



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

ESCOLA DE MEDICINA

PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

DOUTORADO

ALINE ALEXANDRA IANNONI DE MORAES

**ALVO DA PRESSÃO ARTERIAL DURANTE O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO
DA HIPERTENSÃO EM IDOSOS**

CURITIBA

2016

ALINE ALEXANDRA IANNONI DE MORAES

**ALVO DA PRESSÃO ARTERIAL DURANTE O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO
DA HIPERTENSÃO EM IDOSOS**

Tese de doutorado apresentada
ao Curso de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Pontifícia
Universidade Católica do Paraná
como requisito para a obtenção
do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. José Rocha
Faria Neto.

Co-orientador: Prof^a. Dra
Cristina Pellegrino Baena.

Co-orientador internacional:
Prof. Dr. Oscar H Franco.

CURITIBA

2016

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central

M827a
2016 Moraes, Aline Alexandra Iannoni de
Alvo da pressão arterial durante o tratamento medicamentoso da hipertensão em idosos / Aline Alexandra Iannoni de Moraes; orientador: José Rocha Faria Neto; co-orientador: Cristina Pellegrino Baena. – 2016.
115 f. : il. ; 30 cm

Tese (doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2016

Inclui bibliografias.

1. Hipertensão. 2. Hipertensão em idosos. 3. Medicamentos - Administração. I. Faria Neto, José Rocha. II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título

CDD 22. ed. – 616.132



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Escola de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Stricto Sensu

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE TESE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE DOUTORADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.

Aos 14 dias do mês de dezembro de 2016, realizou-se a sessão pública de defesa de tese, "ALVO DA PRESSÃO ARTERIAL DURANTE O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA HIPERTENSÃO EM IDOSOS" apresentado por Aline Alexandra Iannoni de Moraes para obtenção do título de Doutor; Área de Concentração: Medicina e áreas afins.

A Banca Examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. José Rocha Faria Neto (PUCPR) – Presidente	
Prof. Dr. Emilton Lima Junior (PUCPR)	
Prof. Dr. José Knopfholz (PUCPR)	
Prof. Dr. Miguel Morita Fernandes da Silva (HCC)	
Prof. Dr. Celso Amodeo (IDPC)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. Dr. José Rocha Faria Neto Conceito: Aprovado
Prof. Dr. Emilton Lima Junior Conceito: Aprovado
Prof. Dr. José Knopfholz Conceito: APROVADA
Prof. Dr. Miguel Morita Fernandes da Silva Conceito: APROVADA
Prof. Dr. Celso Amodeo Conceito: APROVADO

Parecer Final: Aprovado

Observações da Banca Examinadora:

Prof. Dr. José Rocha Faria Neto
Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dr. Roberto Flávio Silva Pecoits-Filho
Coordenador do PPGCS PUCPR

NOTA BIOGRÁFICA

Aline Alexandra Iannoni de Moraes. Nascida em São Paulo – SP, criada em São Bento do Sul – SC, graduou-se em Medicina pela Universidade Federal do Paraná (UFPR) em 2007. Concluiu a residência em Clínica Médica no Hospital de Clínicas – UFPR em 2010. Concluiu a residência em Cardiologia no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em 2012. Concluiu residência em Hipertensão Arterial no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em 2013. Recebeu título de Cardiologista pela Sociedade Brasileira de Cardiologia em 2013. Com 8 artigos publicados, participação em 6 capítulos de livros, mais de 20 apresentações em congressos e tendo recebido o prêmio Alberto Ferrari de Melhor Pôster no Congresso Europeu de Hipertensão Arterial em 2013, vinculou-se ao Doutorado em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) em 2014. Na PUC/PR, sob a orientação do Prof. Dr. José Rocha Faria Neto e a co-orientação da Prof^a. Dr^a. Cristina Pellegrino Baena, elaborou esta tese de doutorado. Entre julho de 2015 e julho de 2016, realizou Doutorado Sanduíche no setor de Epidemiologia Cardiovascular da Erasmus Medical Center em Roterdã – Holanda (bolsa CNPq número 233188/2014-2-SWE). É professora da PUC/PR e médica cardiologista do Hospital Marcelino Champagnat.

DEDICATÓRIA

*Dedico os trabalhos desta tese às famílias,
esperando que os conhecimentos gerados permitam:
que nossos pais vivam mais e melhor,
que tenhamos o maior tempo de vida possível com nossos amores e amigos,
e que nossos filhos desfrutem dos avanços que ainda estão por vir.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os educadores que participaram de minha formação e que me ajudaram, portanto, a ser capaz de desenvolver esta tese de doutorado. Para resumir, agradeço às minhas professoras do pré-primário do Colégio Rio Branco (SP) por terem me ensinado a gostar de estudar. Agradeço ao meu professor de química, Edvino, do Colégio São José (SC), por ter incentivado meu interesse científico. Agradeço ao meu professor de educação física, Ismael, do Colégio São José (SC), por ter encerrado minhas aspirações ao basquete. Agradeço ao meu professor de fisiologia, Fogaça, UFPR, por ter-me feito apaixonar por cardiologia. Agradeço ao professor Eduardo Paiva, HC-UFPR, por ter-me feito compreender a clínica médica. Agradeço a todos os médicos do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) pela maestria com a qual me fizeram compreender todos os diversos aspectos da cardiologia. Agradeço ao Setor de Hipertensão Arterial e Nefrologia do IDPC, em especial ao Dr Celso Amodeo, pelo alto nível de aprendizado que me foi possível adquirir durante o um ano de pós-graduação. Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. José Rocha Faria Neto, pelas grandes discussões que tivemos durante a elaboração da tese, e à minha co-orientadora, Prof^a. Dr^a. Cristina Pellegrino Baena, por todo o apoio e ensinamento metodológico – você foi fundamental, e te serei sempre grata. Agradeço à Dr^a. Maryam Kavousi pela orientação e a Arjola Bano, minha grande amiga, por todo o apoio que me deram durante o período em que estive na Erasmus-MC. Agradeço à PUCPR pelo incentivo e apoio que dá aos seus professores, garantindo nosso aprimoramento profissional e pessoal permanentes.

