



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO
EM MEDICINA**

ANDRÉ FILIPE PEREIRA APARÍCIO MARTINS

***TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA
HIPERTENSÃO ARTERIAL NO IDOSO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA VERÍSSIMO
DRA. SÓNIA MOREIRA**

FEVEREIRO 2016

RESUMO

A hipertensão arterial é o principal fator de risco modificável para a morbimortalidade por doenças cardiovasculares, a principal causa de morte a nível mundial. Dado o aumento da sua prevalência com a idade, a hipertensão arterial no idoso é uma patologia cada vez mais frequente. A rigidez arterial e a disfunção endotelial são a base fisiopatológica da hipertensão arterial no idoso, não devendo contudo ser descurada a maior incidência de causas secundárias. O tratamento farmacológico da hipertensão arterial no idoso é recomendado tendo em consideração o seu efeito na redução da mortalidade e morbidade cardiovascular. O valor-alvo de tensão arterial recomendado para estes doentes é 150/90 mmHg, pela ausência de benefícios com um controlo tensional mais restrito. Não há evidência que suporte a utilização preferencial de uma classe ou combinação farmacológica, devendo o grande enfoque terapêutico ser a redução tensional e não os agentes utilizados. Doentes com comorbilidades ou pertencentes a populações especiais podem apresentar indicações farmacológicas específicas e valores-alvo diferentes. As reações adversas à terapêutica são mais frequentes no idoso. Assim, os idosos hipertensos devem manter vigilância para identificação precoce de reações adversas e aumentar a adesão terapêutica.

Palavras-chave: Idoso; Hipertensão arterial; Tratamento farmacológico; Anti-hipertensor; Complicações;

ABSTRACT

The arterial hypertension is the main modifiable risk factor for morbimortality of cardiovascular diseases, the main cause of death worldwide. Given the increase of its prevalence with age, the arterial hypertension in the elderly is becoming increasingly frequent. The arterial stiffness and endothelial dysfunction are the pathophysiological basis of the arterial hypertension in the elderly, although it cannot be neglect the higher incidence of secondary causes. The pharmacological treatment of arterial hypertension in the elderly is recommended considering its effects on the reduction of cardiovascular mortality and morbidity. The blood pressure target recommended for these patients is 150/90 mmHg, due to the lack of benefits in a stricter blood pressure control. There is no evidence supporting the preferential utilization of a pharmacological class or combination. The major focus should be on blood pressure reduction and not on the agent used. Patients with comorbidities or from special populations may have specific pharmacological indications and different target values. The therapy's adverse reactions are more frequent in the elderly. Thus, the hypertensive elderly must maintain vigilance to identify early the adverse reactions and increase the therapeutic adherence.

Keywords: Elderly; Arterial hypertension; Pharmacological treatment; Anti-hypertensive; Complications;

INDÍCE

1. Introdução	1
2. Material e Métodos	2
3. Epidemiologia	2
4. Definição, Classificação e Valores-alvo da Hipertensão Arterial no Idoso	3
5. Fisiopatologia e Complicações da Hipertensão Arterial no Idoso	5
6. Avaliação e Diagnóstico da Hipertensão Arterial no Idoso	8
7. Tratamento Farmacológico da Hipertensão Arterial no Idoso	10
7.1. Condicionantes do Tratamento Farmacológico	11
7.2. Benefícios do Tratamento Farmacológico	12
7.3. Classes Farmacológicas e suas Principais Reações Adversas	13
7.4. Princípios Gerais do Tratamento Farmacológico	23
7.5. Combinações de Fármacos Anti-hipertensores	26
7.6. Hipertensão Arterial Complicada	29
7.7. Hipertensão Arterial Resistente	36
7.8. Populações Especiais	39
7.9. Reações Adversas	43
7.10. Adesão à Terapêutica Anti-hipertensora	46
7.11. Seguimento	48
8. Conclusão	49
9. Agradecimentos	50
10. Bibliografia	51

LISTA DE SIGLAS/ABREVIATURAS

ACCF/AHA – *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*

ACCOMPLISH – *Avoiding Cardiovascular Complications in Patients Living with Isolated Systolic Hypertension*

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

ARA – Antagonista dos Recetores da Angiotensina

AVC – Acidente vascular cerebral

BB – Bloqueador β Adrenérgico

BCC – Bloqueador dos Canais de Cálcio

DCV – Doenças cardiovasculares

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

ERC – Ensaio Randomizado Controlado

ESH/ESC – *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*

HTA – Hipertensão arterial

HYVET – *Hypertension in the Very Elderly Trial*

IECA – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

INVEST – *International Verapamil-Trandolapril Study*

JNC7 – *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*

JNC8 – *Eighth Joint National Committee*

MRC – *Medical Research Council*

NICE – *National Institute for Health and Clinical Excellence*

SCOPE – *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*

SHEP – *Systolic Hypertension in the Elderly Program*

Syst-Eur – *Systolic Hypertension in Europe*

TA – Tensão arterial

TAS – Tensão arterial sistólica

TAD – Tensão arterial diastólica

TFG – Taxa de filtração glomerular

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem atualmente a principal causa de mortalidade e a terceira de morbidade a nível mundial [1, 2], sendo desencadeadas por diversos fatores de risco. Entre eles, a hipertensão arterial (HTA) é inequivocamente dos mais importantes, sendo mesmo considerada um fator de risco major para este grupo de patologias. A sua importância etiopatogénica é tal, que um aumento de 10 mmHg na tensão arterial sistólica (TAS) está associado a um aumento de 12% na mortalidade cardiovascular, 8% em eventos cardiovasculares fatais/não fatais e 12% nos acidentes vasculares cerebrais (AVC) [3]. No ano de 2001 a HTA foi responsável por 7,6 milhões de mortes a nível mundial, incluindo 54% dos AVC e 47% das cardiopatias isquémicas [2]. A prevalência da HTA encontra-se aumentada em vários grupos populacionais como os fumadores, obesos, classes sociais desfavorecidas e também nos idosos.

Nas últimas décadas tem-se registado um aumento marcado da esperança média de vida das populações dos países ocidentais, o que juntamente com outros fatores de ordem social têm condicionado um marcado envelhecimento destas sociedades, com uma clara inversão das pirâmides etárias. Este fenómeno é de tal forma acentuado que as estimativas apontam para que na União Europeia mais de 30% da população tenha idade igual ou superior a 65 anos em 2060 [4]. Inexoravelmente, este marcado envelhecimento das populações é indissociável de um aumento da prevalência das DCV e dos seus fatores de risco, onde se inclui a HTA. Em doentes com idade superior a 65 anos, 78% das mulheres e 64% dos homens têm HTA diagnosticada ou não diagnosticada [5].

Desta forma, a HTA em idade geriátrica é cada vez mais uma patologia de relevo, dada a sua relação direta com várias DCV, mas sobretudo devido à possibilidade da sua modificação, através do adequado tratamento e prevenção. Aliás, segundo a Organização Mundial de Saúde a HTA é mesmo a principal causa de mortalidade prevenível nos países

desenvolvidos [6]. Deste modo, é imperativo encarar a HTA no idoso como a chave para a redução da mortalidade por DCV. No entanto, apesar destes dados irrefutáveis, a taxa de controlo da HTA nos idosos é ainda baixa, refletindo a necessidade premente de delinear estratégias adequadas ao tratamento, prevenção e investigação fisiopatológica da HTA no idoso.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica utilizando o PubMed e o ClinicalKey, para artigos publicados entre 2010 e 2016, utilizando os termos MeSH “hypertension” e “elderly”. Adicionalmente foi realizada uma pesquisa na bibliografia referenciada nos artigos identificados.

3. EPIDEMIOLOGIA

A prevalência estimada da HTA na população adulta mundial varia entre 5,2% e 70,7% conforme os países [1]. Em Portugal, segundo o estudo transversal PHYSA, este valor cifra-se nos 42,2% (encontrando-se no intervalo das prevalências dos restantes países europeus: 33-56%) mas este valor eleva-se para os 74,9% se considerarmos apenas os indivíduos com mais de 64 anos [7]. De acordo com o estudo observacional *Framingham Heart Study* até aos 60 anos aproximadamente 60% da população desenvolve HTA e aos 70 anos 65% dos homens e 75% das mulheres têm a doença. Segundo os mesmos autores, 90% dos normotensos aos 65 anos irão desenvolver HTA no futuro [8]. Os idosos registam uma maior taxa de complicações e resistência à terapêutica, uma vez que a gravidade da doença aumenta com a idade [9]. No idoso observa-se também uma alteração do rácio homem/mulher. Assim, contrariamente ao que sucede até aos 65 anos em que a prevalência

da doença é maior no sexo masculino, nos idosos a maior taxa é registada no sexo feminino [7].

4. DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E VALORES-ALVO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NO IDOSO

Segundo o *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC7)*, o diagnóstico de HTA pode ser estabelecido através da demonstração da TAS ≥ 140 mmHg e/ou da tensão arterial diastólica (TAD) ≥ 90 mmHg, em pelo menos 2 ocasiões [10]. Apesar da mesma organização se ter reunido 11 anos depois, em 2014, e de ter proposto algumas alterações no *Eighth Joint National Committee (JNC8)*, não houve lugar a uma redefinição do conceito de HTA [11].

A JNC7 divide os doentes hipertensos em dois estadios, HTA estadio 1 e HTA estadio 2, definidos respetivamente por valores de TAS de 140-159 mmHg e ≥ 160 mmHg ou por valores de TAD de 90-99 mmHg e ≥ 100 mmHg [10]. Os doentes com pré-HTA correspondem aqueles com valores de TAS e TAD compreendidos respetivamente entre 130-139 mmHg e 80-89 mmHg [10]. Este grupo de doentes apresenta um risco duas vezes superior de vir a desenvolver HTA comparativamente aqueles com valores inferiores [12].

Durante muitos anos foram desenvolvidos esforços no sentido de serem encontrados valores para início da terapêutica e valores-alvo específicos para a população geriátrica, uma vez que muitos estudos são baseados em dados observacionais de indivíduos de meia-idade. Em 2014, o JNC8 veio recomendar que para indivíduos com mais de 60 anos, deve ser iniciada terapêutica farmacológica para valores de TAS ≥ 150 mmHg e de TAD ≥ 90 mmHg, tendo como alvo a atingir, valores < 150 mmHg de TAS e 90 mmHg de TAD [11].

No entanto, estes valores-alvo para a população geriátrica nem sempre foram os mais difundidos na literatura. Várias *guidelines* recomendavam o tratamento de forma a ser atingido um valor $< 140/90$ mmHg e $< 130/80$ mmHg para aqueles que apresentavam comorbidades como diabetes mellitus, antecedentes pessoais de DCV e insuficiência renal crónica nos estadios 3 – 5 [10, 13, 14]. Esta mudança de paradigma, com as *guidelines* mais recentes a proporem valores-alvo menos ambiciosos, deve-se ao facto de estudos recentes indicarem que não há benefícios, podendo mesmo até surgir efeitos nefastos, com valores-alvo de TA mais baixos para doentes com alto risco cardiovascular. Vários estudos recentemente demonstraram a presença de uma correlação entre TA e a ocorrência de eventos cardiovasculares, sob a forma de uma curva em “J”, em doentes idosos e doentes com coronariopatias, diabetes mellitus e hipertrofia ventricular esquerda [5]. Esta correlação significa que uma diminuição acentuada da TA, abaixo de um determinado nadir, compromete a perfusão orgânica e pode levar a complicações cardiovasculares, contrariando os benefícios da terapêutica anti-hipertensora [5]. Adicionalmente, uma reanálise das causas de mortalidade gerais e cardiovasculares do *Framingham Heart Study* encontrou valores mais elevados de TAS nos indivíduos idosos comparativamente a indivíduos mais jovens, sem um risco aumentado de eventos cardiovasculares [15].

Se por um lado a definição de valores-alvo de TA levanta algumas questões, a definição de idoso, também não é totalmente consensual entre os autores. Não é possível estabelecer uma definição precisa de “idoso” baseada na idade, uma vez que o envelhecimento é um processo contínuo e progressivo, sujeito à interferência de múltiplas variáveis genéticas, culturais, ambientais, comportamentais e patológicas. Assim, apesar de qualquer definição ser sempre arbitrária e subjetiva, frequentemente define-se um indivíduo idoso como aquele tendo uma idade \geq a 65 anos.

De forma semelhante, os termos “idoso” e “muito idoso”, embora amplamente aplicados na literatura, são igualmente alvo de muita controvérsia, com uma grande disparidade de definições. Em 2011 o *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACCF/AHA) propôs uma estratificação etária dos idosos em *young old* (65 – 74 anos), *older old* (75 – 84 anos) e *oldest old* (\geq 85 anos) [4]. No entanto, a definição mais difundida na literatura considera como “muito idoso” os doentes com idade superior a 80 anos.

5. FISIOPATOLOGIA E COMPLICAÇÕES DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NO IDOSO

Nos países desenvolvidos, tem-se registado um progressivo aumento da TA com o envelhecimento da população, de tal forma que a elevação da TA chegou a ser considerada como parte do normal processo de envelhecimento [16]. No entanto, evidências recentes apontam para que a elevação da TA com o avançar da idade não seja obrigatória. De facto, um pequeno ou mesmo nenhum aumento na TA é registado em populações como os índios Yanomamo e Xingu no Brasil, os quais vivem sem exposição a fatores de risco vasculares [17]. Outros estudos demonstraram que diferenças nos valores de TA entre populações geneticamente similares mas geograficamente separadas são devidas a influências ambientais operadas através dos fatores de risco vasculares [18]. Assim, à exceção de algumas formas raras de HTA de origem monogénica, a HTA primária ou essencial, que corresponde à esmagadora maioria dos casos de hipertensão arterial no idoso, é uma patologia de origem multifatorial, com a contribuição de fatores fisiológicos e ambientais [19, 20].

