internet]. 2006;24(2):287-92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508574>
  36. Muller M, van der Graaf Y, Visseren FL, Vlek ALM, Mali WPTM, Geerlings MI. Blood pressure, cerebral blood flow, and brain volumes. The SMART-MR study. *J Hypertens* [Internet]. 2010;28(7):1498-505. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20453669>
  37. Euser SM, van Bommel T, Schram MT, Gussekloo J, Hofman A, Westendorp RGJ, et al. The effect of age on the association between blood pressure and cognitive function later in life. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2009;57(7):1232-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453303>
  38. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Fujimoto A, Ueshima K, et al. The optimal target blood pressure for antihypertensive treatment in Japanese elderly patients with high-risk hypertension: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial. *Hypertens Res* [Internet]. 2008;31(8):1595-601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18971535>
  39. Ogliari G, Westendorp RGJ, Muller M, Mari D, Torresani E, Felicetta I, et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75+ Cohort Study: Role of functional and cognitive status. *Age Ageing*. 2015;44(6):932-7.
  40. Benetos A, Labat C, Rossignol P, Fay R, Rolland Y, Valbusa F, et al. Treatment With

- Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2015;175(6):989-95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25685919>
41. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, Tu K, Gomes T, Glazier RH. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med* [Internet]. 2012;172(22):1739-44. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84871375047&partnerID=40&md5=a0d9e46defb076b4a556f11f4872b1fe>
  42. Jatros study group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res*. 2008;31(12):2115-27.
  43. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J*. 2011;32(12):1500-8.
  44. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008;336(7653):1121-3.
  45. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, et al. Combination therapy of hypertension in the elderly: A subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertens Res* [Internet]. 2015;38(1):89-96. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L601155310%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1038/hr.2014.144%5Cnhttp://wa2jp9pc9c.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&issn=13484214&id=doi:10.1038%2Fhr.2014.144&atitle=Combination+therapy+>
  46. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-28.
  47. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *Am J Med*. 2009;122(3):290-300.
  48. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;358(15):1547-59. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0801317>
  49. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical

- reappraisal. *J Hypertens* [Internet]. 2009;27(5):923-34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19381107>
50. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* [Internet]. 2009;338(5):b1665. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454737>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2684577>
  51. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in japanese elderly: The hisayama study. *Hypertension*. 2011;58(1):22-8.
  52. Godin O, Tzourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: The three-city (3C)-dijon magnetic resonance imaging study. *Circulation*. 2011;123(3):266-73.
  53. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: A meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*. 2009;54(5):1084-91.
  54. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2010;152(2):78-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20083826>
  55. Of OJOS, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013;3(1):4-4. Available from: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_CKD-MBD\\_GL\\_KI\\_Suppl\\_113.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_CKD-MBD_GL_KI_Suppl_113.pdf)  
<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/kisup.2012.73>  
<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/kisup.2012.76>
  56. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahl B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9721):1173-81.
  57. Cefalu WT. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes - 2016. *J Clin Appl Res Educ*. 2016;39(1):1-119.
  58. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* [Internet]. 2010;362(17):1575-85. Available from:

<http://content.nejm.org/cgi/reprint/362/17/1575.pdf>

59. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: Subgroup analyses from the ontarget (ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(1):74-83.
60. Stears AJ, Woods SH, Watts MM, Burton TJ, Graggaber J, Mir FA, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2012;59(5):934-42. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2012235318>
61. Ong K-T, Delorme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens* [Internet]. 2011;29(6):1034-42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21519280>
62. Paravastu SC V, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2009;38(1):66-70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359199>