Agradeço aos meus pais, Eduardo e Cristina, por terem feito parte de absolutamente todo esse processo. A paixão de vocês por estudar é contagiante, além de hereditária. Agradeço à minha irmã, Érika, por me fazer uma pessoa melhor.

Agradeço ao meu marido, Douglas, por tudo o que aprendemos juntos. Descobrimos e amadurecemos o pensamento científico juntos. Juntos, somos os mais chatos e os mais legais, e sou muito feliz porque você é o meu companheiro de vida. Obrigada por me compreender tão bem.

RESUMO

Frente ao envelhecimento das populações, o mundo se prepara para lidar com o esperado aumento da prevalência das doenças crônicas não transmissíveis. Dentre as doenças crônicas não transmissíveis, a hipertensão arterial se destaca por sua importância como fator de risco cardiovascular e elevada prevalência, particularmente em indivíduos idosos. Sabe-se que o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial reduz eventos em idosos. No entanto, não está claro se a redução da pressão arterial sistólica (PAS) para níveis < 140 mmHg resulta em benefícios adicionais quando comparada aos níveis entre 140 e < 150 mmHg. Também existem dúvidas quanto aos níveis ideais de pressão arterial diastólica (PAD) < 90 mmHg nesta população, e quanto à combinação ideal entre PAS e PAD capaz de conferir a maior redução de desfechos cardiovasculares sem aumentar eventos adversos. Tampouco é conhecido se há diferença dos benefícios relacionados às diversas faixas de PAS e PAD entre idosos frágeis e não-frágeis.

Nesta tese de doutorado, apresentamos uma revisão sistemática e meta-análise de estudos randomizados, suas análises pós-hoc e subanálises e um estudo de coorte. Neles, avaliamos a associação entre incidência de eventos cardiovasculares e de morte por todas as causas e as diversas faixas de PAS < 150 mmHg e de PAD < 90 mmHg em idosos sob tratamento medicamentoso de hipertensão arterial. No estudo de coorte, analisamos, ainda, o efeito combinado entre PAS e PAD e providenciamos análises para o subgrupo de idosos frágeis.

Demonstramos que o alvo de PAS entre 140 e < 150 mmHg está associado à redução do risco de acidente vascular encefálico (AVE), morte cardiovascular e morte por todas as causas, sem aumentar o risco de doença arterial coronariana (DAC) na população idosa geral. Entre os idosos não-frágeis, particularmente quando os níveis de PAD são > 70 mmHg, a redução da PAS para níveis entre 130 e < 140 mmHg provavelmente traz benefício adicional. Ainda não está claro se a redução da PAS para níveis < 130 mmHg resulta em redução adicional de eventos cardiovasculares, e o potencial para aumento de eventos adversos associados à redução da pressão arterial (e.g. “curva em J” e efeitos colaterais induzidos pelos medicamentos) devem ser considerados para a tomada de decisão.

Nossos resultados reforçam a necessidade de se realizar estudos randomizados que avaliem o impacto das diversas faixas de PAS < 150 mmHg sobre AVE, DAC, morte cardiovascular e mortalidade por todas as causas em idosos. Destaca, ainda, a importância da estratificação dos achados de acordo com a fragilidade e a consideração dos efeitos combinados entre PAS e PAD durante o tratamento anti-hipertensivo de indivíduos com idade ≥ 60 anos de idade. Por hora, considerando que a recomendação de níveis de PAS < 140 mmHg pelas diretrizes é baseada em opinião de especialistas, os trabalhos desenvolvidos nesta tese proporcionam evidência superior para recomendar a faixa de PAS entre 130 e 139 mmHg em idosos não frágeis. Nossos resultados também reforçam a recomendação atual de manter a PAS entre 140 e 149 mmHg na população geral de idosos, particularmente nos frágeis.

ABSTRACT

With the progressive ageing of populations, the world prepares to deal with the expected increase in chronic noncommunicable diseases. Among chronic noncommunicable diseases, hypertension stands out for its importance as a cardiovascular risk factor and high prevalence, particularly in elderly individuals. It is known that antihypertensive drug treatment reduces events in the elderly. However, it is not clear whether the reduction of systolic blood pressure (SBP) into levels <140 mmHg results in additional benefits when compared to levels between 140 and <150 mmHg. There are also doubts regarding the ideal diastolic blood pressure (DBP) levels <90 mmHg in this population, and the ideal combination between SBP and DBP that offers the greatest reduction of cardiovascular outcomes without increasing adverse events. It is also unknown whether there is a difference in the benefits related to the various ranges of SBP and DBP among frail and non-frail elderly.

In this PhD thesis, we present a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, their post-hoc analyses and subanalyses, as well as a cohort study. In both studies, we analyzed the associations between different ranges of SBP <150 mmHg and DBP <90 mmHg with incident cardiovascular events and all-cause mortality in elderly subjects under antihypertensive drug treatment. In the cohort study, we also analyzed the combined effects between SBP and DBP and provided analyzes for the subgroup of frail elderly.