Os principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento de HTA no idoso incluem, para além dos fatores ambientais, alterações na estrutura e função dos vasos

arteriais, na função renal, no sistema renina-angiotensina-aldosterona e no sistema nervoso simpático.

Durante o envelhecimento ocorrem alterações na parede dos vasos arteriais, nomeadamente um espessamento da íntima-média. Esta alteração é provocada pela fragmentação da elastina na túnica média, calcificação e deposição de colagénio. Por outro lado, o aumento da exposição a mediadores vasoativos, como a norepinefrina e a endotelina 1, condiciona a ocorrência de disfunção endotelial e a diminuição dos níveis de óxido nítrico, impedindo a vasodilatação. Todos estes fatores provocam uma redução da complacência e um aumento da rigidez da parede arterial que é responsável pelo aumento da velocidade da onda de pulso e consequentemente da TAS. Por outro lado, a incapacidade das artérias contraírem durante a diástole, provoca uma redução da TAD, o que provoca uma elevação da pressão de pulso [4].

Com o envelhecimento regista-se uma redução no tamanho e massa renais, associado a alterações histológicas que incluem uma diminuição do número de glomérulos, glomeruloesclerose, atrofia tubular e fibrose da íntima [21]. Estas alterações anatomo-histológicas são responsáveis por uma redução de 20 – 25% na Taxa de Filtração Glomerular (TFG) entre os 30 e os 85 anos de idade [21]. Foi observada uma diminuição dos níveis membranares de sódio/potássio–adenosina trifosfatase, resultando em níveis intracelulares elevados de sódio e consequentemente de cálcio, que leva ao aumento da resistência vascular [22]. Estas alterações levam ao aumento da sensibilidade ao sal que se caracteriza por uma elevação da TA em resposta a um balanço de sal positivo, resultado da redução da excreção de sódio.

As alterações a nível da função renal refletem-se no declínio da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona. As concentrações baixas de renina e aldosterona

devido à nefroesclerose resultam num risco aumentado de hipercaliémia, especialmente se associado a uma redução da TFG.

O aumento da atividade do sistema nervoso simpático durante o envelhecimento é um dos fatores a ter em conta na fisiopatologia da HTA no idoso. De facto, é inegável que a atividade dos nervos simpáticos aumenta com o avançar da idade, o que se correlaciona com a elevação da TA.

Há uma clara evidência de que níveis elevados de consumo de sal provocam uma elevação da TA. Uma dieta cronicamente rica em sódio está associada ao aumento da TA, mais marcado na TAS do que na TAD [23]. Outro fator ambiental a ter em consideração na fisiopatologia da HTA no idoso é o stresse psicossocial. Uma revisão de estudos observacionais demonstrou que o stresse psicossocial crónico, mas não o agudo, pode ser responsável pela elevação da TA [24].

A principal causa de HTA no idoso é a hipertensão essencial, sendo responsável por mais de 90% dos casos [19]. Contudo, com o avançar da idade, algumas das causas secundárias aumentam de incidência pelo que não devem ser negligenciadas na abordagem ao idoso hipertenso. As de maior relevância incluem a utilização de fármacos como anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e glicocorticóides, doença renal crónica, apneia obstrutiva do sono e estenose da artéria renal. Entre outras causas secundárias podemos encontrar o hiperaldosteronismo primário, feocromocitoma, hipertiroidismo, hábitos tabágicos e consumo de álcool e cafeína [19, 25].

A HTA no idoso é frequentemente descrita como um “assassino silencioso”, uma vez que apesar de assintomática, é um fator de risco para o desenvolvimento de várias patologias, que constituem complicações da HTA. Estas acometem vários sistemas orgânicos como o sistema nervoso central (AVC; Demência vascular) e o sistema cardiovascular (Hipertrofia ventricular esquerda; Insuficiência cardíaca; Coronariopatias;

Aneurismas, Dissecções e Oclusões vasculares). A HTA é ainda causa de Doença renal crónica e várias oculopatias (Retinopatia hipertensiva; Oclusão de artéria da retina; Degenerescência macular relacionada com a idade). O adequado tratamento da HTA no idoso é uma arma eficiente para prevenir o aparecimento destas complicações e reduzir a sua incidência [4].

As complicações da HTA no idoso são também responsáveis pela redução da sua qualidade de vida, tendo sido demonstrado que o tratamento anti-hipertensor resulta numa melhoria modesta deste indicador [26]. No entanto, uma excessiva redução da TA é uma das principais causas de sintomas e redução da qualidade de vida [4].

6. AVALIAÇÃO E DIAGNÓSTICO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NO IDOSO

O diagnóstico de HTA no idoso baseia-se na avaliação da TA. Contudo, a TA no idoso apresenta uma maior variabilidade diária, dado que o processo de envelhecimento afeta os mecanismos fisiológicos de regulação da TA [27]. Assim, a avaliação e consecutivamente o diagnóstico de HTA nunca deve ser feita apenas com base numa única medição. Numa primeira abordagem deverá ser efetuada a determinação da TA com o doente nas posições deitado, sentado e em ortostatismo, procedendo-se a uma avaliação nos dois membros superiores [19]. O braço com o valor mais elevado de TA deve ser o utilizado para futuras determinações [4]. Entre 3 a 5 medições devem ser executadas e repetidas em 3 consultas diferentes, calculando-se posteriormente o valor médio das determinações efetuadas [19].

O processo de envelhecimento provoca uma redução na sensibilidade do barorreflexo e no preenchimento ventricular diastólico, que em conjunto tornam os idosos mais vulneráveis à ocorrência de episódios de hipotensão [28]. Estes episódios tendem a ocorrer durante atividades que condicionem uma redução da pré-carga, como a mudança

para a posição em ortostatismo, o período pós-prandial e a toma de fármacos como Vasodilatadores ou Diuréticos [28]. Assim, é fundamental avaliar sempre a TA 1 a 3 minutos após o doente assumir a posição em ortostatismo. A problemática associada aos episódios de hipotensão está relacionada com o risco de quedas, que pode aumentar consideravelmente com a toma de anti-hipertensores. Desta forma, os episódios de hipotensão podem limitar as opções terapêuticas para a HTA no idoso, reduzir a sua qualidade de vida e provocar eventos graves como as quedas.

Tendo em conta a variabilidade diária dos valores de TA nos idosos, é importante efetuar a medição da TA durante diferentes atividades e a várias horas do dia no ambulatório. Este desiderato pode ser atingido através da monitorização da TA no ambulatório (MAPA) ou através de registo diários, elaborados pelo próprio doente, utilizando medidores automáticos da TA no domicílio. Ambas as formas de avaliação da TA fora do ambiente médico fornecem dados clínicos importantes que permitem adequar a terapêutica anti-hipertensora. O registo de elevações da TA em alturas específicas do dia pode merecer a instituição de terapêuticas em momentos particulares do dia, assim como a ocorrência de episódios de hipotensão pode sugerir a redução ou mesmo a descontinuação da terapêutica. As *guidelines* de 2011 do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) recomendam que o diagnóstico de HTA seja feito, se possível, com recurso à monitorização da TA no ambulatório (MAPA) em todos os doentes com valores de TA elevados em ambiente médico [29].

Apesar do diagnóstico da HTA no idoso se basear na avaliação da TA, a história clínica e os exames complementares de diagnóstico também devem ser utilizados na avaliação destes doentes. Contudo, há poucas recomendações na literatura baseadas em evidência, pelo que muitos destes dados provêm de opiniões de peritos. Os dados obtidos através destes meios vão focar-se na identificação de complicações da HTA, fatores de

risco cardiovascular e causas secundárias de HTA, todos eles mais comuns na população idosa [25].

Algumas *guidelines* advogam a utilização de “testes laboratoriais de rotina” na avaliação dos doentes hipertensos, apesar da ausência de adequada evidência que suporte a sua realização [4, 20]. Perante a suspeição de causas secundárias, complicações ou um desadequado controlo tensional, podem ser realizados outros exames complementares de diagnóstico [4]. Por fim, deverá ser realizada uma avaliação do risco cardiovascular global com base nos dados clínicos recolhidos.

7. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NO IDOSO

Os principais objetivos da redução da TA nos idosos incluem a redução da mortalidade e da morbilidade associada a eventos cardiovasculares e à doença renal crónica. Todos estes objetivos podem ser conseguidos através da terapêutica não-farmacológica e farmacológica. O consenso na utilização destes dois tipos de terapêutica é transmitido pelas várias *guidelines*, publicadas por diferentes entidades, que recomendam o tratamento da HTA no idoso com uma combinação de fármacos e de alterações no estilo de vida. Apesar de muitas vezes ser negligenciada como uma forma de tratamento na população idosa, a terapêutica não-farmacológica mostrou em vários estudos beneficiar todos os idosos hipertensos, inclusivamente reduzindo o número de fármacos utilizados no seu tratamento [4]. Contudo, os agentes terapêuticos com maior capacidade para alterar a história natural da doença são os fármacos, ainda que muitas vezes coadjuvados pelas alterações no estilo de vida.

7.1. CONDICIONANTES DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento da HTA no idoso está associado a uma série de condicionantes que o diferenciam do adulto não-idoso. Entre eles destacam-se a baixa adesão à terapêutica, um achado frequente na população geriátrica devido à polimedicação, e a taxa mais elevada de efeitos adversos registada nestes indivíduos. Outro fator a ter em consideração é a utilização simultânea de fármacos com efeitos hipertensores, como é o caso dos AINE, que aumentam a TA através da inibição da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras [30]. Outras classes farmacológicas que podem também condicionar um efeito hipertensor incluem os corticosteróides, antidepressivos, descongestionantes nasais e triptanos [31]. Estas condicionantes tornam a prescrição mais difícil e complexa, levando muitas vezes à terapêutica subótima ou mesmo à sua falência, situações comuns no idoso hipertenso. Por último, a redução excessiva da TA condiciona efeitos adversos como a deterioração do estado mental do doente, com confusão e sonolência, que pode levar a uma morbilidade adicional.

Nos indivíduos idosos, ocorrem alterações na fisiologia do organismo que, apesar de integrarem o normal processo de envelhecimento, levam a alterações na farmacodinâmica e farmacocinética que se devem refletir na terapêutica farmacológica. A redução da massa magra e da proporção de água corporal no idoso condicionam alterações na distribuição dos agentes anti-hipertensores, apesar da absorção oral dos fármacos não ser influenciada pelo processo de envelhecimento [5]. Da mesma forma, as modificações geriátricas na fisiologia renal e hepática influenciam o tempo de semi-vida e o processo de excreção dos fármacos [5]. Uma vez que muitos efeitos adversos dos agentes anti-hipertensores são dose-dependentes, as concentrações farmacológicas mais elevadas registadas nos idosos são responsáveis pela maior incidência de efeitos adversos nesta população [32]. Semelhantemente as alterações na capacidade de resposta de alguns

órgãos-alvo podem limitar a utilização de algumas classes farmacológicas, como por exemplo os Vasodilatadores nas situações de diminuição da sensibilidade dos barorreceptores [5].

Todas estas modificações, decorrentes do processo de envelhecimento, se por um lado são fatores dificultadores da instituição, manutenção e sucesso da terapêutica farmacológica anti-hipertensora no idoso, por outro têm constituído um estímulo para novos estudos com vista à melhor adaptação da terapêutica a este grupo populacional.

7.2. BENEFÍCIOS DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Apesar das dificuldades adicionais que há a ter em consideração na terapêutica da HTA no idoso, vários estudos têm indicado a extrema importância e relevância deste tratamento para a preservação da saúde e qualidade de vida, bem como o impacto sobre as taxas de mortalidade e morbilidade. De facto, quanto mais elevada for a TA no indivíduo idoso, maior é a mortalidade e morbilidade cardiovascular. Embora este dado se verifique quer para a TAS, quer para a TAD, a primeira constitui um fator de risco mais forte.

Numerosos ensaios randomizados controlados (ERC) têm demonstrado que a terapêutica anti-hipertensora na população geriátrica diminui a incidência de eventos coronários, insuficiência cardíaca, AVC, insuficiência renal e demência [19, 33]. Entre eles encontram-se por exemplo os estudos *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP), *Medical Research Council* (MRC) e o *Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur) que demonstrou reduções na mortalidade (12-25%), incidência de AVC (35%) e enfarte agudo do miocárdio (EAM) (25%), assim como na doença renal crónica e na insuficiência cardíaca, com a terapêutica farmacológica anti-hipertensora. Se colocarmos a mesma questão em termos do “número de doentes necessários para tratar”, o estudo afirma que

seria necessário tratar 9 doentes do grupo de alto risco e 81 do grupo de baixo risco para prevenir uma morte [19].

Se por um lado há um grande número de ensaios clínicos que estudam o efeito dos fármacos anti-hipertensores em doentes de alto risco cardiovascular, por outro, existe uma grande falta de estudos que avaliem a mesma associação de benefício para doentes de baixo e médio risco cardiovascular. Este facto constitui assim, uma limitação nas recomendações terapêuticas para os idosos hipertensos, levando a que muitas vezes se adie a intervenção terapêutica até o doente se encontrar em risco cardiovascular elevado, condicionando o aparecimento de lesões vasculares ou mesmo de doenças que são apenas parcialmente reversíveis. Desta maneira, um tratamento mais precoce poderia preservar as propriedades vasculares, reduzir a incidência de lesões orgânicas subclínicas e conseqüentemente o risco cardiovascular dos doentes [34]. Para consolidar esta atitude necessitamos de mais estudos sobre terapêutica anti-hipertensora em doentes com pré-hipertensão.

