

8

Artigo
de Revisão

Peculiaridades na abordagem do idoso hipertenso

Elizabete Viana de Freitas, Ayrton P. Brandão, Andréa A. Brandão, Maria Eliane Magalhães, Roselee Pozzan, Emílio Zilli, Roberto Pozzan

Médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ
Especialista em Geriatria e Cardiologia pela AMB
Mestre em Cardiologia pela UERJ

Introdução

A hipertensão arterial (HA) é uma doença altamente prevalente em indivíduos idosos, tornando-se fator determinante na elevada morbidade e mortalidade desta população. Nos EUA, de acordo com os dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III, 1991-1994)¹, a prevalência de HA, definida como pressão arterial sistólica (PAS) \geq 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) \geq 90 mmHg, foi de 60% entre os brancos e 71% entre os negros, em pessoas com mais de 60 anos de idade. Importante ainda é que somente cerca de 50% destes pacientes estavam tendo alguma forma de tratamento e, ainda mais, dos que estavam recebendo tratamento medicamentoso só a metade tinha controle adequado da pressão arterial.

Esses dados tornam-se mais relevantes considerando-se o crescente número de idosos em todo mundo, sendo que no Brasil atingindo, atualmente, quase 9% da população brasileira.² No estado do Rio de Janeiro, entretanto, esse percentual apresenta-se significativamente mais elevado, atingindo 12%. Paralelamente, estudos epidemiológicos brasileiros demonstram que a prevalência de HA entre idosos, à semelhança da observada mundialmente, é bastante elevada. Cerca de 65% dos idosos são hipertensos, e entre as mulheres com mais de 75 anos a prevalência de HA pode chegar a 80%.³

A HA apresenta-se freqüentemente associada a outros distúrbios metabólicos, por exemplo, *Diabetes*

mellitus (DM II), intolerância à glicose, hiperinsulinemia, dislipidemia, obesidade, constituindo um quadro bem definido denominado de Síndrome Metabólica que, caracteristicamente, tem sua prevalência aumentada com o envelhecimento populacional (Figura 1). A HA é duas vezes mais observada em pacientes portadores de DM II do que na população geral⁴ e não só contribui para a nefropatia e retinopatia diabética, mas também aumenta o risco de complicações macrovasculares como o infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral.⁵

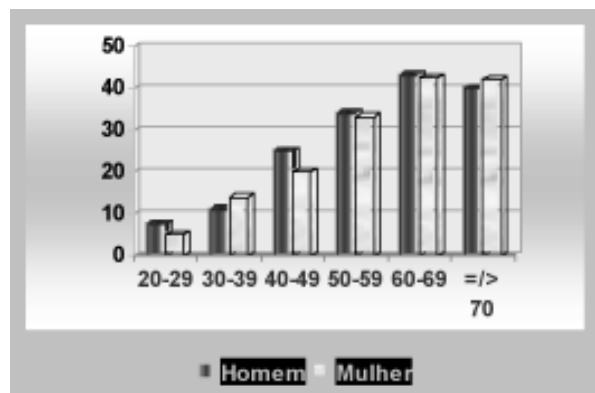


Figura 1

Prevalência da Síndrome Metabólica (NHANES III - 1988 - 1994)¹

A despeito do aumento no conhecimento da fisiopatologia e de suas conseqüências, a HA ainda persiste como sendo o maior fator de risco para doença cardiovascular no idoso.⁶

Aspectos epidemiológicos

Aproximadamente 50 milhões de mortes/ano ocorrem no mundo sendo que 30% destes óbitos, ou seja, 15 milhões são causados por doenças cardiovasculares; quatro milhões em países desenvolvidos, dois milhões nos países de economia em transição ou subdesenvolvidos e, a maioria, cerca de nove milhões, em países em desenvolvimento onde se situa o Brasil. Esses países, como o Brasil, estão sendo expostos a uma segunda epidemia de doença cardiovascular ligada à arteriosclerose e à HA, antes mesmo de controlar completamente as doenças endêmicas do coração, como a doença de Chagas e a febre reumática.

Vários estudos epidemiológicos demonstraram claramente que a HA está relacionada, direta ou indiretamente, à ocorrência de muitas doenças, destacando-se especialmente o acidente vascular encefálico, a doença coronariana, a insuficiência cardíaca congestiva e a insuficiência renal crônica.