We found that the SBP target between 140 and <150 mmHg is associated with a lower risk of stroke, cardiovascular death and all-cause death, without increasing the risk of coronary artery disease (CAD) in the general elderly population. Among non-frail elderly, lowering SBP into levels between 130 and <140 mmHg probably brings additional benefit, particularly when DBP levels are > 70 mmHg. It is still unclear whether the reduction of SBP into levels <130 mmHg results in further reduction of cardiovascular events, and the potential for increased adverse events associated with blood pressure lowering (e.g. "J-curve" and drug-induced side effects) should be considered during decision-making.

Our results highlight the need to carry out randomized studies to evaluate the impact of the various SBP ranges < 150 mmHg on stroke, CAD, cardiovascular death and all-cause mortality in the elderly. It also highlights the importance of the stratification of the findings according to frailty and the consideration of the combined effects between SBP and DBP during the antihypertensive treatment of individuals aged ≥ 60 years of age. Considering that current recommendation of SBP levels <140 mmHg for the guidelines is based on expert opinion, we provide stronger evidence to recommend the range of SBP between 130 and 139 mmHg in non-frail elderly patients and reinforce the recommendation of keeping SBP between 140 and 149 mmHg in the general population of the elderly, particularly in frail subjects.

EPÍGRAFE

“It’s not how old you are, it’s how you are old.”

“Não é a sua idade, é como você envelhece.”

Jules Renard (1864 – 1910)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PALAVRAS EM PORTUGUÊS:

AVE – acidente vascular encefálico
DAC – doença arterial coronariana
DCbV – doença cerebrovascular
DH – doenças hipertensivas
DIC – doenças isquêmicas do coração
DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG – eletrocardiograma
DCV – doença cerebrovascular
IAM – infarto agudo do miocárdio
IC 95% - intervalo de confiança 95%
IC – insuficiência cardíaca
ICC – insuficiência cardíaca congestiva
IMC – índice de massa corporal
PAD – pressão arterial diastólica
PAS – pressão arterial sistólica
TEP – tromboembolismo pulmonar

PALAVRAS EM INGLÊS:

95% CI – 95% confidence interval
ACEi – angiotensin converter enzyme inhibitor
AMI – acute myocardial infarction
Anti-HTN – anti-hypertensives
ARB – angiotensin receptor blocker
BB – beta-blockers
BMI – body mass index
BP – blood pressure
CABG – coronary artery bypass graft
CCB – calcium channel blockers

CHD – coronary heart disease
CV mortality – cardiovascular mortality
D + L – Der Simonian – Laird random effect model
DM – diabetes mellitus
eGFR – estimated glomerular filtration rate
Erasmus-MC – Erasmus Medical Center
FI – frailty index
FU – follow-up time
HF – heart failure
HR – hazard ratio
I-V – inverse variance
LVH – left ventricular hypertrophy
LSD – least significant difference
MCMC: conditional specification multiple imputation
Na – not applicable
Nd – not described
NSAIDS – non-steroidal anti-inflammatory drugs
PCI – percutaneous coronary intervention
p-h/as of RCTs: post-hoc analyses or subanalyses of randomized controlled trials
PI – principal investigator
RCTs – randomized controlled trials
RR – relative risk
RS – Rotterdam Study
SBP – systolic blood pressure
TIA – transient ischemic attack
Yo – years-old

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. JUSTIFICATIVA	7
3. OBJETIVOS	8
3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
4. MÉTODOS	9
4.1 ARTIGO I	9
4.2 ARTIGO II	11
4.2.1 O ESTUDO ROTTERDAM	11
4.2.2 O SISTEMA DE SAÚDE NA HOLANDA	15
4.2.3 MÉTODO DE AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL NO ESTUDO ROTTERDAM	19
4.2.4 DEFINIÇÃO DO USO DE MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS NO ESTUDO ROTTERDAM	19
4.2.5 DEFINIÇÃO DE DESFECHOS NO ESTUDO ROTTEDAM	19
4.2.5.1 DEFINIÇÃO DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA NO ROTTERDAM	20
4.2.5.2 DEFINIÇÃO DE ACIDENTE VASCULAR ENCCEFÁLICO NO ESTUDO ROTTERDAM	21
4.2.5.3 DEFINIÇÃO DE MORTE CARDIOVASCULAR NO ESTUDO ROTTERDAM	22
4.2.6 DEFINIÇÃO DE FRAGILIDADE NO ESTUDO ROTTEDAM	23
4.2.7 A APLICAÇÃO DO ESTUDO ROTTEDAM NESTA TESE	30
5. DESENVOLVIMENTO	32
5.1 ARTIGO I: SYSTOLIC BLOOD PRESSURE TARGETS IN THE ELDERLY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	32
ABSTRACT	35

INTRODUCTION	36
METHODS	36
RESULTS	39
DISCUSSION	42
AUTHORS CONTRIBUTIONS	45
REFERENCES	50
eAPPENDIX 1	56
eAPPENDIX 2	69
5.2 ARTIGO II BLOOD PRESSURE RANGES, CARDIOVASCULAR EVENTS AND ALL-CAUSE MORTALITY IN ELDERLY SUBJECTS UNDER ANTIHYPERTENSIVE DRUG TREATMENT - THE ROTTERDAM STUDY	71
ABSTRACT	72
INTRODUCTION	74
METHODS	75
RESULTS	78
DISCUSSION	80
REFERENCES	89
SUPPLEMENTARY MATERIAL	93
6. DISCUSSÃO	94
6.1 AS FAIXAS DE PRESSÃO ARTERIAL E O RISCO DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO	95
6.2 AS FAIXAS DE PRESSÃO ARTERIAL E O RISCO DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	96
6.3 AS FAIXAS DE PRESSÃO ARTERIAL E O RISCO DE MORTE CARDIOVASCULAR	97
6.4 AS FAIXAS DE PRESSÃO ARTERIAL E O RISCO DE MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS	98
6.5 FORÇAS E LIMITAÇÕES	99
6.6 CONCLUSÕES	101
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	103
REFERÊNCIAS	106