Por fim, se dificilmente se podem questionar os benefícios da terapêutica anti-hipertensora no idoso, devemos ter sempre em conta que uma terapêutica excessiva pode trazer efeitos indesejados em termos de morbilidade e mortalidade. Assim, os benefícios da terapêutica farmacológica da HTA no idoso não devem ser encarados como um dogma, mas sim como estando assentes numa dicotomia benefício-risco, que os valores-alvo de TA ajudam a balançar.

7.3. CLASSES FARMACOLÓGICAS E SUAS PRINCIPAIS REAÇÕES ADVERSAS

Para o tratamento da HTA no idoso podem ser utilizados vários tipos de fármacos da classe dos anti-hipertensores, que podem ser classificados face ao seu principal

mecanismo de ação em: Diuréticos, Bloqueadores β Adrenérgicos (BB), Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC), Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA), Antagonistas dos Recetores da Angiotensina (ARA), Inibidores Diretos da Renina, Bloqueadores α Adrenérgicos, Simpaticolíticos de Ação Central e Vasodilatadores Não-específicos.

Diuréticos

Os Diuréticos podem ser subdivididos em Tiazidas, Diuréticos Pouparadores de Potássio e Diuréticos de Ansa.

O mecanismo de ação das Tiazidas baseia-se na inibição da reabsorção de iões sódio e cloro a partir dos túbulos renais. Ao produzirem esta alteração iónica, diminuem o volume intravascular, a resistência vascular periférica e consecutivamente provocam uma redução da TA [31].

As Tiazidas são o subgrupo preferido de diuréticos para o tratamento da HTA, uma vez que são os mais estudados e de menor custo [28], tendo os estudos revelado a sua eficácia na redução da mortalidade cardiovascular em idosos hipertensos [5]. Em adição, as tiazidas apresentam uma menor taxa de reações adversas e na sua posologia necessitam apenas de uma toma diária, ambos fatores de extrema relevância para o tratamento de doentes idosos. Apresentam uma boa sinergia com outras classes de anti-hipertensores e no seu mecanismo de ação reduzem preferencialmente a TAS comparativamente à TAD, o que é igualmente de valorizar na população geriátrica [19].

Dentro deste tipo de diuréticos destacam-se dois agentes: a Hidroclorotiazida e a Clorotalidona. A Clorotalidona é mais potente e efetiva que a Hidroclorotiazida na prevenção da morbidade e mortalidade cardiovascular, mas por outro lado parece mais suscetível à ocorrência de hipocaliémia. No entanto, em estudos retrospectivos não foram

encontradas diferenças estatisticamente significativas nos resultados terapêuticos entre estes dois fármacos [5].

Apesar das Tiazidas serem uma alternativa de primeira linha no tratamento da HTA no idoso, à semelhança das outras classes farmacológicas, não estão isentas de reações adversas. De tal forma, que segundo estudos observacionais efetuados, os Diuréticos Tiazídicos encontram-se entre os 5 principais grupos de fármacos que causam hospitalizações por reações adversas no idoso [5]. Da mesma maneira, após 1 ano de *follow-up* apenas 39% dos doentes mantêm a prescrição efetuada pelo médico [5]. Entre as reações adversas mais frequentes provocadas pelas Tiazidas encontram-se a hiperuricemia, hipocaliemia, hipomagnesemia, hipertrigliceridemia, intolerância à glucose, frequência e incontinência urinária e dislipidemia [28, 31]. Muitos destes efeitos adversos são de especial relevância na população geriátrica, dado que os idosos apresentam várias comorbilidades e alterações fisiológicas relativas ao envelhecimento que podem facilmente ser agudizadas por estas reações adversas. Assim, é importante manter uma vigilância clínica e analítica apertada, nomeadamente para controlar os níveis de potássio sérico e a função renal de forma a reduzir o potencial de arritmias e morte súbita cardíaca. As Tiazidas não devem ser utilizadas em doentes com creatinina > 2 mg/dL ou com *clearance* da creatinina inferior a 30-40 mL/min [19], uma vez que podem diminuir o fluxo sanguíneo renal. De igual forma é necessário ter precaução no seu manuseamento em doentes com gota e diabetes mellitus, por potenciarem a hiperuricemia e intolerância à glucose. Há igualmente a ter em consideração que os idosos apresentam um maior risco de ocorrência de hipovolémia e de hipotensão ortostática, que pode ser agravado com a toma de Tiazidas. Por fim, em combinação com BB e AINE, há um risco significativamente maior de descontrolo glicémico e hipercaliemia respetivamente [5].

Os Diuréticos Pouparadores de Potássio, onde se destacam os Antagonistas da Aldosterona como a Espironolactona e a Eplerenona, devem ser utilizados apenas em combinação com outros agentes terapêuticos. Estes fármacos atuam através da inibição da ação metabólica da aldosterona, impedindo a reabsorção de sódio e água (que levaria a um aumento da volémia e da pré-carga) e do seu efeito de vasoconstrição arterial. Assim, condicionam uma diminuição da TA, através da alteração de mecanismos importantes na fisiopatologia da HTA no idoso. Como os Diuréticos da classe das Tiazidas, os Antagonistas da Aldosterona, baixam preferencialmente a TAS, comparativamente à TAD, um fator relevante tendo em conta a prevalência da HTA Sistólica Isolada na população geriátrica. São úteis em doentes hipertensos com insuficiência cardíaca ou hiperaldosteronismo primário. Ginecomastia e disfunção sexual são reações adversas limitantes nos doentes do sexo masculino, em maior associação com a Espironolactona [4]. A utilidade dos Antagonistas da Aldosterona como agentes de primeira linha no tratamento da HTA no idoso aguarda estudos de validação.

Os Diuréticos de Ansa, como a Furosemida, também estão indicados nos casos de HTA, principalmente quando associados a insuficiência cardíaca e doença renal crónica. Podem ser responsáveis por efeitos adversos como a intolerância à glucose, cefaleias, febre, anemia e distúrbios eletrolíticos [4].

Bloqueadores β Adrenérgicos

O mecanismo de redução da TA por parte dos BB é baseado numa redução do débito cardíaco, da inibição da libertação da renina, da produção de angiotensina II e do bloqueio dos adrenorreceptores pré-sinácticos que diminuem a atividade vasomotora central [5].

Apesar da sua inegável eficácia na redução da TA, algumas meta-análises efetuadas não demonstraram evidência que suporte a utilização de BB para terapêutica de primeira linha da HTA no idoso na ausência de outra indicação específica [35]. Os BB mostram apenas uma redução modesta nos eventos cardiovasculares e uma ausência de efeito significativo na mortalidade [36]. Este facto pode ser explicado se tivermos em consideração que a hiperatividade do sistema nervoso simpático e as catecolaminas tem um papel importante na fisiopatologia da HTA no adulto jovem mas não no idoso.

Desta forma, os BB estão indicados no tratamento da HTA complicada, como nos casos de doença coronária (angina de peito ou EAM prévio), insuficiência cardíaca e arritmias, especialmente em combinação com outros agentes anti-hipertensores como os diuréticos [4, 5].

Sendo os BB um grupo farmacológico heterogéneo, com diferenças entre os vários fármacos, alguns apresentam maior utilidade e indicação para o tratamento da HTA no idoso. Os novos BB, como o Carvedilol, Nebivolol e Bisoprolol, apresentam melhores resultados em termos de morbi-mortalidade e de perfil de segurança comparativamente aos outros subtipos de BB [5].

De uma forma geral, a tolerabilidade dos doentes idosos aos BB é reduzida, uma vez que são frequentemente causa de reações adversas. Tonturas, letargia, insónias, alucinações visuais, depressão, disfunção sexual, dislipidémia e alterações da glicémia, são efeitos adversos frequentes que afetam a qualidade vida da população em geral e em particular nos doentes idosos [4, 5]. Contudo, o Nebivolol produz menos depressão, disfunção sexual, hiperlipidémia e hiperglicémia comparativamente a outros BB [37].

Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Os BCC bloqueiam o influxo de íons cálcio para as células musculares lisas dos vasos sanguíneos arteriais periféricos e das coronárias. Esta diminuição dos níveis de cálcio citosólico inibe a contração das paredes arteriais, levando a uma diminuição do tônus vascular e conseqüentemente da resistência vascular periférica e da TA. Os BCC também influenciam a função do nódulo sinusal, a condução auriculoventricular e a circulação coronária. Esta classe de fármacos pode ser subdividida nas Fenilalquilaminas (exemplo: Verapamil), Benzotiazepinas (exemplo: Diltiazem) e Dihidropiridinas (exemplo: Nifedipina, Amlodipina e Nitrendipina).

Apesar das três subclasses dos BCC terem revelado eficácia na redução da TA nos idosos hipertensos, são os de longa duração de ação - Dihidropiridinas – os mais estudados e recomendados para o tratamento da HTA nesta faixa etária. Vários estudos têm demonstrado a eficácia dos BCC no tratamento da HTA em idade geriátrica, como o Syst-Eur que revelou uma redução significativa no risco de AVC com a toma de Nitrendipina [38].

Os BCC são um dos tipos de fármacos anti-hipertensores mais adequados para o tratamento da HTA no idoso, dado o seu mecanismo de ação. Por um lado, a fisiopatologia da HTA no idoso é dominada pelo aumento da rigidez da parede arterial, atenuada diretamente pelo mecanismo de ação destes fármacos. Por outro, tendo em consideração as suas múltiplas aplicações terapêuticas, nomeadamente na angina de peito e nas arritmias supraventriculares, estes fármacos têm particular utilidade no tratamento da HTA complicada por estas patologias, comuns em muitos idosos hipertensos [4]. Contudo, a sua aplicação no idoso deve estar sujeita a alguns cuidados adicionais. Assim, tendo em conta a diminuição da *clearance* da creatinina e o aumento das suas concentrações plasmáticas em indivíduos idosos, neste grupo populacional devem ser utilizadas doses menores de BCC

[19]. Nos doentes com disfunção ventricular esquerda, os fármacos de curta duração de ação devem ser evitados devido a um maior risco de eventos cardiovasculares, provocados por quedas abruptas na TA que podem precipitar episódios de isquémia miocárdica [28].

De uma forma geral os BCC são fármacos bem tolerados pelos idosos. A maioria das reações adversas é devida ao efeito de vasodilatação arterial, incluindo edema dos membros inferiores, cefaleias e hipotensão postural [31]. Os fármacos não-dihidropiridinas podem precipitar bloqueios cardíacos em doentes com alterações da condução cardíaca [31]. Outros efeitos adversos imputados aos BCC incluem a hiperplasia gengival, obstipação e o agravamento do refluxo gastroesofágico devido ao relaxamento do esfíncter esofágico inferior [19].

Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

O mecanismo de ação dos IECA baseia-se no bloqueio da conversão da angiotensina I em angiotensina II. Dado que esta última substância tem uma atividade vasoconstritora, ao diminuírem os seus níveis circulantes ocorre uma diminuição na resistência vascular periférica, com a conseqüente diminuição da TA. A atividade dos IECA tem a particularidade de não possuir repercussão sobre a frequência cardíaca e o débito cardíaco.

Como com o processo de envelhecimento os níveis de angiotensina são menores, teoricamente os IECA não deveriam ser tão eficazes como outros fármacos anti-hipertensores nesta faixa etária. No entanto, vários ensaios clínicos demonstraram que este grupo de anti-hipertensores reduz eficazmente a TA nos idosos, estando associado a menores níveis de morbidade e mortalidade [35]. Por exemplo, o ERC *Heart Outcomes Prevention and Evaluation* (HOPE), revelou que a utilização de Ramipril reduz em 32% os

AVC, 26% a mortalidade cardiovascular, 23% a insuficiência cardíaca e 16% a mortalidade geral [39].

Estes agentes anti-hipertensores apresentam um bom perfil de segurança, com ausência de reações adversas significativas, sendo as mais frequentes a hipotensão, tosse seca, angioedema e exantemas [4]. A insuficiência renal aguda pode desenvolver-se em doentes com estenose bilateral da artéria renal significativa [5]. A hipercaliémia pode ocorrer na insuficiência renal ou pela associação de IECA com AINE ou Diuréticos Pouparadores de Potássio. Assim, para evitar estas reações adversas deve ser efetuada uma monitorização regular da função renal e dos eletrólitos, associada a uma redução do potássio dietético e à evicção de fármacos como os AINE e Diuréticos Pouparadores de Potássio.

Antagonistas dos Recetores da Angiotensina

Os ARA bloqueiam o recetor AT1 que medeia todas as alterações fisiológicas provocadas pela angiotensina II, condicionando uma diminuição da resistência vascular periférica e consecutivamente da TA.

De uma forma geral, os ARA são tão efetivos como outros agentes anti-hipertensores no tratamento da HTA do idoso [4]. No estudo *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly* (SCOPE), um ERC, houve uma redução na incidência de AVC não fatais em 28% e uma tendência para a redução nos AVC fatais, nos doentes com idades entre os 70 e os 89 anos, através da utilização do Candesartan.

Os ARA são agentes farmacológicos muito bem tolerados, com uma escassa incidência de efeitos adversos. Não estão associados com tosse e a ocorrência de angioedema é considerada rara. Os ARA não são habitualmente utilizados numa primeira

abordagem terapêutica da HTA não complicada no idoso, sendo aplicados como alternativa aos IECA em caso de ocorrência de reações adversas [5].

Inibidores Diretos da Renina

No grupo dos Inibidores Diretos da Renina encontra-se unicamente o Aliscireno. Este fármaco atua bloqueando a atividade catalítica específica da renina, ao ligar-se ao seu centro ativo, impedindo a ação hipertensora do eixo renina-angiotensina-aldosterona. O Aliscireno parece ser tão efetivo como os IECA e ARA no tratamento da HTA [40]. O estudo *Aliskiren for Geriatric Lowering of Systolic Hypertension (AGELESS)*, um ERC, afirma que o Aliscireno é mais eficaz e mais bem tolerado que o Ramipril em doentes idosos com HTA sistólica isolada [41]. Ou seja, este fármaco demonstrou uma boa eficácia e tolerabilidade nos doentes desta faixa etária. A principal reação adversa a este fármaco é uma diarreia suave que habitualmente não leva à descontinuação da terapêutica prescrita [5]. No entanto, apesar de todos estes dados positivos, a substituição de IECA e ARA pelo Aliscireno não é recomendado pelas *guidelines* JNC8 e *European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology (ESH/ESC)* - 2013 dado não haver estudos que demonstrem benefícios cardiovasculares ou renais com a sua utilização [11, 20].