No *Framingham Heart Study*, em seguimento de 34 anos, o risco de desenvolver insuficiência cardíaca foi 2 a 4 vezes maior nos indivíduos com pressão arterial mais alta do que naqueles de pressão mais baixa. Em todos estes estudos, a associação de outros fatores de risco como sobrepeso/obesidade, DM II, dislipidemia, tabagismo e hipertrofia ventricular esquerda aumentavam progressivamente, de forma absoluta, o risco para as doenças cardiovasculares. Portanto, não há a menor dúvida que a relação entre a pressão arterial e a doença cardiovascular é muito consistente, para ambos os sexos e para todas as classes populacionais. Este risco aumenta substancialmente, de forma contínua, com o aumento da pressão arterial, tornando o ponto de corte de normalidade absolutamente arbitrário.

O IV Consenso Brasileiro de HA³ considera o limite de normalidade para PAS < 130 mmHg e PAD < 85

mmHg. A partir destes valores seguem-se o normal limítrofe, a hipertensão leve, a moderada e a grave e a hipertensão sistólica isolada, como pode ser visto no Quadro 1. Os valores apresentados neste quadro são válidos para todos os indivíduos acima de 18 anos de idade nos quais, evidentemente, estão incluídos os idosos (Tabela 1).

O valor mais alto da sistólica ou diastólica estabelece o estágio do quadro hipertensivo. Quando em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificar o estágio. (IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial)³

No entanto, deve ser ressaltado que, nas últimas duas décadas, surgiram evidências de que os valores mais altos de pressão arterial em idosos deveriam ser tratados e não necessariamente focados exclusivamente na pressão diastólica, mas também, principalmente, na pressão sistólica.

Os benefícios do tratamento da HA na população, em geral, só foram reconhecidos no início dos anos 60 e as evidências se consolidaram através dos anos 70. Nos idosos, habitualmente, é encontrada uma pressão de pulso elevada, definida como a diferença entre a pressão sistólica e a pressão diastólica. Do ponto de vista anátomo-patológico, a explicação para este fato é a progressiva perda da elasticidade da parede arterial com conseqüente redução da complacência vascular. Os limites precisos para os valores de pressão de pulso (PP) que seriam anormais ainda não estão bem definidos. Entretanto, recente metanálise de estudos em idosos hipertensos conduzida por Blacher e cols. demonstrou uma relação direta entre aumento de PP e eventos cardiovasculares fatais ou não-fatais. Amostra da população de Framingham, entre 50 e 79 anos, também mostrou maior risco cardiovascular associado à maior PP e ressaltou a importância não só da elevação da PAS, mas também da presença de PAD baixa nesta associação.^{8, 9, 10}

Tabela 1

Classificação da hipertensão arterial (≥ 18 anos).^{3,7}

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Limítrofe	≥130-139	≥85-89
Hipertensão		
Estágio 1 (leve)	≥140-159	≥90-99
Estágio 2 (moderada)	≥160-179	≥100-109
Estágio 3 (grave)	≥180	≥110
Sistólica isolada	≥140	< 90

Fisiopatologia

O mecanismo básico que explica progressivo aumento da pressão sistólica observado com a idade é a perda da distensibilidade e elasticidade dos vasos de grande capacitância^{8,9}, resultando em aumento da velocidade da onda de pulso. Nestas circunstâncias, a pressão diastólica tende a ficar normal ou até baixa devido à redução da complacência dos vasos de grande capacitância.

Os indivíduos idosos, com aumento das pressões sistólica e diastólica, cursam com menor débito cardíaco, volume intravascular, fluxo renal, atividade de renina plasmática e capacidade de vasodilatação mediados por receptores beta-adrenérgicos, e maiores resistência vascular periférica e massa ventricular esquerda, quando comparados aos jovens com a mesma alteração de pressão arterial.

Basicamente, a pressão arterial é o resultado do produto do débito cardíaco e da resistência vascular periférica. Enquanto que no jovem o débito cardíaco encontra-se elevado com pouca alteração na resistência vascular periférica, no idoso observa-se exatamente o contrário: aumento nítido da resistência periférica, consequência direta da aterosclerose, com redução do débito cardíaco.