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: EVOLUÇÃO DA TAXA DE MORTALIDADE POR DOENÇA CARDIOVASCULAR NO BRASIL DE 2000 A 2013.....	2
FIGURA 2: TAXA DE MORTALIDADE NO BRASIL POR DOENÇA CARDIOVASCULAR E DISTRIBUIÇÃO POR CAUSAS NO ANO DE 2013	2
FIGURA 3: MORTALIDADE CARDIOVASCULAR DE ACORDO COM OS NÍVEIS TENSIONAIS E A IDADE EM PACIENTES TRATADOS OU NÃO PARA HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	3
FIGURA 4: CURVA EM J PARA INCIDÊNCIA DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO EM PACIENTES DO ESTUDO PROVE IT-TIMI22	5
FIGURA 5: A CIDADE DE ROTERDÃ – HOLANDA E O BAIRRO DE OMMOORD	11
FIGURA 6: MÉDICA EXAMINANDO PARTICIPANTE DO ESTUDO ROTTERDAM NO CENTRO DE PESQUISA LOCALIZADO NO CENTRO DO BAIRRO DE OMMOORD	12
FIGURA 7: DIAGRAMA DAS AVALIAÇÕES REALIZADAS NO ESTUDO ROTTERDAM.....	13
FIGURA 8: COMPLEXO HOSPITALAR ERASMUS (ERASMUS – MC)	14
FIGURA 9: MORTALIDADE POR INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO OU POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COMO CAUSA PRIMÁRIA NA HOLANDA ENTRE 1980 E 2012	18
FIGURAS DO ARTIGO I:	
FIGURE 1. FLOW DIAGRAM FOR STUDY SELECTION.....	48
FIGURE 2. CARDIOVASCULAR OUTCOMES AND ALL-CAUSE MORTALITY FOR SYSTOLIC BLOOD PRESSURE 130 TO < 140 MMHG VERSUS ≥140 MMHG...	49
FIGURE 1E. SENSITIVITY ANALYSIS ON CARDIOVASCULAR OUTCOMES AND ALL-CAUSE MORTALITY	60
FIGURE 2E. BEGG'S FUNNEL PLOT AND EGGER'S TEST FOR ASSESSMENT OF PUBLICATION BIAS.....	61

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: MORTALIDADE CARDIOVASCULAR E TOTAL NA HOLANDA DE 2003 A 2012	17
TABELA 2: CAUSAS DE MORTE CARDIOVASCULAR NA HOLANDA EM 2012.....	18
TABELA 3: CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO DE MORTE CARDIOVASCULAR NO ESTUDO ROTTERDAM	22
TABELA 4: ESCALAS SIMPLES PARA IDENTIFICAÇÃO DE INDIVÍDUOS FRÁGEIS	23
TABELA 5: DÉFICITS INCLUÍDOS NO ÍNDICE DE FRAGILIDADE NO ESTUDO ROTTERDAM.....	25
TABELAS DO ARTIGO I	
TABLE 1: SUMMARY CHARACTERISTICS OF INCLUDED STUDIES AND PARTICIPANTS ACCORDING TO ACHIEVED SYSTOLIC BLOOD PRESSURE GROUPS	45
TABLE 2: BASELINE AND ACHIEVED BLOOD PRESSURE LEVELS AND ASSOCIATED CARDIOVASCULAR OUTCOMES AND ALL-CAUSE MORTALITY	46
TABLE 1E: LOCATION AND ADJUSTMENTS DONE IN EACH STUDY	62
TABLE 2E: ADVERSE EVENTS IN DIFFERENT SYSTOLIC BLOOD PRESSURE TARGETS FOR THE ELDERLY	63
TABLE 3E: QUALITY ASSESSMENT FOR RCT (ALL OUTCOMES)	64
TABLE 4E: QUALITY ASSESSMENT FOR SUBANALYSES AND POST-HOC ANALYSES OF RCTS	65
TABELAS DO ARTIGO II	
TABLE 1: BASELINE CHARACTERISTICS SYSTOLIC BLOOD PRESSURE GROUPS	84
TABLE 2: EVENTS IN ELDERLY SUBJECTS ACCORDING TO SYSTOLIC AND DIASTOLIC BLOOD PRESSURE RANGES	85

TABLE 3: COMBINED EFFECTS OF SYSTOLIC AND DIASTOLIC BLOOD PRESSURE	86
TABLE 4: EVENTS IN FRAIL PARTICIPANTS ACCORDING TO SYSTOLIC AND DIASTOLIC BLOOD PRESSURE RANGES	88
TABLE S1: BASELINE CHARACTERISTICS DIASTOLIC BLOOD PRESSURE GROUPS.....	93

1 INTRODUÇÃO

Dados da Organização Mundial da Saúde apontam que o número de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos aumentará de 900 milhões para 2 bilhões entre 2015 e 2050, o que representa um aumento de 12% para 22% da população mundial (Organization, 2015). O envelhecimento das populações traz consigo diversos aspectos positivos pessoais e sociais, uma vez que indivíduos com 60 anos ou mais têm se mantido membros ativos da sociedade (Organization, 2015). Frente ao esperado aumento da prevalência das doenças crônicas não transmissíveis, o mundo se prepara para garantir a saúde e a qualidade de vida desta importante parte da população.