Outras Classes de Anti-hipertensores

Os Bloqueadores α Adrenérgicos, os Simpaticolíticos de Ação Central e os Vasodilatadores Não-específicos constituem alternativas para o tratamento da HTA no idoso, embora não devam ser encarados como fármacos de primeira linha pelo elevado risco de reações adversas que apresentam.

Os Bloqueadores α , como a Doxazosina, atuam através da redução da resistência vascular periférica por bloqueio do efeito vasoconstritivo dos recetores α adrenérgicos, o

que condiciona uma redução da TA. O estudo *Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial* (ALLHAT), um ERC, demonstrou um aumento de 25% na incidência de eventos cardiovasculares com a toma de Doxazosina comparativamente com a toma de Clorotalidona, fundamentada por um aumento de 204% na ocorrência de insuficiência cardíaca e de 19% na ocorrência de AVC [42]. Por outro lado, os Bloqueadores α originam reações adversas frequentes como hipotensão ortostática e síncope, pelo que o seu uso é desencorajado para o tratamento dos idosos hipertensos. Contudo, dada a sua aplicabilidade para o tratamento da hipertrofia benigna da próstata, uma patologia frequente nos homens idosos, os Bloqueadores α devem ser considerados como uma terapêutica adicional para o tratamento da HTA nestes idosos [19].

Os Simpaticolíticos Centrais, como a α -metildopa e a Clonidina são um grupo farmacológico que apesar de eficaz na redução da TA, não são agentes de primeira linha no tratamento da HTA no idoso dada a grande frequência de efeitos adversos. Estes fármacos causam frequentemente xerostomia, sedação, depressão, confusão e bradicardia. Outro fator negativo associado aos Simpaticolíticos Centrais é o facto da sua descontinuação abrupta levar à elevação da frequência cardíaca e da TA, o que em indivíduos idosos pode condicionar episódios de isquémia miocárdica e insuficiência cardíaca [4]. A sua única vantagem reside na existência de uma formulação de aplicação cutânea útil em idosos com baixa adesão à terapêutica oral [28].

Os Vasodilatadores Não-específicos, como a Hidralazina e o Minoxidil, têm uma restrita aplicabilidade para o tratamento da HTA no idoso, dado a elevada prevalência de efeitos adversos. A Hidralazina causa taquicardia e o Minoxidil acumulação de fluidos e arritmias auriculares. Desta forma, o seu lugar na terapêutica de idosos hipertensos fica limitado a combinações farmacológicas, como agentes de quarta linha.

7.4. PRINCÍPIOS GERAIS DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A terapêutica farmacológica anti-hipertensora está sujeita a vários princípios gerais, devendo o tratamento proposto ao doente ser baseado em evidência e não o resultado de uma escolha meramente ao acaso. Apesar da existência destes princípios gerais deveremos ter em consideração que o tratamento da HTA no idoso deve ser em todas as ocasiões um tratamento individualizado [10].

Segundo as *guidelines* da ACCF/AHA de 2011, a terapêutica da HTA no idoso deve começar, na maioria dos casos, com um único fármaco [4]. A única exceção a esta monoterapia inicial será no caso de um doente com um valor de TA inicial 20/10 mmHg acima do valor-alvo recomendado [4]. Este fármaco deve ser iniciado na dose mais baixa possível, sendo progressivamente elevada, até se obter um controlo tensional adequado. Se a resposta é inadequada mesmo depois de ser atingida a dose máxima possível ou tolerada pelo doente, um segundo fármaco de outra classe farmacológica deverá ser adicionado ao esquema terapêutico do doente. Caso, mesmo com a prescrição de uma terapêutica dupla, não seja obtido o controlo tensional desejado deverá ser progressivamente elevada a dose do segundo fármaco utilizado. Só perante a dose máxima (possível ou recomendada) desse fármaco é que poderemos adicionar ao plano terapêutico do doente um terceiro fármaco, necessariamente de uma classe diferente das duas anteriores [4]. Contudo, as *guidelines* da ESH/ESC de 2007 referem que independentemente do fármaco utilizado, apenas um número reduzido de doentes atingirá o controlo tensional sob monoterapia, requerendo a maioria uma combinação [14]. Assim, nos doentes de alto risco e naqueles que apresentem um valor basal de TA marcadamente elevado, deve ser considerada a possibilidade de iniciar a terapêutica de imediato com recurso a uma combinação [14].

No entanto, antes de se proceder à inclusão de um novo fármaco no esquema terapêutico devem ser avaliados todos os fatores que possivelmente estejam a impedir uma

adequada ação terapêutica do agente em questão. Entre os vários fatores que podem interferir com a atividade do fármaco incluem-se a não adesão do doente, as interações farmacológicas, causas de hipertensão secundária ou a pseudoresistência aos fármacos anti-hipertensores. A pseudoresistência aos fármacos anti-hipertensores pode ser definida como uma resposta inadequada à terapêutica anti-hipertensora, com os valores de TA avaliados no gabinete médico a serem falsamente elevados quando comparados com aqueles medidos no ambulatório [4]. As principais causas de pseudoresistência são uma inadequada avaliação da TA, a utilização de doses ou fármacos inapropriados ou o “efeito da bata branca” [25].

Perante uma resposta tensional inadequada, em alternativa à adição de um novo fármaco ao esquema terapêutico, poder-se-á optar pela sua substituição por um outro pertencente a uma classe farmacológica diferente. O motivo que levará à substituição de classe farmacológica será a presença de reações adversas substanciais que impeçam a continuação da terapêutica com aquele fármaco ou outros da mesmo grupo.

Tendo em consideração que o início da terapêutica farmacológica deve ser baseado na monoterapia, a questão que logicamente se coloca de seguida é qual o agente farmacológico mais indicado. Não parece haver um fármaco ou uma classe farmacológica mais indicada para o tratamento da HTA no idoso. Uma meta-análise envolvendo 464.000 doentes, demonstrou que todas as classes de anti-hipertensores apresentam efeitos similares na redução de coronariopatias e AVC para uma determinada redução da TA [43]. Uma meta-análise recente concluiu de igual forma, que uma redução tensional similar resulta numa equivalente redução de risco para todos os anti-hipertensores de diferentes classes [44]. Estamos assim perante a evidência de que o grande fundamento da terapêutica farmacológica anti-hipertensora no idoso se baseia principalmente no grau de redução tensional, e não no agente farmacológico em específico. Assim, podemos concluir que as

diferenças de eficácia entre os vários tipos de fármacos são marginais e não há evidência que suporte de uma forma clara e perentória a utilização de uma classe em detrimento de outra para o início da terapêutica anti-hipertensora no idoso.

A maioria das *guidelines* recomenda que o início da terapêutica se deverá fazer com fármacos pertencentes a um dos seguintes grupos: BB, BCC, Diuréticos do grupo das Tiazidas, IECA ou ARA. Neste grupo incluem-se as recomendações da ESH/ESC-2013 [20], JNC8 [11] e ACCF/AHA-2011 [4]. Contudo, alguns autores não recomendam a utilização de BB como fármacos de primeira linha na ausência de indicações específicas, como nas coronariopatias, em doentes acima dos 50 anos de idade [13]. A decisão da restrição à utilização dos BB é baseada na baixa eficácia na redução da TA, particularmente da TAS central, na reversão de danos orgânicos subclínicos e no maior risco de desenvolvimento de diabetes mellitus e outras alterações da síndrome metabólica [45]. As *guidelines* NICE consideram mesmo os BB como agentes de quinta linha, sendo reservados para doentes que falharam o controlo tensional com uma combinação quádrupla de fármacos [29]. Os mesmos autores recomendam que dentro da classe dos Diuréticos Tiazídicos devem ser privilegiados os mais potentes e com maior tempo de semi-vida como a Clorotalidona e a Indapamida. [29] As *guidelines* da *American Society of Hypertension/International Society of Hypertension* (ASH/ISH) afirmam que os BCC e as Tiazidas são as classes de eleição para o tratamento de doentes não-negros com idade superior a 60 anos [46]. As *guidelines* canadianas, apesar de não incluírem uma categoria específica para os doentes idosos, referem que os doentes com HTA sistólica isolada devem ser tratados com recurso a BCC, Tiazidas e ARA [47].

Em suma, podemos concluir que apesar de algum grau de divergência entre as principais *guidelines*, a maioria acaba por recomendar a utilização de BCC e das Tiazidas para o tratamento inicial e de manutenção da HTA no idoso. A ACCF/AHA-2011 refere

que a terapêutica deve ser feita inicialmente com um Diurético e caso este não seja a primeira opção deverá ser utilizado em segundo lugar em caso de necessidade [4]. Assim sendo, o agente inicial para o tratamento da HTA não complicada no estadio 1, será um Diurético do grupo das Tiazidas em baixa dose. Contudo, apesar destas recomendações, a escolha de um fármaco para cada doente deverá ser individualizada, baseada em variáveis como as suas comorbilidades, as reações adversas e a tolerabilidade do doente face a estas, a posologia do fármaco e o seu custo.

7.5. COMBINAÇÕES DE FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSORES

A maioria dos idosos hipertensos vão requerer dois ou mais agentes farmacológicos para atingir um adequado controlo tensional [10]. Isto deve-se ao facto da HTA grave, resistente à monoterapia, ser comum na população geriátrica, necessitando para uma adequada terapêutica da combinação de fármacos [48].

A combinação de anti-hipertensores tem um grupo de vantagens que são adequadas para enfrentar os desafios lançados pela terapêutica da HTA no idoso. As principais vantagens desta opção terapêutica incluem: uma maior eficácia terapêutica, menos reações adversas e uma potencial proteção adicional de órgãos-alvo.

A maior eficácia terapêutica constitui sem dúvida o maior benefício e motivação para a utilização de uma terapêutica combinada no idoso hipertenso. Esta maior eficácia terapêutica será resultado simultaneamente de efeitos sinérgicos e aditivos dos grupos farmacológicos envolvidos. Embora este argumento ainda não tenha sido estudado exaustivamente, o aumento do potencial terapêutico resulta de efeitos farmacocinéticos recíprocos entre os fármacos. Contudo, menos frequentemente poderão ocorrer interações farmacológicas que enfraquecem a eficácia terapêutica da combinação.

A menor incidência de reações adversas resulta da utilização de doses menores de cada um dos fármacos, em comparação com as doses maiores que seriam necessárias no caso da sua administração em monoterapia [49]. As interações farmacológicas acima referidas que diminuem a eficácia terapêutica podem também ser responsáveis por uma taxa inferior de reações adversas.

Por fim, a última vantagem das combinações de fármacos reside numa potencial proteção adicional de órgãos-alvo. Se tivermos em consideração na escolha dos fármacos da combinação, a sua maior adequação para determinadas comorbilidades cardiovasculares e renais do doente, poderemos aumentar os benefícios em geral da terapêutica anti-hipertensora.

A utilização de terapêuticas baseadas na combinação de fármacos anti-hipertensores está estipulada em diferentes *guidelines* como as da ESH/ESC-2013 e ACCF/AHA-2011 [4, 20]. A maioria das recomendações aconselha a utilização de Diuréticos como agentes de primeira linha para integração de regimes de combinação, sendo sugeridas combinações de uma Tiazida com um IECA, um ARA ou um BCC [19]. Contudo, por exemplo o ERC *Avoiding Cardiovascular Complications in Patients Living with Isolated Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) indica que a combinação IECA + BCC (Benazepril + Amlodipina), apresenta melhores resultados terapêuticos que a combinação IECA + Diurético (Benazepril + Hidroclorotiazida) [50]. No entanto, este estudo foi muito criticado pela baixa dose de Hidroclorotiazida utilizada no braço IECA + Diurético [50]. Um achado interessante deste estudo é o facto de não terem sido registadas grandes variações tensionais entre os dois braços do ensaio, o que leva a crer que deva existir um outro fator responsável pela redução na incidência de eventos clínicos que não a redução tensional [4].

Todas as combinações de classes anti-hipertensoras foram testadas em pelo menos um ensaio clínico, comparando um braço ativo com um braço placebo, à exceção da associação ARA + BCC [20]. Assim, a partir desses estudos, podemos concluir que todas as combinações têm eficácia face a uma situação de não-tratamento. No entanto, é importante ter informação comparativa entre as várias combinações de fármacos. Nesse sentido, vários ensaios compararam múltiplas associações entre si, sem terem encontrado de uma forma geral diferenças major nos *outcomes* alcançados entre elas [20]. Segundo as *guidelines* da ESH/ESC-2013 são consideradas combinações preferenciais aquelas compostas por: uma Tiazida e um IECA, um ARA ou um BCC; entre um IECA e um BCC; entre um ARA e um BCC [20].

Contudo, existem combinações de fármacos que estão contraindicadas ou que não devem ser utilizadas nos indivíduos idosos. Em primeiro lugar, com os dados dos estudos efetuados, e até que surjam informações em contrário, combinações de fármacos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona devem ser evitadas nos idosos [31]. O ERC *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) demonstrou que a combinação entre um IECA e um ARA é acompanhada de um aumento do número de casos de doença renal em estadio terminal [51]. O estudo *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* (ALTITUDE), um ERC, para além de confirmar os resultados do estudo anterior, revelou também que a combinação do Aliscireno com um IECA ou ARA está igualmente associado a risco aumentado de doença renal em estadio terminal [52]. Não há igualmente estudos que mostrem um claro benefício, em termos de sobrevivência ou de progressão da doença renal crónica, em idosos tratados com uma combinação de um Antagonista da Aldosterona com um IECA ou um ARA [31]. Por outro lado, é igualmente importante referir que a combinação de um BB com um Diurético Tiazídico tem o

potencial de elevar a glicémia, o que é de realçar na população geriátrica, dado a grande prevalência de diabetes mellitus nesta [5, 53].