Aspectos clínicos

A consulta de um paciente idoso apresenta características bem distintas do paciente adulto jovem.¹¹ A investigação clínica esbarra na multiplicidade de doenças, algumas com sintomas semelhantes, que, com frequência mascaram o quadro clínico. Além disso, é necessária rigorosa avaliação das condições cognitivas do paciente idoso que, num primeiro contato, pode dar falsa impressão de normalidade, gerando omissões ou informações erradas. O exame clínico deve seguir a rotina de abordagem do paciente geriátrico. A história e o exame físico devem seguir a mesma técnica de um bom exame médico. Os sintomas relacionados à área cardiovascular merecem atenção especial pela possibilidade do exagero ou da omissão, motivados ambos pelo medo de doença.

Caracteristicamente, o idoso apresenta grande labilidade da pressão arterial, exigindo cuidados que têm por objetivo evitar falso diagnóstico de HA e desnecessária introdução medicamentosa. A posição ideal é em decúbito, realizando-se no mínimo duas tomadas de pressão com intervalo de tempo de no mínimo 2 minutos entre as medidas.

Deve-se recorrer à medida da pressão arterial domiciliar ou à MAPA quando houver suspeita de hipertensão do jaleco branco^{3,7}.

A pseudo-hipertensão, devido ao aumento da resistência vascular periférica com calcificação e rigidez da parede arterial, determina erro na medida da pressão arterial nos idosos, com registro de pressões muito elevadas. Nesta situação a insuflação máxima do manguito não consegue vencer a resistência da parede arterial endurecida e, conseqüentemente não ocorre desaparecimento do pulso radial¹¹. A manobra de Osler, realizada pela palpação do pulso radial durante a insuflação máxima do manguito, tem sido usada para detectar a pseudo-hipertensão. Entretanto, esse achado leva à suspeição dessa alteração, sendo necessário recorrer-se a métodos mais fidedignos para esclarecimento diagnóstico como, por exemplo, pelo sistema *Finapress* a medida intra-arterial da pressão arterial³.

Na abordagem clínica dos pacientes idosos hipertensos a avaliação dos pulsos arteriais periféricos é mandatória, visando a surpreender comprometimento arterial localizado ou difuso, através da detecção da diminuição da amplitude ou sopros, como em artérias renais indicativos de estenose. Nessas circunstâncias o exame complementar inicial deve ser a ultra-sonografia com Doppler³.

Inicialmente, os exames complementares laboratoriais recomendados incluem no sangue: hemograma completo, uréia, creatinina, ácido úrico, glicose, colesterol total, triglicérides, LDL-colesterol, HDL-colesterol; na urina: EAS. Além disso, é recomendada a realização de eletrocardiograma. Outros exames são realizados baseados no quadro clínico apresentado ou nos resultados dos exames iniciais³.

Tratamento

Diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado que a HA é um fator de risco primário para eventos cardiovasculares adversos em idosos.¹² Em 1994, duas meta-análises^{13, 14} de nove estudos de tratamento em 15.559 idosos mostraram de forma inequívoca, significativa redução de eventos cardiovasculares (CV), como acidente vascular cerebral (35%), morte por acidente vascular cerebral (AVC) (34%), doença arterial coronária (DAC) (15%), morte por doença arterial coronária (25%), todos eventos cardiovasculares (29%), morte por doença cardiovascular (25%) e mortes por todas causas (12%).

Antes da década de 80, os idosos hipertensos não foram incluídos nos grandes estudos clínicos ou figuravam apenas como subgrupos. Estudos que incluíram especificamente idosos só se tornaram disponíveis a partir de 1985 (Tabela 2). Esses estudos dividem-se em grupos que avaliaram: 1) HA sistólica isolada (SHEP¹⁵, Syst-Euro¹⁶ e o Syst-China¹⁷); 2) HA sistó-diastólica (EWPHE¹⁸, STOP-hypertension¹⁹ and Stone²⁰); 3) hipertensão sistólica e/ou diastólica (Coope and Warrander²¹ e MRC trials²²) e 4) estudos que compararam benefícios de diferentes medicamentos (MRC²² e o Stop-hypertension¹⁹).