A hipertensão arterial se destaca entre as doenças crônicas não transmissíveis por sua importância como fator de risco cardiovascular e elevada prevalência, particularmente em indivíduos idosos. Trata-se de importante fator de risco para infarto agudo do miocárdio (IAM) (Yusuf *et al.*, 2004) e da maior causa reversível de acidente vascular encefálico (AVE) no mundo, conferindo aumento do risco em 3,8 vezes e que se eleva para 9,1 vezes quando considerado AVE hemorrágico (O'donnell *et al.*, 2010). No Brasil, a prevalência média da hipertensão arterial é de 32,5% (Malachias *et al.*, 2016a) e a doença cardiovascular é responsável por aproximadamente um terço do total de mortes. Ainda que a doença isquêmica cardíaca e os eventos cerebrovasculares tenham grande importância como causas de óbito cardiovascular entre os brasileiros, nosso país tem seguido o padrão de redução da mortalidade cardiovascular exibido pelos países desenvolvidos (Figura 1 e Figura 2) (Malachias *et al.*, 2016a).

Frente ao processo de envelhecimento mundial, existe o risco de que a mortalidade cardiovascular volte a aumentar. Isto porque o risco de eventos coronarianos e cerebrovasculares se eleva consideravelmente a cada década de vida (Figura 3) (Lewington *et al.*, 2002). Assim, o controle dos fatores de risco cardiovasculares, particularmente da hipertensão arterial, que atinge mais de 60% dos idosos (Malachias *et al.*, 2016a), terá importância cada vez maior para garantir a saúde das populações.

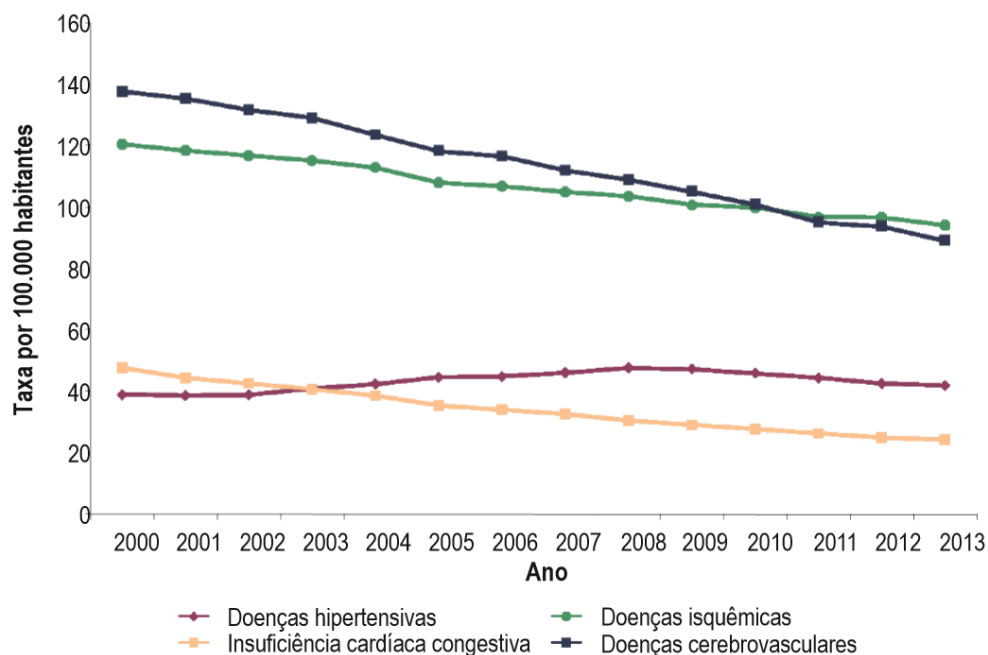


Figura 1. Evolução da taxa de mortalidade por doença cardiovascular no Brasil de 2000 a 2013. Adaptado de: (Malachias *et al.*, 2016a).

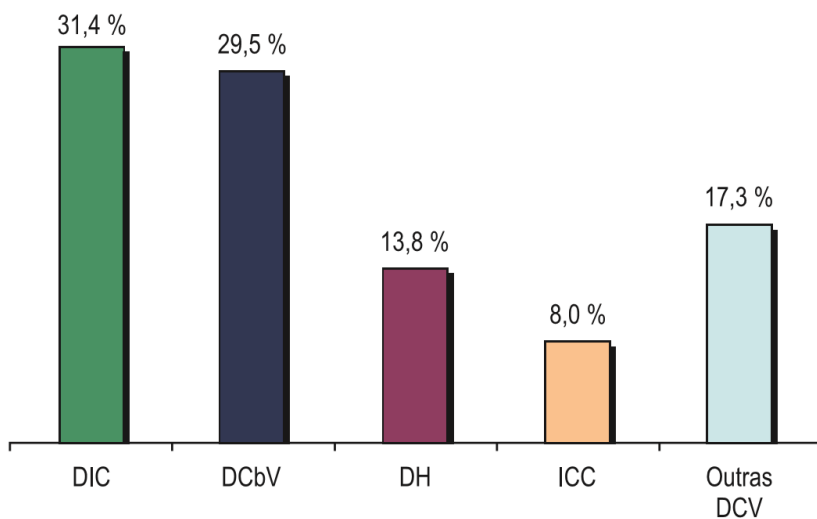


Figura 2. Taxa de mortalidade no Brasil por doença cardiovascular (DCV) e distribuição por causas no ano de 2013. DIC: doenças isquêmicas do coração; DCbV: doença cerebrovascular; DH: doenças hipertensivas; ICC: insuficiência cardíaca congestiva. Adaptado de: (Malachias *et al.*, 2016a).