Contudo, apesar da inegável eficácia da terapêutica farmacológica combinada não podemos ignorar as suas desvantagens. A instituição de tratamento multifarmacológico para uma só patologia aumenta consideravelmente os riscos associados à polimedicação dos doentes idosos. A polimedicação origina um risco aumentado de reações adversas, interações farmacológicas e de fraca adesão à terapêutica, apesar de um estudo recente indicar uma menor taxa de abandono do tratamento em doentes com terapêuticas combinadas [54].

Uma vez que não há uma recomendação universal sobre as indicações para utilização de uma monoterapia com um fármaco em específico ou de uma combinação de fármacos, entre as múltiplas possíveis, a escolha da opção terapêutica deverá ter em conta as comorbilidades do doente e as vantagens e desvantagens de cada uma das opções. De facto, o primeiro desafio na instituição da terapêutica farmacológica da HTA no idoso constitui a escolha do(s) anti-hipertensor(es) mais adequado, para o doente em questão. A escolha do agente farmacológico específico depende de vários fatores como as comorbilidades do doente e a população a que pertence.

7.6. HIPERTENSÃO ARTERIAL COMPLICADA

Quando o doente hipertenso apresenta várias outras patologias concomitantes, como coronariopatias, doença renal crónica, doenças cerebrovasculares e vasculares periféricas, estamos perante um caso de HTA complicada. Como a população geriátrica apresenta uma elevada prevalência de multipatologias, a HTA complicada é um tema premente na terapêutica farmacológica da HTA no idoso. A escolha do esquema terapêutico mais adequado para o tratamento destes doentes difere das opções terapêuticas

para aqueles que apresentem HTA não-complicada. Desta forma, as alternativas terapêuticas devem ser guiadas por orientações específicas que têm em consideração as comorbilidades do doente [10, 45], estando de uma forma geral indicadas as combinações farmacológicas [4].

Coronariopatias

No grupo das coronariopatias incluem-se os doentes com angina de peito e/ou EAM prévio. A HTA é um dos fatores de risco implicado nestas patologias, correspondendo a 25% do risco populacional [55].

Nestes casos encontra-se indicada como terapêutica de primeira linha a utilização de um BB, e em alternativa o tratamento com um BB + BCC dihidropiridínico com uma longa duração de ação, caso haja manutenção de níveis tensionais elevados [4]. De uma forma geral, todos os agentes anti-hipertensores podem ser utilizados para o tratamento nestes doentes [43], sendo que a preferência pelos BB e BCC se justifica sobretudo por razões sintomáticas. O ERC *International Verapamil-Trandolapril Study* (INVEST) demonstrou que em doentes com coronariopatias (incluindo aqueles com EAM prévio) a combinação Verapamil SR – Trandolapril é tão efetiva como a associação Atenolol – Hidroclorotiazida [56]. Pelo contrário, para doentes apenas com angina de peito, a associação Verapamil SR – Trandolapril é mais benéfica [4]. Os idosos hipertensos com um risco elevado de eventos coronários devem ser tratados com uma associação de BB + IECA [10].

Embora alguns estudos tenham advogado valores-alvo de TA mais restritivos para doentes com coronariopatias, os ensaios clínicos mais recentes demonstraram não haver evidência suficiente para suportar um valor-alvo de TAS inferior a 130 mmHg [56, 57]. Os estudos que demonstram uma associação em forma de “J” entre a TA e a ocorrência de

eventos cardiovasculares, onde se encontram as coronariopatias, veio reforçar a posição atual face ao valor-alvo a adotar.

Insuficiência Cardíaca

A HTA é o fator etiológico mais importante para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca [58], pelo que esta patologia é bastante prevalente nos doentes hipertensos. Nos doentes com insuficiência cardíaca a HTA é mais frequente naqueles com fração de ejeção ventricular esquerda preservada, tendendo a desaparecer nos casos em que se desenvolva disfunção ventricular esquerda.

Tendo em consideração o tipo de insuficiência cardíaca apresentado pelo doente poderão ser recomendados fármacos diferentes. Assim, para doentes com fração de ejeção ventricular esquerda preservada, deverão ser utilizados preferencialmente Diuréticos e IECA/ARA, sendo os BB agentes de segunda linha e os Antagonistas da Aldosterona uma terceira opção [31]. Nos casos de disfunção ventricular esquerda deverão ser preferidos os BB e IECA [31]. Por um lado, podemos retirar poucas conclusões dos ensaios clínicos realizados em doentes com fração de ejeção ventricular esquerda preservada, tendo em conta a reduzida percentagem dos doentes que apresentam valores tensionais desadequados devido à terapêutica de base [20]. Por outro, nos doentes com disfunção ventricular esquerda não foram desenvolvidos ensaios clínicos com o intuito de avaliar os efeitos da terapêutica anti-hipertensora [20].

Tal como referido para os doentes com coronariopatias, não há evidência que suporte a utilização de valores-alvo de TA mais ambiciosos para o tratamento destes doentes. Contudo, no caso de doentes hipertensos com insuficiência cardíaca e simultaneamente coronariopatias, a TA deve ser reduzida para valores inferiores a 130/80 mmHg [57].

Hipertrofia Ventricular Esquerda

A hipertrofia ventricular esquerda, em especial o tipo concêntrico, está associada a um risco cardiovascular superior a 20% aos 10 anos, havendo evidência de que a redução da massa ventricular esquerda está associada à terapêutica anti-hipertensora [20]. Todos os agentes anti-hipertensores têm a capacidade de reduzir a massa ventricular esquerda, à exceção dos Vasodilatadores diretos [10]. Uma meta-análise de 109 estudos demonstrou que os IECA são os agentes farmacológicos mais efetivos para atingir esse objetivo [59]. Contudo, outra meta-análise demonstrou que os IECA, ARA e BCC apresentam eficácia superior aos BB [60].

Patologia Vasular – Aorta e Doença Vasular Periférica

Como consequência de níveis elevados de TA podem surgir várias patologias no sistema vascular arterial, nomeadamente na artéria aorta. Entre elas, o aneurisma aórtico é a patologia mais temida, com valores de mortalidade bastante consideráveis aquando da sua rutura, atingindo os 47% de mortalidade operatória [61]. Se por um lado o aneurisma pode ter como base etiológica a HTA, por outro a HTA pode simultaneamente ser a causa da sua rutura. Assim, perante um doente idoso hipertenso com um aneurisma aórtico há que instituir uma terapêutica anti-hipertensora intensa, sendo o valor-alvo definido para estes doentes como o valor de TA mais baixo tolerado pelo doente [4]. O esquema terapêutico destes doentes deve incluir um IECA ou um ARA, que deve ser associado a um BB [62]. A inclusão de um BB deve-se ao facto destes fármacos reduzirem a taxa de ejeção do ventrículo esquerdo [62].

A associação fisiopatológica entre a HTA e a patologia vascular periférica é clara, sendo que as taxas de mortalidade e amputação de membros estão inversamente relacionadas com a TAS [63]. Também nestes doentes o tratamento com IECA ou ARA é

o mais indicado [4]. No entanto, a escolha do agente anti-hipertensor em particular é muito menos importante quando comparada com a importância do adequado controlo tensional [64]. Apesar do hipotético risco de agravamento dos sintomas de claudicação com os BB, não foi confirmada esta possibilidade [65]. Muitos autores referem que o valor-alvo a adotar nos doentes hipertensos com doença arterial periférica é de 130/80 mmHg. Contudo, o estudo INVEST revelou a presença de uma relação sob a forma de uma curva em “J” entre a TA e os efeitos adversos. O grupo com valores de TAS entre 135-145 mmHg e TAD entre 60-90 mmHg foi aquele que apresentou uma menor frequência de reações adversas [66].

Doença Cerebrovascular

Os AVC e os acidentes transitórios isquémicos são duas patologias fisiopatologicamente correlacionadas com a HTA. Pelo que com um adequado tratamento anti-hipertensor é possível reduzir respetivamente em 37% e 54% os riscos de AVC isquémico e hemorrágico [4].

A associação de Diuréticos e IECA é a recomendada para a prevenção de AVC recorrentes em idosos hipertensos [33]. No entanto, apesar desta recomendação, todos os regimes anti-hipertensores são adequados para a prevenção de AVC, desde que a TA seja eficazmente reduzida [4, 20].

Uma vez que o tratamento da HTA em doentes com patologia cerebrovascular se deve basear mais no nível de controlo tensional do que no(s) agente(s) farmacológicos escolhidos, têm surgido várias questões sobre o hipotético benefício de um mais restrito controlo tensional. Contudo, não há evidência que suporte a instituição de um valor-alvo de 130 mmHg na TAS, nem o início da terapêutica anti-hipertensora com valores de pré-HTA [20].

Doença Renal Crónica

É inegável a presença de uma relação direta entre os valores de TA e a doença renal crónica. Assim, uma adequada estratégia farmacológica é fundamental para a prevenção do agravamento desta patologia nos idosos hipertensos.

Os IECA ou ARA devem ser os agentes de eleição para o tratamento da HTA em doentes idosos com doença renal crónica concomitante [33]. As *guidelines* JNC8 afirmam que para o tratamento da HTA em doentes com doença renal crónica devem ser utilizados IECA ou ARA na presença ou ausência de proteinúria [11]. Esta recomendação aplica-se aos indivíduos adultos com idade entre os 18 e os 75 anos, pelo que não há evidência que suporte a utilização destes fármacos em idosos com idade superior a 75 anos [11]. Nos idosos com mais de 75 anos os Diuréticos Tiazídicos ou os BCC podem também ser benéficos e uma opção para além dos IECA e ARA [11]. Os idosos hipertensos com doença renal crónica frequentemente necessitam de uma terapêutica de combinação. Na HTA associada a doença renal crónica as combinações devem incluir IECA e ARA combinados com outros fármacos anti-hipertensores [20]. O estudo ACCOMPLISH revelou que a associação IECA + BCC é mais efetiva que a associação IECA + Diurético Tiazídico, na prevenção do agravamento da função renal [67]. As Tiazidas devem ser substituídas por Diuréticos de Ansa em caso de agravamento da função renal e está contraindicada a utilização de Antagonistas da Aldosterona devido ao risco de agravamento da função renal e hipercalemia [20].

Segundo alguns estudos observacionais e opiniões de *experts*, um valor-alvo de 130/80 mmHg deve ser utilizado, se tolerado, em doentes idosos hipertensos com doença renal crónica [68]. Contudo, não há evidência de benefício na mortalidade e incidência de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares para valores-alvo mais baixos de TA [11]. Assim, as *guidelines* JNC8 sugerem como valor-alvo para indivíduos com doença renal

crónica 140/90 mmHg [11]. Esta recomendação é baseada na opinião de *experts* e refere-se à população adulta com menos de 70 anos e uma TFG inferior a 60 mL/min/1,73m² [11]. Para os doentes com mais de 70 anos o tratamento anti-hipertensor deve ser individualizado, tendo em conta as comorbilidades [11].

Diabetes mellitus

A HTA é prevalente nos doentes com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. Desta forma, é importante ter em consideração aspetos particulares da terapêutica anti-hipertensora nos doentes diabéticos idosos.

O sucesso da terapêutica destes doentes depende mais do grau de redução tensional do que propriamente do agente farmacológico utilizado. Assim, a escolha do fármaco a utilizar deve ter em consideração as reações adversas, a tolerabilidade e as comorbilidades do doente. Uma vez que o controlo tensional dos doentes diabéticos é mais difícil, na maioria dos casos está indicada uma terapêutica farmacológica combinada. Nestas associações farmacológicas devido ao maior efeito na excreção de proteínas urinárias devem ser privilegiados os IECA ou ARA [20]. Os BCC, BB e os Diuréticos Tiazídicos podem ser utilizados nas combinações farmacológicas [20]. No entanto, deve ser evitada a utilização de Diuréticos Tiazídicos devido ao risco de agravamento da hiperglicémia [4].

Vários autores referem que o tratamento da HTA em diabéticos deve ter um valor-alvo mais restrito – 130/80 mmHg [4]. No entanto, este valor-alvo não é suportado por nenhum ERC, pelo que as *guidelines* JNC8 recomendam a utilização do valor-alvo 140/90 mmHg [11]. Esta recomendação é baseada na opinião de *experts* e refere-se a toda a população adulta, não sendo exclusiva para indivíduos idosos.

Outras Comorbilidades

Para além das comorbilidades anteriormente referidas, existem outras patologias frequentes na população geriátrica que podem interferir com o tratamento da HTA. Por exemplo, no caso de taquiarritmias supraventriculares, como a fibrilhação auricular, devem ser utilizados BB ou BCC como o Verapamil e o Diltiazem, pois permitem o controlo da frequência ventricular [10]. Os doentes idosos com osteoporose devem ser tratados preferencialmente com Diuréticos Tiazídicos, porque aumentam os níveis de cálcio sérico e alguns estudos demonstraram que preservam a densidade mineral óssea a nível da anca e da coluna vertebral [4]. Aos indivíduos idosos com hipertiroidismo, enxaqueca e tremor essencial, devem ser prescritos para o tratamento da HTA os BB [10]. Em caso de doença pulmonar obstrutiva crónica, asma e doença de Raynaud está indicado o tratamento com BCC [4].