Os oito estudos elencados na Tabela 2 avaliaram os benefícios do tratamento anti-hipertensivo no idoso, comparando o tratamento com droga ativa e placebo. Os eventos CV foram monitorados por um tempo suficiente para análise de resultados. Estes estudos, com critério de inclusão somente de idosos, marcaram o início de uma nova era no tratamento da HA, com evidente benefício para esta população.

Decisão terapêutica

A decisão de se iniciar o tratamento da HA em indivíduos idosos deve-se basear não apenas no nível pressórico, mas também na presença de outros fatores de risco cardiovascular e/ou lesão em órgãos-alvo^{3,7}.

A Tabela 3 mostra as recomendações para decisão terapêutica de acordo com a estratificação do risco cardiovascular individual. São considerados 3 grupos de risco: A – sem lesão em órgãos-alvo e sem fatores de risco cardiovascular; B – sem lesão em órgãos-alvo, mas com fatores de risco cardiovascular, exceto o *Diabetes mellitus*. C – com lesão em órgãos-alvo, com doença cardiovascular clinicamente manifesta e/ou *Diabetes mellitus*^{3,7}.

A idade igual ou acima de 60 anos já é considerada um fator de risco importante, não havendo distinção de risco entre os dois sexos, pois a menopausa já ocorreu nesta faixa etária. Outros fatores de risco

Tabela 2

Efeitos do tratamento da hipertensão arterial em idosos e eventos cardiovasculares.

Estudo	Placebo	Trat Ativo	PA	AVC	DAC	Evento CV	Mortal CV	Mortal Total
SHEP ¹⁵	155/71	144/68	-11/-3	-36%*	-27%	-32%*	-20%	-13%
Syst-Eur ¹⁶	161/83	151/78	-10/-5	-42%*	-26%*	-31%*	-27%	-14%
Syst- China ¹⁷	159/84	151/81	-9/-3	-38%*	-37%	-37%*	-39%*	39%*
EWPHE ¹⁸	167/90	148/85	-19/-5	-32%	-47%*	-38%*	-27%*	-9%
Stop- Hyper ¹⁹	186/96	167/87	-19/-8	-47%*	-13%	-40%*	NA	-43%*
COOPE ²¹	180/89	162/78	-18/-11	-42%*	+3%	NA	-22%	-3%
MRC ²²	168/85	152/76	-16/-9	-25%*	-19%	-17%*	-9%	-3%
STONE ²⁰	156/90	146/87	-9/-5	-57%*	-6%	-60%*	-26%	-45%*

Trat= tratamento; PA= pressão arterial; AVC= acidente cerebral; DAC= doença arterial coronária; CV= cardiovascular; mortal= mortalidade.

Tabela 3

Decisão terapêutica baseada na estratificação do risco e nos níveis de pressão arterial.

Pressão arterial	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Normal limítrofe (130-139 mmHg/85-89 mmHg)	Modificações no Estilo de vida	Modificações no Estilo de vida	Modificações no Estilo de vida*
Hipertensão leve (estágio 1) (140-159 mmHg/90-99 mmHg)	Modificações no Estilo de vida (até 12 meses)	Modificações no Estilo de vida** (até 6 meses)	Terapia medicamentosa e não medicamentosa
(estágios 2 e 3) (≥160 mmHg/≥ 100 mmHg)	Terapia medicamentosa e não medicamentosa	Terapia medicamentosa e não medicamentosa	Terapia medicamentosa e não medicamentosa

* Tratamento medicamentoso deve ser instituído na presença de insuficiência cardíaca, insuficiência renal, ou *Diabete mellitus*

** Pacientes com múltiplos fatores de risco podem ser considerados para o tratamento medicamentoso inicial.

cardiovascular também são considerados: tabagismo, diabetes, dislipidemia, história familiar para doença cardiovascular, notadamente se em idades precoces. As lesões em órgãos-alvo ou doenças cardiovasculares a serem consideradas são: doenças cardíacas (hipertrofia ventricular esquerda, angina ou infarto do miocárdio prévio, revascularização miocárdica prévia, insuficiência cardíaca), nefropatia, doença vascular arterial periférica, episódio isquêmico ou acidente vascular encefálico e retinopatia hipertensiva.

As modificações no estilo de vida devem ser estimuladas em todos os indivíduos como medidas de promoção de saúde e são obrigatórias na abordagem de qualquer indivíduo hipertenso e naqueles com PA na faixa normal limítrofe. Na HA leve, elas podem representar a única modalidade de tratamento por período de tempo variável, de acordo com o risco cardiovascular do indivíduo.