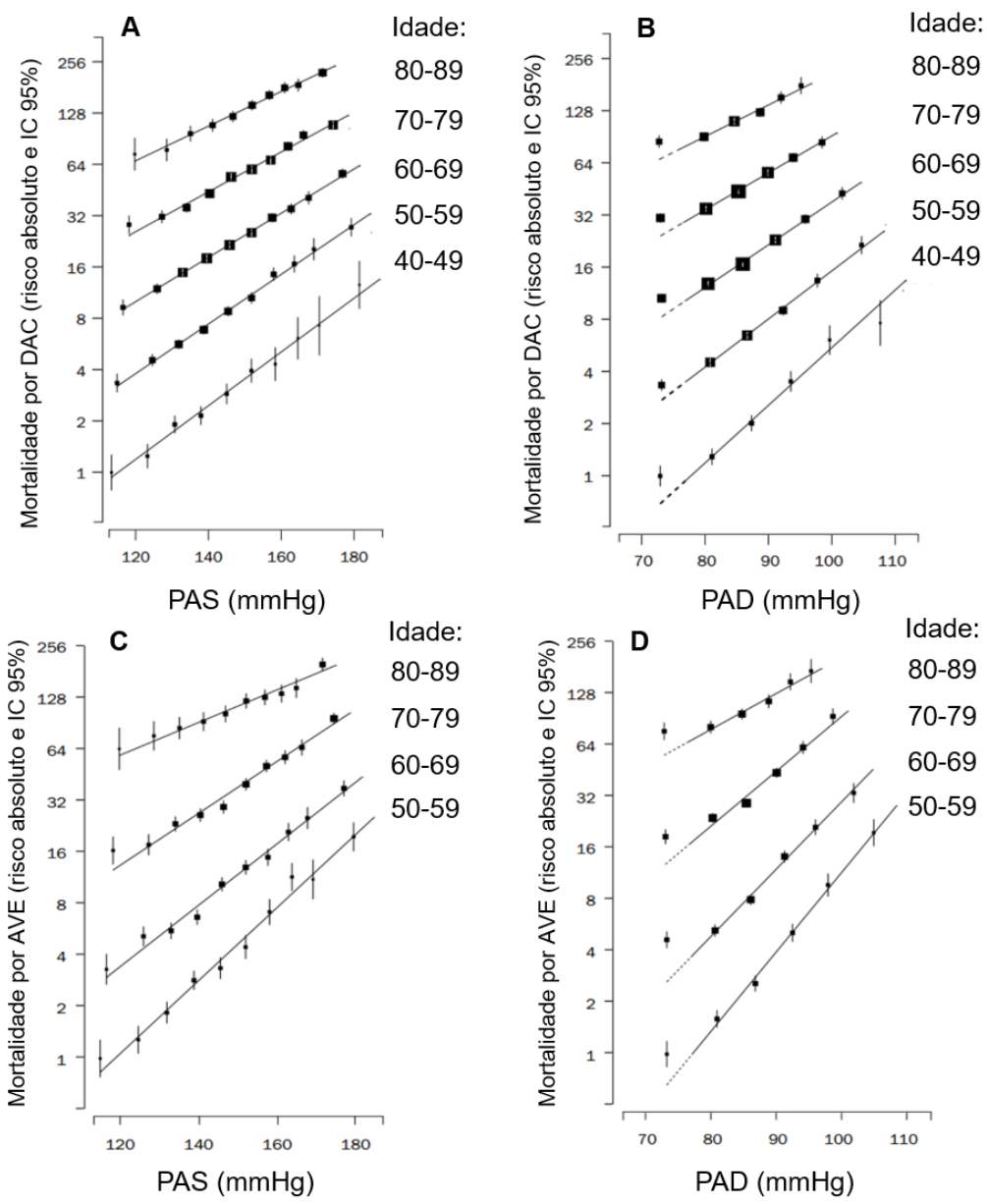


Figura 3. Mortalidade cardiovascular de acordo com os níveis tensionais e a idade em pacientes tratados ou não para hipertensão arterial. Painel A: Mortalidade por doença arterial coronariana de acordo com a pressão arterial sistólica. Painel B: Mortalidade por doença arterial coronariana de acordo com a pressão arterial diastólica. Painel C: Mortalidade por acidente vascular encefálico de acordo com a pressão arterial sistólica. Painel D: Mortalidade por acidente vascular encefálico de acordo com a pressão arterial diastólica. DAC: doença arterial coronariana; IC 95%: intervalo de confiança 95%; AVE: acidente vascular encefálico; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Adaptado de: (Lewington *et al.*, 2002).

O tratamento da hipertensão arterial é eficaz na redução de eventos cardiovasculares na população geral e nos idosos. Diversos estudos e uma meta-análise avaliaram o uso de anti-hipertensivos em comparação com placebo e demonstraram que a redução da pressão arterial sistólica (PAS) para níveis entre 140 e 150 mmHg diminui o risco de AVE, IAM, insuficiência cardíaca, morte cardiovascular e morte por todas as causas (Probstfield, 1991; Beckett *et al.*, 2008; Musini *et al.*, 2012). No entanto, ainda não está claro se a redução da PAS para níveis inferiores a 140 mmHg resulta em benefícios adicionais. Esta incerteza deriva dos resultados conflitantes observados em estudos clínicos randomizados (RCTs) que avaliaram diferentes alvos de PAS menores do que 140 mmHg (Group, 2008; Ogihara *et al.*, 2010; Okin *et al.*, 2012; Wei *et al.*, 2013; Williamson *et al.*, 2016b), bem como da demonstração de maior risco de eventos cardiovasculares associada com a redução excessiva da pressão arterial, o fenômeno denominado “curva em J” (Odden *et al.*, 2012).