7.7. HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE

A HTA resistente pode ser definida como a presença de HTA não controlada (acima do valor-alvo estabelecido) com um esquema terapêutico de 3 fármacos de diferentes classes, na dose máxima tolerada, incluindo um Diurético [69]. No entanto, esta definição inclui também os doentes com HTA que embora controlada, requeira a utilização de 4 ou mais agentes anti-hipertensores – é a designada HTA resistente controlada [70]. Assim, HTA resistente não é sinónimo de HTA não controlada.

Não há dados epidemiológicos exatos, no que toca à prevalência e incidência da HTA resistente. Contudo, estima-se que a sua prevalência corresponda a 10-35% dos doentes hipertensos em geral sob terapêutica anti-hipertensora [70]. Estes doentes são frequentemente do sexo masculino, mais velhos e apresentam diabetes mellitus tipo 2 [69]. De facto, a prevalência da HTA resistente aumenta com a idade, sendo particularmente

superior para doentes idosos [71]. A taxa de controlo da TA diminui igualmente com a idade, passando de 74% entre os doentes com menos de 40 anos para 33% naqueles com mais de 70 anos [4].

Os doentes com HTA resistente apresentam um risco aumentado de ocorrência de eventos cardiovasculares, doença renal crónica e mortalidade, comparativamente a doentes com HTA de mais fácil controlo [72].

A HTA resistente pode ser subdividida em 2 grandes grupos de acordo com a sua etiologia: HTA pseudoresistente e HTA secundária. A HTA pseudoresistente corresponde aos casos de aparente resistência à terapêutica anti-hipertensora incluindo uma baixa adesão à terapêutica, esquema terapêutico inadequado, efeito da “bata branca”, má técnica de avaliação da TA, o estilo de vida do doente e a utilização simultânea de fármacos pró-hipertensores [73]. Cerca de 37,5% dos doentes com HTA resistente apresentam HTA pseudoresistente, estando associados a um risco cardiovascular mais elevado [74]. A HTA resistente pode ser resultado de patologias secundárias como a doença renal crónica, diabetes mellitus tipo 2, obesidade, hiperaldosteronismo primário, estenose da artéria renal e apneia obstrutiva do sono, frequentes no indivíduo idoso [69]. Outras causas menos frequentes de HTA resistente de causa secundária incluem o feocromocitoma/paraganglioma, coarctação da aorta, síndrome de Cushing, hiperparatiroidismo secundário e hipertiroidismo [70].

Um dos achados mais frequentes, e que pode ser parte integrante da fisiopatologia da HTA resistente, é a sobrecarga de volume oculta registada nestes doentes [69]. Tendo isto em consideração, está indicada a utilização de Diuréticos Tiazídicos e de Antagonistas da Aldosterona para o seu tratamento [69]. Apesar desta indicação, apenas 3% dos doentes toma Clorotalidona e 5,9% toma Antagonistas da Aldosterona [75], possivelmente devido à sua contraindicação em situações de insuficiência renal.

Dentro da classe dos Diuréticos Tiazídicos, deve ser recomendada a utilização preferencial da Clorotalidona, dado que um ERC revelou a sua superioridade face à Hidroclorotiazida [76]. No entanto, a Clorotalidona deve ser utilizada predominantemente em doentes com uma TFG $> 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$, pelo que caso a TFG seja inferior (estádios 4 e 5 da doença renal crónica) deverão ser utilizados Diuréticos de Ansa como a Furosemida e a Torsemida [69].

Os Antagonistas da Aldosterona devem ser utilizados como agentes de quarta linha para o tratamento da HTA resistente, em doentes com ou sem hiperaldosteronismo primário [69]. Alguns estudos prospetivos justificam esta recomendação, ao revelarem que a adição da Espironolactona a regimes terapêuticos prévios de três fármacos resulta numa diminuição significativa dos valores de TA [77]. Apesar da Espironolactona ser bem tolerada pela maioria dos doentes, há registo de desconforto mamário em aproximadamente 10% dos doentes do sexo masculino, o que pode ser evitado através da sua substituição pela Eplerenona, embora esta seja menos eficaz na redução tensional [69].

A terapêutica combinada com recurso a vários fármacos é essencial para o tratamento da HTA resistente. As combinações terapêuticas a utilizar devem incluir três agentes de diferentes classes farmacológicas, nas suas doses máximas toleradas, incluindo idealmente um Diurético [69]. As outras classes farmacológicas a utilizar podem incluir IECA, ARA e BCC [4]. Os BB podem igualmente ser utilizados em doentes com coronariopatias e insuficiência cardíaca congestiva [69], assim como os Antagonistas da Aldosterona, dado o referido previamente.

7.8. POPULAÇÕES ESPECIAIS

Apesar da população geriátrica constituir já uma população especial entre os doentes hipertensos, podemos considerar dentro do grupo dos idosos hipertensos, populações especiais como os indivíduos “muito idosos” e os idosos de raça negra.

“Muito Idosos”

O grupo dos “muito idosos”, habitualmente referido como aqueles com idade superior a 80 anos, será o segmento populacional com a maior taxa de crescimento nos próximos 40 anos [78]. Em 2050, nos países ocidentais, mais de um quarto dos indivíduos com mais de 65 anos, serão “muito idosos” [78]. Estes indivíduos compõem um grupo altamente heterogéneo, uma vez que para uma mesma idade cronológica podemos encontrar doentes com níveis de saúde e capacidades funcionais extremamente díspares. Assim, nos doentes “muito idosos”, mais do que considerar a idade cronológica devemos ter em consideração a sua idade biológica.

Apesar da evidência existente para o tratamento da HTA em idosos e adultos não-idosos, no casos dos doentes “muito idosos” levantam-se questões sobre se de facto há ou não benefício na terapêutica destes doentes e quais os valores-alvo mais adequados a adotar.

Tendo em consideração a fragilidade biológica destes indivíduos, o balanço entre os benefícios e os riscos associados ao tratamento anti-hipertensor deve ser cuidadosamente ponderado nos doentes “muito idosos”. Uma vez que a maioria dos estudos não incluem doentes com idade superior a 80 anos, há dificuldade em obter dados claros sobre a terapêutica anti-hipertensora a instituir nestes doentes. Uma meta-análise e o SCOPE apesar de reportarem uma redução na ocorrência de eventos cardiovasculares nos “muito idosos” sob terapêutica anti-hipertensora revelaram também um aumento na

mortalidade total [79]. Apenas o estudo *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET), um ERC publicado em 2008, veio debelar as dúvidas sobre os benefícios do tratamento destes doentes. Este estudo, para além de revelar uma diminuição na redução da incidência de eventos cardiovasculares, demonstrou também haver uma diminuição de 21% na mortalidade total [80]. No entanto, o estudo não revelou uma diminuição significativa do risco de demência [81]. Apesar do HYVET constituir uma forte confirmação dos benefícios terapêuticos nos “muito idosos”, os seus resultados inusuais devem ser encarados tendo em consideração algumas características particulares do estudo. De facto, apesar das conclusões obtidas, o estudo HYVET apresenta algumas limitações: não foram incluídos doentes com HTA estadio 1 e os doentes selecionados não são representativos da população “muito idosa” no geral, uma vez que foram selecionados indivíduos maioritariamente saudáveis, com uma idade média de 83 anos, 98% provenientes de países da Europa de Leste e da China e houve uma interrupção prematura do estudo com um curto *follow-up* dos doentes (1,8 anos em média) [80]. A diferença encontrada no valor de mortalidade total face a estudos prévios pode ser devida não só a diferenças na seleção dos doentes, mas também no regime terapêutico e valor-alvo de TA utilizado [79].

Dadas as particularidades dos indivíduos “muito idosos” e a grande variabilidade etária que agrega a definição de idoso, estabelece-se a questão pertinente de se os valores-alvo a adotar na terapêutica anti-hipertensora deverão ou não ser iguais para idosos de idades muito díspares. O estudo HYVET veio dar resposta a esta questão ao propor valores-alvo diferentes para indivíduos “muito idosos”. Os autores concluíram que para doentes com mais de 80 anos, sem grandes comorbilidades, valores de TA < 150/80 mmHg parecem ser adequados [80]. Este valor-alvo teve em conta a relação sob a forma de uma curva em “J” entre a TA e a ocorrência de eventos cardiovasculares. Uma meta-análise de 2010 apoia estes dados, sugerindo a inexistência de benefício numa maior

redução tensional nos idosos com idade superior a 80 anos [79]. Dados epidemiológicos mostram que uma TAS elevada está associada com uma maior sobrevida em doentes com mais de 85 anos, depois de ajustamento com o estado de saúde e as comorbilidades [82]. Por exemplo, um aumento de 10 mmHg na TAS está associado a uma diminuição de 10% na mortalidade a 5 anos [82]. Da mesma forma, doentes com uma TAS de 160-180 mmHg têm uma probabilidade 3 vezes maior de sobrevida a 5 anos comparativamente a doentes com uma TAS de 120-140 mmHg [82].

Os doentes “muito idosos” podem iniciar ou continuar a terapêutica anti-hipertensora com uma monoterapia, sendo adicionado um segundo fármaco em caso de necessidade [45]. Os agentes farmacológicos preferidos são os Diuréticos Tiazídicos em dose baixa, BCC e Modificadores do Eixo Renina-angiotensina-aldosterona [4]. Contudo, as comorbilidades do doente podem ditar a opção terapêutica mais adequada. Devem ainda ser cumpridos alguns princípios básicos no tratamento destes doentes: o esquema terapêutico a adotar não deve exceder os 2 fármacos e o tratamento deve ser reduzido ou descontinuado em doentes vulneráveis, na presença de polimedicação, quando a TAD for repetidamente inferior a 70 mmHg ou na presença de hipotensão ortostática [78].

Uma vez que os resultados do estudo HYVET foram extrapolados a partir de doentes “muito idosos” mas com um bom estado geral, o grau com que as conclusões deste estudo podem ser aplicadas aos doentes com várias comorbilidades é incerto [45]. Assim, a decisão para instituir a terapêutica anti-hipertensora nos indivíduos “muito idosos” deve ser feita individualmente e seguida de um adequado *follow up* [45]. O tratamento pode mesmo ser colocado de parte nos doentes mais vulneráveis e com patologias graves.

Idosos de Raça Negra

A HTA é mais prevalente nos indivíduos de raça negra em todos os grupos etários, incluindo os idosos, registrando igualmente uma prevalência superior de complicações comparativamente às outras populações [83]. Os afro-americanos têm um risco relativo, face aos doentes de raça branca, 1,3 vezes superior de ter um AVC não-fatal, 1,8 vezes de ter um AVC fatal, 1,5 vezes de morte por patologia cardíaca e 4,2 vezes de desenvolver doença renal crónica, face aos doentes de raça branca [84]. A HTA nos afro-americanos ocorre em idades mais jovens, é mais severa, e o grau de controlo tensional é mais baixo [83].

Uma das principais questões acerca da terapêutica anti-hipertensora nos idosos de raça negra é o valor-alvo de TA a adotar nesta população. As *guidelines* JNC8 vieram recomendar um controlo tensional menos exigente nos idosos hipertensos – 150/90 mmHg – por não haver benefícios adicionais com a utilização de valores-alvo de TA mais baixos [11]. Esta recomendação aplica-se a todos os doentes com mais de 60 anos, sem restrições raciais. Contudo, na opinião de vários autores, este não parece ser o valor-alvo mais adequado para doentes afro-americanos com idade superior a 60 anos, devido ao risco substancialmente superior, de complicações cardiovasculares e renais, inerente à HTA na raça negra [83]. Assim, não há evidência que suporte a utilização de um valor-alvo de TAS menos exigente – 150 mmHg – nos doentes de raça negra com idade superior a 60 anos [85]. Pelo menos duas meta-análises suportam o tratamento da HTA no idoso de raça negra usando um valor-alvo de TAS de 140 mmHg [86], pelo que serão necessárias mais evidências para implementar o valor-alvo de 150 mmHg na raça negra.

Entre os vários autores é consensual que o tratamento da HTA nos idosos de raça negra deve iniciar-se com um Diurético Tiazídico ou um BCC em monoterapia ou em combinação com outros agentes anti-hipertensores [11, 83]. Os doentes de raça negra

apresentam respostas tensionais reduzidas sob regimes de monoterapia com BB, IECA e ARA [4]. No entanto, esse menor grau de resposta pode ser eliminado através da sua associação com um Diurético Tiazídico ou com um BCC [4, 10, 87]. Assim, na ausência de coronariopatias ou insuficiência cardíaca, os BB são apenas recomendados em esquemas terapêuticos de combinação [83]. Da mesma forma, os Modificadores do Eixo Renina-angiotensina-aldosterona parecem menos eficazes na redução da TA em idosos de raça negra, exceto em regime de associação [4].

Dado que nos doentes de raça negra, a HTA tende a ser mais grave e com um menor grau de controlo tensional, é frequente estes indivíduos necessitarem de combinações de dois ou mais fármacos [83]. Depois de iniciada a terapêutica em monoterapia com um Diurético Tiazídico ou um BCC, outros agentes anti-hipertensores devem ser adicionados, em caso de necessidade, de forma a garantir um adequado controlo tensional.

7.9. REAÇÕES ADVERSAS

Apesar das indicações e benefícios claros da terapêutica anti-hipertensora, no momento da sua instituição e posteriormente no seu seguimento, o médico deve ter sempre em consideração a possibilidade de ocorrência de reações adversas potencialmente deletérias para o doente. Dada a maior prevalência de reações adversas na população geriátrica, este facto deve ser tido em particular atenção nos idosos hipertensos. Assim, nestes doentes devem ser tidos em consideração os benefícios e riscos desta terapêutica, procurando um balanço adequado à manutenção da saúde dos idosos. Por um lado deve ser reduzido o risco de eventos cardiovasculares futuros e por outro devem ser evitados os sintomas e a diminuição da qualidade de vida provocados pelas reações adversas.