Como também pode ser observado no quadro 3, sempre que a PAS for maior ou igual a 160 e/ou a PAD maior ou igual a 100 mmHg (estágios 2 e 3), ou quando no estágio 1 de hipertensão mas no grupo C de risco cardiovascular, a terapia medicamentosa está indicada. Para a faixa normal limítrofe, a terapia medicamentosa pode estar indicada nos diabéticos e nos portadores de insuficiência cardíaca ou renal. Cabe ressaltar que mesmo em idades avançadas e na hipertensão sistólica isolada, a decisão terapêutica não deve se alterar.

As principais medidas não farmacológicas a serem implementadas e que resultam em maior eficácia anti-hipertensiva, além de serem capazes de reduzir a morbimortalidade CV e que contribuem favoravelmente para o controle de outros fatores de risco cardiovascular associados, são: redução do peso corporal²³, redução na ingestão de sódio²³, aumento na ingestão de potássio, redução do consumo de bebidas alcoólicas e exercício físico regular.

Além destas, a identificação do uso de outras drogas que possam estar contribuindo para a elevação da PA deve ser feita. Destacam-se, entre eles, anti-inflamatórios não-esteróides, anti-histamínicos descongestionantes, antidepressivos tricíclicos, corticosteróides, esteróides anabolizantes, vasoconstritores nasais, carbenoxolona, ciclosporina, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), alcalóides derivados do "ergot", moderadores do apetite, hormônios tireoideanos (altas doses), antiácidos ricos em sódio e cafeína.

Esta estratégia terapêutica deve ser encorajada nos indivíduos idosos, naturalmente adequando a sua implantação às restrições próprias do envelhecimento e à avaliação prévia de condições clínicas associadas.

Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso deve ser individualizado e deve contemplar os seguintes princípios gerais:

- ser eficaz por via oral e bem tolerado
- permitir o menor número possível de tomadas diárias, com preferência para aqueles com posologia de dose única diária.
- iniciar com as menores doses efetivas preconizadas para cada situação clínica, podendo ser aumentadas gradativamente e/ou associar-se a outro hipotensor de classe farmacológica diferente
- respeitar um período mínimo de 4 semanas para se proceder o aumento da dose e ou a associação de drogas, salvo em situações especiais;
- instruir o paciente sobre a doença, efeitos colaterais dos medicamentos, planificação e objetivos terapêuticos
- considerar as condições socioeconômicas

A PA deve ser reduzida para abaixo de 140 mmHg para pressão sistólica e abaixo de 90 mmHg para pressão diastólica. Nos diabéticos²⁴, em vigência de nefropatia e na prevenção secundária do acidente vascular encefálico, níveis inferiores a 130/85 mmHg devem ser o alvo do tratamento. Cabe ressaltar que estes objetivos devem ser alcançados de maneira gradual, observando-se a resposta individual, a manutenção da qualidade de vida, a interação com outros medicamentos e a presença de condições clínicas associadas.

Na atualidade, seis classes de drogas anti-hipertensivas estão disponíveis: diuréticos, inibidores adrenérgicos (de ação central, alfa-bloqueadores e beta-bloqueadores), inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas dos canais de cálcio, vasodilatadores diretos.

Pacientes idosos habitualmente apresentam doenças concomitantes e lesão de órgão alvo, incluindo redução de débito cardíaco, de função renal e hepática. Por outro lado, doenças CV, diabetes tipo 2, dislipidemia, doença pulmonar obstrutiva crônica, processos depressivos, insuficiência vascular periférica, hipertrofia prostática, osteoporose etc, freqüentemente estão presentes nesta faixa etária, exigindo que a escolha do agente

terapêutico seja feito considerando-se as comorbidades e as indicações específicas a cada situação.