O mecanismo fisiopatológico geral da curva em J é que a redução da pressão arterial promovida pelo tratamento anti-hipertensivo poderia resultar em aporte sanguíneo insuficiente para órgãos vitais (Tanna e Bangalore, 2015; Zhang *et al.*, 2016). Órgãos cujas artérias apresentem placas ateromatosas determinando redução crônica da perfusão tecidual estariam particularmente sujeitos à isquemia induzida por baixos níveis tensionais (Zhang *et al.*, 2016). Neste sentido, estudos em idosos têm demonstrado associação entre redução da pressão arterial e aumento de eventos cardiovasculares (Sabayan *et al.*, 2013; Peralta *et al.*, 2014), mortalidade cardiovascular (Dorresteijn *et al.*, 2012) e mortalidade por todas as causas (Dorresteijn *et al.*, 2012; Odden *et al.*, 2012; Peralta *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2016), particularmente naqueles com doença arterial coronariana (Figura 4) (Cruickshank *et al.*, 1987; Messerli *et al.*, 2006; Bangalore *et al.*, 2014).

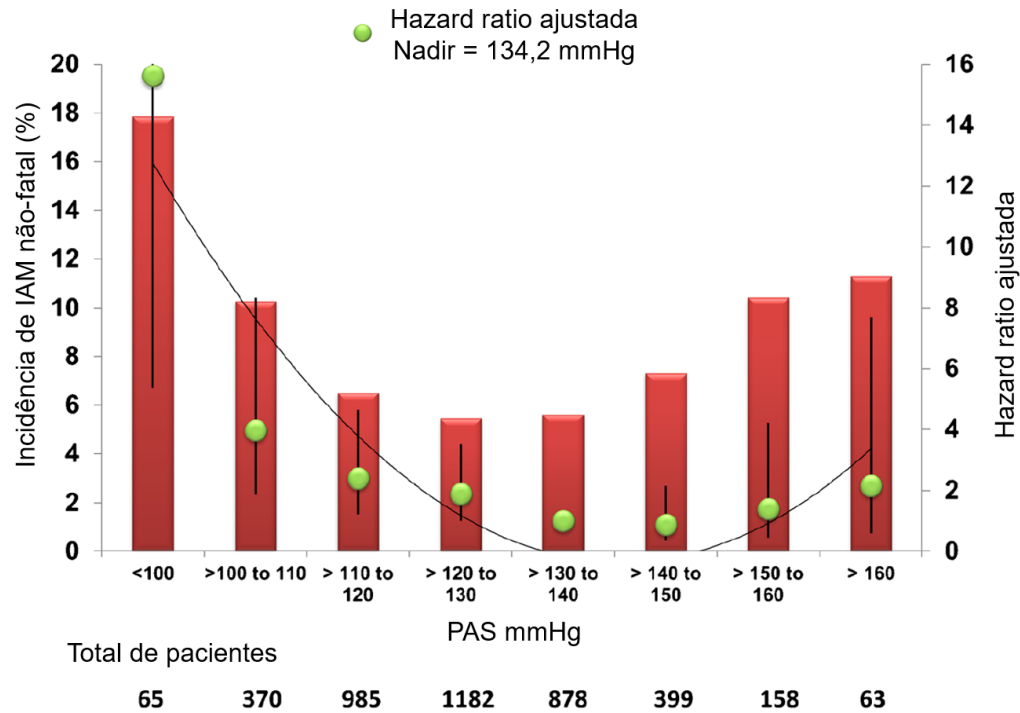


Figura 4. Curva em J para incidência de infarto agudo do miocárdio em pacientes do estudo PROVE IT-TIMI 22. IAM: infarto agudo do miocárdio; PAS: pressão arterial sistólica. Adaptado de: (Tanna e Bangalore, 2015)

Um grande desafio da pesquisa em pacientes idosos é a heterogeneidade desta população. A população idosa agrega desde indivíduos com boa capacidade funcional até aqueles frágeis, com expectativa de vida reduzida. Esta heterogeneidade faz com que a variabilidade dos diversos subgrupos possa atenuar os efeitos presentes na população idosa e pode ser uma das justificativas para as divergências observadas entre estudos (Kang e Wang, 2016). É possível, ainda, que o nível tensional ideal seja personalizado, dependendo do órgão perfundido, da função e estrutura vascular e do efeito combinado da PAS e da PAD no indivíduo (Sheng *et al.*, 2013). Mesmo assim, também é provavelmente possível identificar um nível tensional universal abaixo do qual a maior parte dos pacientes hipertensos idosos se beneficiem (Kang e Wang, 2016) ou, ao menos, que seja possível caracterizar um pequeno número de subpopulações que se beneficiem de alvos diferentes. A fragilidade é uma medida que pode caracterizar essas subpopulações, possibilitando a identificação dos pacientes que possuam um risco semelhante (Zhang *et al.*, 2016).

Associado às evidências conflitantes sobre os benefícios de se obter níveis tensionais < 140 mmHg em idosos, esta população tem maior potencial para desenvolvimento de eventos adversos associados à terapia medicamentosa. A disfunção renal e a hipotensão ortostática, que pode culminar em quedas e fraturas, são preocupações ainda mais constantes nos indivíduos frágeis (Kjeldsen *et al.*, 2000).