Enquanto os benefícios da terapêutica anti-hipertensora podem demorar um tempo significativo até se tornarem totalmente adequados, os efeitos adversos podem ocorrer rapidamente [79]. Tão importante como a sua rápida ocorrência é a frequência com que ocorrem. O estudo observacional prospectivo ARTIST detetou um aumento da ocorrência de efeitos adversos na população geriátrica face aos restantes adultos, afirmando que este risco é 1,35 vezes superior nos idosos [88]. Alguns ERC como o SHEP, MRC e o *European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly* (EWHPE), reportaram um excesso de reações adversas associado à terapêutica anti-hipertensora, comparativamente aos doentes sob ação do placebo [89]. No entanto, o estudo HYVET obteve um resultado aparentemente contraditório, encontrando 18,5% de efeitos adversos nos doentes sob terapêutica ativa, contra 23,4% no grupo placebo [80].

Entre as reações adversas mais frequentes encontram-se confusão, astenia, bradicardia e alterações laboratoriais que incluem elevações da trigliceridémia, uricémia, glicémia e hipocaliémia [89]. No estudo HYVET 30 a 50% dos doentes reportaram artralguas severas, câibras musculares e pieira, enquanto que mais de 80% referiram nictúria [80]. Quando consideramos as reações adversas à terapêutica anti-hipertensora, devemos ter em consideração que uma parte delas são específicas de algumas classes farmacológicas e outras são comuns a todos os fármacos deste grupo, como a hipotensão ortostática e/ou pós-prandial e o risco de demência vascular.

Todos os agentes anti-hipertensores podem predispor os idosos para a ocorrência de hipotensão ortostática e/ou pós-prandial, aumentando o risco de síncope, quedas e consequentemente de fraturas ósseas [90]. O estudo HYVET avaliou a incidência de fraturas, tendo em consideração a terapêutica anti-hipertensora, revelando que o tratamento anti-hipertensor está associado a uma redução significativa na incidência de fraturas ósseas [91]. Embora todos os agentes farmacológicos possam predispor os doentes para a

hipotensão, com o conseqüente risco de quedas, os Diuréticos Tiazídicos estão associados com um menor risco de fratura [89]. Estes fármacos ao atuarem a nível dos co-transportadores Na-Cl elevam a reabsorção de cálcio a nível renal, diminuindo as perdas urinárias e preservando a densidade mineral óssea [92]. Alternativamente estes fármacos exercem um efeito independente a nível ósseo, inibindo os transportadores Na-Cl expressos nos osteoblastos, o que leva a um aumento na formação da massa mineral óssea [93].

Um outro potencial efeito adverso a ter em consideração no âmbito do tratamento farmacológico dos idosos hipertensos é o declínio cognitivo ou demência. Embora o tratamento da HTA seja um fator fundamental para diminuir o risco de disfunção cognitiva e demência induzida pela HTA, alguns estudos revelaram uma relação sob a forma de uma curva em “J” entre estes dois fatores [94]. Ou seja, da interpretação desta relação matemática resulta que não só níveis elevados de TA, como também níveis mais baixos, estão associados com o declínio cognitivo e o risco de demência. Esta relação resulta do aumento da rigidez das artérias cerebrais que impede uma adequada regulação da perfusão cerebral [95], tendo-se verificado principalmente para a TAD e não para a TAS e pressão de pulso aumentada [96]. Assim, aquando da instituição da terapêutica da HTA no idoso, deverão ser tomadas as devidas precauções de forma a evitar níveis de TA abaixo dos valores-alvo. Apesar desta relação se verificar com todos os fármacos, o estudo observacional prospetivo *Italian Longitudinal Study on Aging (ISLA)* revelou que o Lisinopril e o Enalapril estão associados com um menor declínio cognitivo, apesar da mesma associação não ter sido encontrada para a classe dos IECA em geral [97].

Em conclusão, as reações adversas são um elemento inalienável da terapêutica farmacológica da HTA no idoso, devendo ser encaradas como um fator terapêutico a vigiar e a abordar, sem descorar o adequado controlo tensional. As reações adversas não são

apenas responsáveis por um aumento do risco de hospitalizações, desequilíbrio de patologias pré-existentes e aparecimento de novas patologias, como são responsáveis pela redução da adesão à terapêutica farmacológica. Contrariamente aos muitos estudos que demonstram os benefícios da terapêutica anti-hipertensora, o número de estudos sobre as reações adversas associadas a esta terapêutica é muito pequeno, pelo que urge desenvolver estudos clínicos para melhorar a caracterização das reações adversas.

7.10. ADESÃO À TERAPÊUTICA ANTI-HIPERTENSORA

A adesão ou *compliance* pode ser definida como a medida em que o doente cumpre a medicação prescrita [4]. Na população geriátrica, a adesão terapêutica é extremamente baixa, com apenas 20% dos doentes a apresentarem uma boa adesão à terapêutica anti-hipertensora [98] e aproximadamente 50% dos doentes a descontinuarem o seu tratamento dentro de 1 ano [99].

Um dos fatores responsáveis pela baixa adesão à terapêutica anti-hipertensora no idoso é a perceção do seu próprio estado de saúde. Como a HTA é na maioria das vezes uma doença assintomática isso pode ser responsável por uma baixa adesão à terapêutica. Pelo contrário, os doentes que percecionam a HTA como uma doença sintomática e acreditam que o tratamento tem efeitos benéficos no seu estado de saúde, são mais aderentes à terapêutica e apresentam um melhor controlo tensional [4].

Nos doentes idosos hipertensos aproximadamente 10% da baixa adesão à terapêutica é provocada por reações adversas devidas aos agentes farmacológicos prescritos [100]. O facto da HTA ser uma doença frequentemente assintomática, aumenta a atitude vigilante do doente face à possibilidade de ocorrência de efeitos adversos. Assim, é importante avisar os doentes sobre a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos, de forma a evitar a interrupção do tratamento justificada pela sua ocorrência.

A complexidade dos esquemas terapêuticos utilizados para o tratamento da HTA no idoso influencia de sobremaneira a sua adesão ao tratamento. A complexidade do regime terapêutico, isto é, o número de diferentes fármacos e de doses utilizados, é um fator determinante no que concerne à adesão terapêutica. A maior incidência de alterações cognitivas e de memória na população geriátrica, leva à necessidade de utilização de esquemas terapêuticos mais simples [5]. O tratamento da HTA no idoso com recurso a múltiplos fármacos é frequente, sendo que 38% dos doentes utilizam mesmo 3 ou mais agentes anti-hipertensores [101]. Este fator é de extrema importância no tratamento da HTA no idoso dado que o número de fármacos utilizados aumenta com a sua gravidade. Da mesma forma, o número de doses diárias de cada fármaco é um fator que não deve ser negligenciado, registando-se uma relação inversa entre o número de doses diárias e a taxa de adesão à terapêutica [4]. A adesão à terapêutica baixa de 79%, com a utilização de uma dose diária, para 69% com 2 doses diárias e 51% com 4 fármacos diários [102]. Assim, a redução do número de doses diárias é um fator relevante no aumento da adesão à terapêutica anti-hipertensiva no idoso. A redução na frequência das doses diárias, através da seleção de agentes com um número inferior de tomas diárias (preferencialmente apenas uma), aumenta a adesão à terapêutica farmacológica. Por outro lado, a utilização de combinações farmacológicas num só comprimido diário aumentam significativamente a adesão do doente, tendo um ERC demonstrado uma redução nos efeitos adversos e um aumento na taxa de doentes que atingem os valores-alvo propostos [5]. Contudo, a utilização desta alternativa terapêutica apresenta algumas desvantagens, nomeadamente o facto da sua utilização ser impraticável em doentes que necessitem de ajustes terapêuticos frequentes e o maior impacto nos objetivos terapêuticos no caso de não adesão do doente. Num esquema terapêutico de multidoses, a ausência da toma de uma ou mais doses tem um impacto negativo inferior ao esquecimento de uma única toma que contém toda a dose

diária dos fármacos prescritos. No entanto, a utilização de formulações orais de longa duração de ação nestes doentes permitem uma maior eficácia terapêutica mesmo em casos de menor adesão [4].

Outros fatores que também podem contribuir para uma baixa adesão à terapêutica incluem a presença de várias comorbilidades, a polimedicação, o custo elevado de alguns fármacos, o baixo risco cardiovascular e o baixo nível socioeconómico [4]. A recorrência a vários médicos e a insatisfação na comunicação com os prestadores de cuidados de saúde, são outros fatores de baixa adesão terapêutica em doentes idosos [103, 104]. Da mesma forma, a classe de agente anti-hipertensor prescrita parece também influenciar a adesão. É referida uma maior adesão para os BCC e ARA, enquanto os Diuréticos e BB estão associados com uma menor adesão terapêutica [105].

Uma baixa adesão à terapêutica anti-hipertensora vai condicionar a ocorrência de insucesso terapêutico, com o doente a não atingir os valores-alvo previamente estabelecidos e originar um maior risco de hospitalização por complicações da doença hipertensiva, com consequências nefastas para a saúde dos idosos hipertensos e maiores gastos para os sistemas de saúde [10]. Desta forma, urge promover uma maior adesão à terapêutica farmacológica no idoso hipertenso através de todos os métodos disponíveis.

7.11. SEGUIMENTO

Depois da instituição de um regime de terapêutica anti-hipertensora, o idoso hipertenso deve ser submetido a um adequado seguimento para avaliar a eficácia terapêutica e a ocorrência de reações adversas.

Após o início do esquema terapêutico, o doente deve ser reavaliado num intervalo de 2 a 4 semanas até que o valor-alvo de TA seja atingido [20]. Caso se revele necessário, devem ser feitas alterações de acordo com os princípios gerais de tratamento

farmacológico, no sentido de ser atingido um adequado controlo tensional. Não deve ser promovida uma descida rápida da TA dado que esta ação aumenta o risco de hipotensão postural e/ou pós-prandial, bem como da redução da perfusão coronária e cerebral [19]. Após o valor-alvo ter sido atingido, um intervalo entre consultas de alguns meses é o adequado, não existindo diferenças no nível de controlo tensional para intervalos entre 3 e 6 meses [19]. Tal como para o diagnóstico de HTA, em cada consulta de seguimento, a TA deve ser avaliada em decúbito dorsal e na posição sentada.

8. CONCLUSÃO

A HTA é uma patologia com elevada prevalência entre os idosos, o que tenderá a agravar com o esperado envelhecimento das populações a nível global. Esta tendência à inversão das pirâmides etárias, associada ao envolvimento fisiopatológico da HTA em várias complicações cardiovasculares e renais e à escassez de estudos, torna a terapêutica farmacológica da HTA no idoso um tema premente e desafiante na Medicina do século XXI. No momento do diagnóstico desta patologia na população geriátrica devem ser tidas em consideração algumas especificidades como a maior prevalência de causas secundárias de HTA, comorbilidades e polimedicação. O tratamento farmacológico desta patologia baseia-se na evidência de redução da morbidade e mortalidade cardiovascular. Contudo, é enfatizado que uma avaliação risco-benefício deve ser executada nos idosos com maior deterioração física e psíquica. Assim, a terapêutica deve ser individualizada tendo em conta as comorbilidades do doente, a sua medicação habitual e a relação em “J” entre TA e morbidade. Todas as classes de fármacos anti-hipertensores apresentam eficácia sobreponível, exceto os Bloqueadores α , os Simpaticolíticos Centrais e os Vasodilatadores Não-específicos que são agentes terapêuticos de segunda linha nos idosos. A maioria das *guidelines* recomenda a utilização inicial de BCC, Diuréticos do grupo das Tiazidas, IECA

ou ARA. Os BB poderão ser fármacos de primeira linha na presença de indicações específicas. Desta forma, não há um agente ou uma combinação preferida, sendo que o grande fundamento da terapêutica farmacológica anti-hipertensora no idoso é o grau de redução tensional. Assim, o valor-alvo de TA a adotar é de 150/90 mmHg. Existem recomendações de valores-alvo e/ou agentes farmacológicos específicos para doentes com determinadas comorbilidades, idosos de raça negra, doentes “muito idosos” ou com HTA resistente. De uma forma geral, os fármacos devem ser iniciados na menor dose possível e titulados lentamente, com monitorização dos eletrólitos, função renal e episódios de hipotensão. Apesar de mais frequentes no idoso, os dados disponíveis sobre as reações adversas à terapêutica anti-hipertensora nesta faixa etária são escassos. A eficácia terapêutica e as reações adversas devem ser avaliadas no seguimento dos idosos hipertensos, assim como os possíveis motivos de baixa adesão ao tratamento, um achado frequente na população geriátrica. Estudos futuros devem ser desenvolvidos para obter uma definição mais precisa de “idoso”, reforçar a adequação dos valores-alvo à população geriátrica, comparar a eficácia de diferentes esquemas terapêuticos, estudar as reações adversas e conseguir uma melhor compreensão fisiopatológica. Tendo em consideração o impacto negativo da HTA na saúde dos idosos, estes dados serão auxiliares fundamentais na otimização terapêutica destes doentes, com melhoria da sua qualidade de vida e reabilitação do seu papel na sociedade.

9. AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo e à Dra. Sónia Moreira agradeço todo o apoio e disponibilidade.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J: Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005, 365:217-223.
2. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A: Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008, 371:1513-1518.
3. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, et al: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000, 355:865-872.
4. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, Ferdinand KC, Ann Forciea M, Frishman WH, Jaigobin C, 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 developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2011, 5:259-352.
5. Kaiser EA, Lotze U, Schafer HH: Increasing complexity: which drug class to choose for treatment of hypertension in the elderly? *Clin Interv Aging* 2014, 9:459-475.
6. Mateos-Caceres PJ, Zamorano-Leon JJ, Rodriguez-Sierra P, Macaya C, Lopez-Farre AJ: New and old mechanisms associated with hypertension in the elderly. *Int J Hypertens* 2012, 2012:150107.
7. Polonia J, Martins L, Pinto F, Nazare J: Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHYSA study. *J Hypertens* 2014, 32:1211-1221.
8. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK: The progression from hypertension to congestive heart failure. *Jama* 1996, 275:1557-1562.
9. Ong KL, Tso AW, Lam KS, Cheung BM: Gender difference in blood pressure control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension. *Hypertension* 2008, 51:1142-1148.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama* 2003, 289:2560-2572.
11. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, et al: 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014, 311:507-520.
12. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D: Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001, 358:1682-1686.
13. Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell NR, Padwal R, Campbell TS, Lindsay MP, Hill MD, et al: The 2010 Canadian

Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *Can J Cardiol* 2010, 26:249-258.

14. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, et al: 2007 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). *J Hypertens* 2007, 25:1105-1187.
15. Port S, Demer L, Jennrich R, Walter D, Garfinkel A: Systolic blood pressure and mortality. *Lancet* 2000, 355:175-180.
16. Bitton A, Gaziano TA: The Framingham Heart Study's impact on global risk assessment. *Prog Cardiovasc Dis* 2010, 53:68-78.
17. Rodriguez BL, Labarthe DR, Huang B, Lopez-Gomez J: Rise of blood pressure with age. New evidence of population differences. *Hypertension* 1994, 24:779-785.
18. Cooper RS, Wolf-Maier K, Luke A, Adeyemo A, Banegas JR, Forrester T, Giampaoli S, Joffres M, Kastarinen M, Primatesta P, et al: An international comparative study of blood pressure in populations of European vs. African descent. *BMC Med* 2005, 3:2.
19. Kithas PA, Supiano MA: Practical recommendations for treatment of hypertension in older patients. *Vasc Health Risk Manag* 2010, 6:561-569.
20. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, 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). *J Hypertens* 2013, 31:1281-1357.
21. Martin JE, Sheaff MT: Renal ageing. *J Pathol* 2007, 211:198-205.
22. Zemel MB, Sowers JR: Salt sensitivity and systemic hypertension in the elderly. *Am J Cardiol* 1988, 61:7h-12h.
23. Alam S, Johnson AG: A meta-analysis of randomised controlled trials (RCT) among healthy normotensive and essential hypertensive elderly patients to determine the effect of high salt (NaCl) diet of blood pressure. *J Hum Hypertens* 1999, 13:367-374.
24. Sparrenberger F, Cicheler FT, Ascoli AM, Fonseca FP, Weiss G, Berwanger O, Fuchs SC, Moreira LB, Fuchs FD: Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. *J Hum Hypertens* 2009, 23:12-19.
25. Pimenta E, Oparil S: Management of hypertension in the elderly. *Nat Rev Cardiol* 2012, 9:286-296.
26. Gong Y, Handberg EM, Gerhard T, Cooper-Dehoff RM, Ried LD, Johnson JA, Pepine CJ: Systolic blood pressure and subjective well-being in patients with coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2009, 32:627-632.
27. Jonsson PV, Lipsitz LA, Kelley M, Koestner J: Hypotensive responses to common daily activities in institutionalized elderly. A potential risk for recurrent falls. *Arch Intern Med* 1990, 150:1518-1524.
28. Lipsitz LA: A 91-year-old woman with difficult-to-control hypertension: a clinical review. *Jama* 2013, 310:1274-1280.

29. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B: Management of hypertension: summary of NICE guidance. *Bmj* 2011, 343:d4891.
30. Johnson AG: NSAIDs and blood pressure. Clinical importance for older patients. *Drugs Aging* 1998, 12:17-27.
31. Turgut F, Yesil Y, Balogun RA, Abdel-Rahman EM: Hypertension in the elderly: unique challenges and management. *Clin Geriatr Med* 2013, 29:593-609.
32. Goeres LM, Williams CD, Eckstrom E, Lee DS: Pharmacotherapy for hypertension in older adults: a systematic review. *Drugs Aging* 2014, 31:897-910.
33. Aronow WS: Office management of hypertension in older persons. *Am J Med* 2011, 124:498-500.
34. Logan AG: Hypertension in aging patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011, 9:113-120.
35. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH: Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol* 2011, 8:13-28.
36. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH: Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 11:Cd002003.
37. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, Ferdinand KC, Forcica MA, Frishman WH, Jaigobin C, 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, 123:2434-2506.
38. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, et al: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997, 350:757-764.
39. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000, 342:145-153.
40. Sepehrdad R, Frishman WH, Stier CT, Jr., Sica DA: Direct inhibition of renin as a cardiovascular pharmacotherapy: focus on aliskiren. *Cardiol Rev* 2007, 15:242-256.
41. Duprez DA, Munger MA, Botha J, Keefe DL, Charney AN: Aliskiren for geriatric lowering of systolic hypertension: a randomized controlled trial. *J Hum Hypertens* 2010, 24:600-608.
42. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Jama* 2002, 288:2981-2997.
43. 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* 2009, 338:b1665.

44. Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, Stefanadis C: Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart* 2014, 100:317-323.
45. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, et al: Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009, 27:2121-2158.
46. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, Flack JM, Carter BL, Materson BJ, Ram CV, 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)* 2014, 16:14-26.
47. Houle SK, Padwal R, Tsuyuki RT: The 2012-2013 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) guidelines for pharmacists: An update. *Can Pharm J (Ott)* 2013, 146:146-150.
48. Schafer HH, De Villiers JN, Sudano I, Dischinger S, Theus GR, Zilla P, Dieterle T: Recommendations for the treatment of hypertension in the elderly and very elderly--a scotoma within international guidelines. *Swiss Med Wkly* 2012, 142:w13574.
49. Gasowski J, Tikhonoff V, Stolarz-Skrzypek K, Thijs L, Grodzicki T, Kawecka-Jaszcz K, Staessen JA: Treatment of hypertension in the elderly in 2010 - a brief review. *Expert Opin Pharmacother* 2010, 11:2609-2617.
50. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008, 359:2417-2428.
51. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008, 358:1547-1559.
52. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, et al: Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012, 367:2204-2213.
53. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A: New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006, 24:3-10.
54. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, Merlino L, Mancia G: Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010, 28:1584-1590.
55. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004, 364:937-952.
56. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, et al: A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *Jama* 2003, 290:2805-2816.

57. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL, Jr., Kaplan NM, O'Connor CM, O'Gara PT, Oparil S: Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007, 115:2761-2788.
58. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M: Development of heart failure in recent hypertension trials. *J Hypertens* 2008, 26:1477-1486.
59. Dahlof B, Pennert K, Hansson L: Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992, 5:95-110.
60. 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, 54:1084-1091.
61. Chiesa R, Setacci C, Tshomba Y, Marone EM, Melissano G, Bertoglio L, Civilini E, Setacci E, De Donato G, Catenaccio B, Messina M: Ruptured abdominal aortic aneurysm in the elderly patient. *Acta Chir Belg* 2006, 106:508-516.
62. Lu H, Rateri DL, Cassis LA, Daugherty A: The role of the renin-angiotensin system in aortic aneurysmal diseases. *Curr Hypertens Rep* 2008, 10:99-106.
63. Singer DR, Kite A: Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008, 35:701-708.
64. De Buyzere ML, Clement DL: Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008, 50:238-263.
65. Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A: Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009, 38:66-70.
66. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, Pepine CJ: Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension* 2010, 55:48-53.
67. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlof B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ, Staikos-Byrne L, Kelly RY, Shi V, 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, 375:1173-1181.
68. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000, 36:646-661.
69. Kumar N, Calhoun DA, Dudenbostel T: Management of patients with resistant hypertension: current treatment options. *Integr Blood Press Control* 2013, 6:139-151.
70. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, et al: Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008, 117:e510-526.

71. Corrigan MV, Pallaki M: General principles of hypertension management in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2009, 25:207-212.
72. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM: Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012, 125:1635-1642.
73. Strunk AD, Mayer SD: Resistant hypertension in the elderly: optimizing outcomes while avoiding adverse effects. *Consult Pharm* 2013, 28:307-312.
74. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM: Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011, 57:898-902.
75. Hanselin MR, Saseen JJ, Allen RR, Marrs JC, Nair KV: Description of antihypertensive use in patients with resistant hypertension prescribed four or more agents. *Hypertension* 2011, 58:1008-1013.
76. Ernst ME, Carter BL, Goerdts CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR: Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006, 47:352-358.
77. de Souza F, Muxfeldt E, Fiszman R, Salles G: Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension* 2010, 55:147-152.
78. Muller M, Smulders YM, de Leeuw PW, Stehouwer CD: Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty? *Hypertension* 2014, 63:433-441.
79. Peters R, Beckett N, McCormack T, Fagard R, Fletcher A, Bulpitt C: Treating hypertension in the very elderly-benefits, risks, and future directions, a focus on the hypertension in the very elderly trial. *Eur Heart J* 2014, 35:1712-1718.
80. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, et al: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008, 358:1887-1898.
81. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, Waldman A, Walton I, Poulter R, Ma S, 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, 7:683-689.
82. Farrell B, Monahan A, Dore N, Walsh K: Blood pressure targets in the very old: development of a tool in a geriatric day hospital. *Can Fam Physician* 2014, 60:e350-355.
83. Still CH, Ferdinand KC, Ogedegbe G, Wright JT, Jr.: Recognition and Management of Hypertension in Older Persons: Focus on African Americans. *J Am Geriatr Soc* 2015, 63:2130-2138.
84. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, et al: Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014, 129:399-410.
85. Krakoff LR, Gillespie RL, Ferdinand KC, Fergus IV, Akinboboye O, Williams KA, Walsh MN, Bairey Merz CN, Pepine CJ: 2014 hypertension recommendations from

the eighth joint national committee panel members raise concerns for elderly black and female populations. *J Am Coll Cardiol* 2014, 64:394-402.

86. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, Barzi F, Ninomiya T, Kengne AP, Lambers Heerspink HJ, Perkovic V, Huxley R, Arima H, et al: The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2011, 29:4-16.
87. Chen GJ, Yang MS: The effects of calcium channel blockers in the prevention of stroke in adults with hypertension: a meta-analysis of data from 273,543 participants in 31 randomized controlled trials. *PLoS One* 2013, 8:e57854.
88. Mori Y, Nishikawa Y, Iizuka T, Zenimura N, Matsumoto T, Hiramatsu K, Komiya M: Artist(R) tablets (carvedilol) for hypertensive patients in Japan: results of a drug use survey. *Drugs R D* 2011, 11:171-190.
89. Mukhtar O, Jackson SH: Risk: benefit of treating high blood pressure in older adults. *Br J Clin Pharmacol* 2013, 75:36-44.
90. Benvenuto LJ, Krakoff LR: Morbidity and mortality of orthostatic hypotension: implications for management of cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2011, 24:135-144.
91. Peters R, Beckett N, Burch L, de Vernejoul MC, Liu L, Duggan J, Swift C, Gil-Extremera B, Fletcher A, Bulpitt C: The effect of treatment based on a diuretic (indapamide) +/- ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *Age Ageing* 2010, 39:609-616.
92. Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW, Loffing J, Hoenderop JG, Bindels RJ: Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2005, 115:1651-1658.
93. Dvorak MM, De Joussineau C, Carter DH, Pisitkun T, Knepper MA, Gamba G, Kemp PJ, Riccardi D: Thiazide diuretics directly induce osteoblast differentiation and mineralized nodule formation by interacting with a sodium chloride co-transporter in bone. *J Am Soc Nephrol* 2007, 18:2509-2516.
94. Chaudhry KN, Chavez P, Gasowski J, Grodzicki T, Messerli FH: Hypertension in the elderly: some practical considerations. *Cleve Clin J Med* 2012, 79:694-704.
95. Yam AT, Lang EW, Lagopoulos J, Yip K, Griffith J, Mudaliar Y, Dorsch NW: Cerebral autoregulation and ageing. *J Clin Neurosci* 2005, 12:643-646.
96. Peters R, Beckett N, Fagard R, Thijs L, Wang JG, Forette F, Pereira L, Fletcher A, Bulpitt C: Increased pulse pressure linked to dementia: further results from the Hypertension in the Very Elderly Trial - HYVET. *J Hypertens* 2013, 31:1868-1875.
97. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, et al: A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003, 348:583-592.
98. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J: Compliance with antihypertensive therapy among elderly Medicaid enrollees: the roles of age, gender, and race. *Am J Public Health* 1996, 86:1805-1808.

99. Chrostowska M, Narkiewicz K: Improving patient compliance with hypertension treatment: mission possible? *Curr Vasc Pharmacol* 2010, 8:804-807.
100. Dusing R, Weisser B, Mengden T, Vetter H: Changes in antihypertensive therapy--the role of adverse effects and compliance. *Blood Press* 1998, 7:313-315.
101. Thoenes M, Spirk D, Bohm M, Mahfoud F, Thevathasan L, Bramlage P: Treatment of hypertension in the elderly: data from an international cohort of hypertensives treated by cardiologists. *J Hum Hypertens* 2013, 27:131-137.
102. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C: A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001, 23:1296-1310.
103. Holt E, Joyce C, Dornelles A, Morisky D, Webber LS, Muntner P, Krousel-Wood M: Sex differences in barriers to antihypertensive medication adherence: findings from the cohort study of medication adherence among older adults. *J Am Geriatr Soc* 2013, 61:558-564.
104. Chowdhury EK, Owen A, Krum H, Wing LM, Ryan P, Nelson MR, Reid CM: Barriers to achieving blood pressure treatment targets in elderly hypertensive individuals. *J Hum Hypertens* 2013, 27:545-551.
105. Rizzo JA, Simons WR: Variations in compliance among hypertensive patients by drug class: implications for health care costs. *Clin Ther* 1997, 19:1446-1457; discussion 1424-1445.