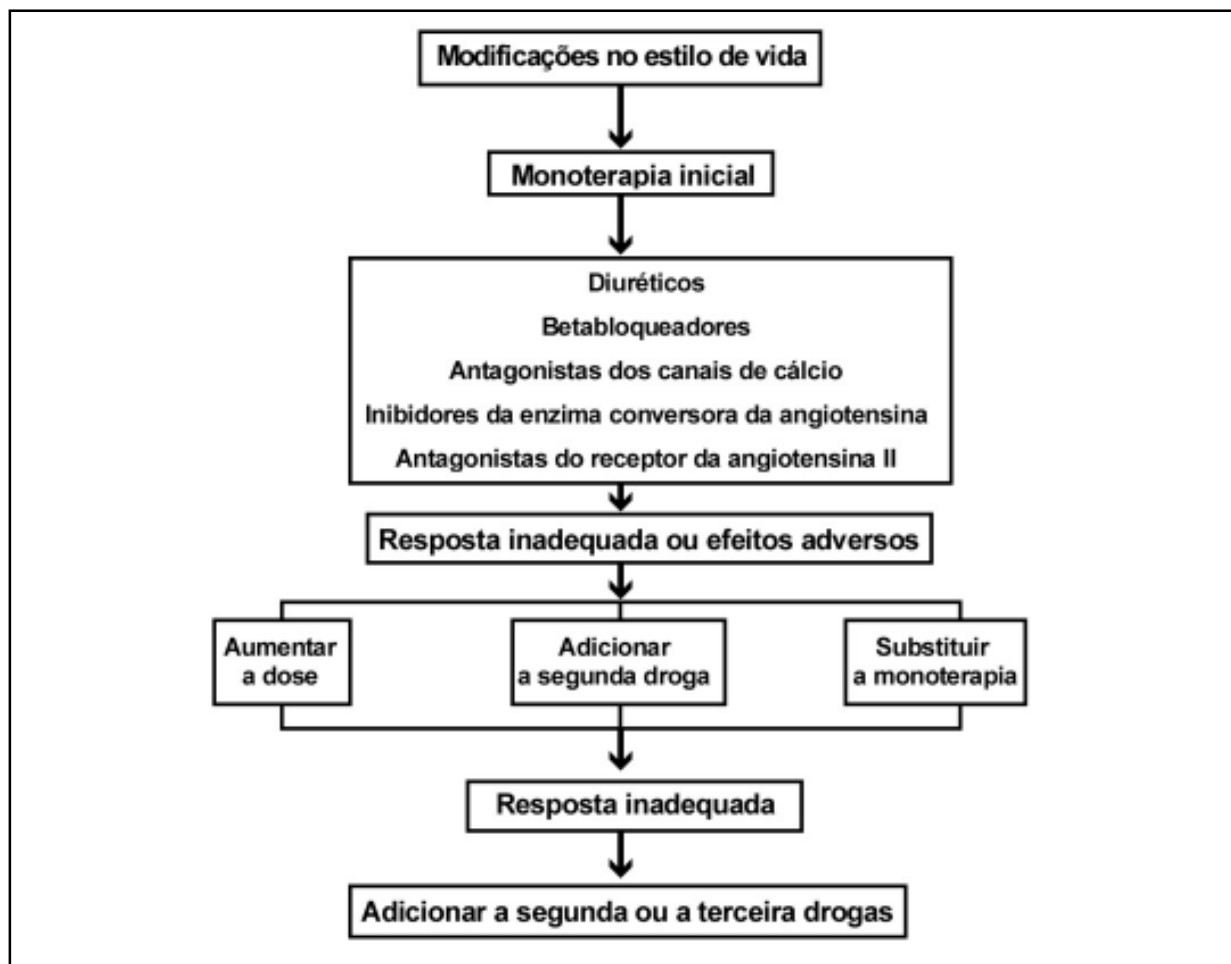
Como já discutido anteriormente, a maioria dos estudos clínicos randomizados realizados em idosos hipertensos demonstraram de forma inequívoca a redução da PA e da morbimortalidade cardiovascular (em especial a incidência de acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca) com o uso de diuréticos (tiazídicos) e beta-bloqueadores (propranolol e atenolol), tanto para hipertensão sisto-diastólica, como para hipertensão sistólica isolada. Os antagonistas dos canais de cálcio nitrendipina e felodipina, e o inibidor da enzima de conversão enalapril também se mostraram úteis para o tratamento da HSI, com redução das taxas de eventos cardiovasculares. Contudo, considerando-se as co-morbidades comuns nessa faixa etária, o tratamento deve ser individualizado e qualquer grupo de medicamentos, com exceção dos vasodilatadores de ação direta, pode ser

apropriado para o controle da pressão arterial em monoterapia inicial, especialmente para pacientes portadores de HA leve a moderada que não responderam às medidas não-medicamentosas.

O fluxograma para o tratamento da HA está apresentado no Figura 2.

A primeira linha de tratamento para HA consiste em diuréticos e beta-bloqueadores. Em HA sistólica isolada, diuréticos e bloqueadores de canais de cálcio estão recomendados. Em presença de doença arterial coronária os beta-bloqueadores são úteis, mas em presença de doença arterial vascular periférica ou em doença pulmonar obstrutiva crônica, por exemplo, seu uso é contra-indicado. Nos idosos com doença arterial coronária os bloqueadores de canal de cálcio podem ser indicados. Na disfunção ventricular esquerda ou na insuficiência cardíaca congestiva diuréticos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina, ou na sua contra-indicação os antagonistas dos

Figura 2
Fluxograma para o tratamento da hipertensão arterial^{3;7}



receptores da angiotensina, constituem a escolha adequada⁶.

Outrossim, os efeitos colaterais dos medicamentos devem ser considerados criteriosamente nos idosos antes de serem prescritos, determinando algumas vezes a conduta a ser tomada. Os bloqueadores de canal de cálcio podem agravar quadros de constipação intestinal, comum nos idosos, enquanto que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina além do efeito de tosse podem contribuir para a perda do paladar, por exemplo^{6,3}.

A despeito das evidências da redução de morbimortalidade, o controle da hipertensão arterial entre os idosos ainda é pobre. Algumas questões ainda permanecem por serem respondidas, como o real benefício do tratamento da hipertensão em estágio 1 nos idosos,⁶ bem como as conclusões finais sobre os benefícios os pacientes muito idosos, conclusões que provavelmente teremos com os resultados finais do estudo HYVET ainda em andamento²⁵.

Referências bibliográficas

- Burt V L, Whelton P, Rocella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25: 305-313
- Censo 2000. IBGE. <http://www.ibge.gov.br/>
- IV Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. SBC 2002, Campos do Jordão.
- Fu Y. Management of hypertensive patients with *Diabetes mellitus*. *Clinical Geriatrics* 2001; 9(9)
- Herlitz J. How to improve the cardiac prognosis for diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: B89-96
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2444
- Franklin SS, Khan AS, Wong ND et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Study. *Circulation* 1999; 100: 354-360
- Benetos A, Safar M, Rudinichi A et al. Pulse pressure, a predictor of long-term cardiovascular mortality. *Hypertension* 1997; 30: 1410-1415
- Domansky MJ, Dans BR, Pfeiffer MA et al. Isolated systolic hypertension: Prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999; 34: 375-380
- Brandão AP, Brandão AA, Freitas EV, Magalhães MEC, Pozzan R. Hipertensão arterial no idoso. In: Freitas EV, Py L, eds. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002: 249-265
- Sander EG. High blood pressure in the geriatric population: treatment considerations. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 223-232
- Elliot WJ, Black HR. Treatment of hypertension in the elderly. *Am Geriatr Cardiol* 2002; 11: 11-21
- Insua JT, Sacks HS, Lau TS, et al. Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 355-362
- Mulrow CD, Cornell JA, Herrera CR, et al. Hypertension in the elderly: implications and generalization of randomized trials. *JAMA* 1994; 272: 1932-1938
- SHEP Cooperative Research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264
- Staesse JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension (Syst-Euro). *Lancet* 1997; 350: 757-764.
- Liu L, Wang JG, Gong L et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertension* 1998; 16: 1823-1829
- Amery A, Brixko P, Clement D et al. Mortality e morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial (EWPHE). *Lancet* 1985; 1: 1394-1354
- Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and Mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertensive (Stop-hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285
- Gong L, Zhang W, Zhu Y et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertension* 1996; 14: 1237-1245
- Coope J, Warrander TS. Randomized trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ (Clin Res Ed)* 1986; 293: 1145-1151
- MRC Working Party. Medical research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-412
- Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA. Applegate WB et al, Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertensive in older persons. A randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA* 1998; 279: 839-846
- Tigh blood pressure control and risk of macrovascular a microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38: UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703-713
- Leonetti G, Zanchetti A. Results of antihypertensive treatment trials in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 11: 41-47