Por todos estes motivos, a Diretriz da Sociedade Europeia (Mancia *et al.*, 2013), o 8º Joint americano (James, 2014) e a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (Malachias *et al.*, 2016b) recomendam o alvo de PAS < 150 mmHg durante o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial em idosos e, baseados em opinião de especialistas, condicionaram a recomendação do alvo de PAS < 140 mmHg à tolerância individual (Mancia *et al.*, 2013; James, 2014; Malachias *et al.*, 2016b). A recomendação para o tratamento da PAD é que se atinja níveis inferiores a 90 mmHg (Mancia *et al.*, 2013; James, 2014).

Com os objetivos de avaliar os efeitos sobre eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas de diversos níveis de PAS < 150 mmHg e PAD < 90 mmHg e suas diferentes combinações na população idosa sob tratamento medicamentoso anti-hipertensivo, bem como detectar possíveis diferenças destas associações no subgrupo de indivíduos frágeis, desenvolvemos dois trabalhos nesta tese de doutorado. Inicialmente, realizamos uma revisão sistemática de literatura e meta-análise de estudos randomizados para esclarecer as evidências quanto ao nível de PAS capaz de reduzir eventos cardiovasculares e morte por todas as causas sem ser acompanhado de aumento expressivo de eventos adversos sérios durante o tratamento medicamentoso com anti-hipertensivos em pacientes idosos. Em seguida, avaliamos indivíduos hipertensos sob uso de terapia medicamentosa participantes da coorte Rotterdam quanto à associação entre diversas faixas de PAS e PAD e suas combinações com eventos cardiovasculares e morte por todas as causas. Avaliamos, ainda, o efeito da presença de fragilidade sobre tais associações. A coorte Rotterdam, um estudo realizado na Holanda, foi selecionada para estas duas últimas análises devido ao acompanhamento prolongado de idosos e qualidade dos dados coletados.

2 JUSTIFICATIVA

É incerto se o controle da PAS para níveis inferiores a 140 mmHg pode resultar em redução adicional de eventos cardiovasculares e morte por todas as causas quando comparado à obtenção de níveis entre 140 e 150 mmHg, sem resultar em aumento expressivo de eventos adversos sérios durante o tratamento com medicamentos anti-hipertensivos na população idosa (Mancia *et al.*, 2013; James, 2014). A incerteza sobre o alvo ideal dos níveis tensionais durante o tratamento medicamentoso em hipertensos idosos dificulta a prática médica diária e pode expor esta população a maiores riscos. A seleção de um alvo tensional mais elevado do que o ideal expõe o indivíduo idoso a maior risco de eventos cardiovasculares, particularmente de AVE e IAM. Estes eventos, além de potencialmente fatais, podem cursar com limitações físicas e mentais graves, sequelas estas que impõem grande custo pessoal, familiar e para a sociedade. A seleção de um alvo tensional mais baixo do que o ideal também expõe o indivíduo idoso a risco. Estes riscos são advindos dos efeitos colaterais dos medicamentos anti-hipertensivos, do risco de hipotensão ortostática com consequentes quedas e fraturas, bem como do potencial para aumento de eventos cardiovasculares associados aos níveis tensionais muito baixos.

Também não está claro se a associação entre redução dos níveis tensionais e aumento de eventos cardiovasculares e de morte por todas as causas demonstrada em estudos observacionais é dependente do efeito combinado entre PAS e PAD, bem como se a presença de fragilidade altera o padrão de tais associações. O esclarecimento destas questões pode auxiliar a determinar subpopulações de indivíduos idosos que se beneficiam de alvos diferentes.

3 OBJETIVOS

O objetivo primário de ambos os trabalhos foi avaliar o impacto de diferentes faixas de PAS menores do que 150 mmHg e PAD menores do que 90 mmHg sobre doença arterial coronariana (DAC), AVE, morte cardiovascular e mortalidade total durante o tratamento medicamentoso com anti-hipertensivos em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos de idade. Na meta-análise, a definição dos eventos cardiovasculares foi aquela estabelecida por cada estudo e o desfecho IAM foi avaliado como DAC. No estudo de coorte, a definição de eventos cardiovasculares foi aquela estabelecida pelo estudo Rotterdam (Hofman *et al.*, 2015) e encontra-se descrita em maiores detalhes na seção de Métodos.

O objetivo secundário da revisão sistemática e meta-análise, foi avaliar o impacto dos mesmos alvos de PAS sobre eventos adversos sérios. Definimos como eventos adversos sérios a ocorrência de fraturas, insuficiência renal e os eventos considerados como sérios pela definição de cada estudo.

Os objetivos secundários da análise do estudo Rotterdam foram avaliar o impacto do efeito combinado entre PAS e PAD e da presença de fragilidade sobre o padrão das associações entre níveis tensionais e desfechos cardiovasculares e morte por todas as causas.

4 METODOS

Os dois estudos tiveram desenhos diferentes e detalhes da metodologia se encontram descritos nos respectivos artigos na sessão 5. Nesta sessão, providenciamos uma breve introdução à metodologia dos estudos.

4.1 ARTIGO I

Este primeiro artigo foi iniciado no Brasil, e completado durante o período de Doutorado Sanduíche da aluna na Erasmus MC em Roterdã – Holanda (agosto/2015 a julho/2016).

No primeiro artigo, realizamos uma revisão sistemática em 8 bases de dados eletrônicas: MEDLINE, EMBASE, Web-of-Science, Cochrane, Coogle Scholar, PubMed, Lilacs e Scielo. Utilizando estratégias de busca adaptadas a cada base e contendo termos Medical Subject Headings (MeSH) e palavras chave relativos à população (ex. *middle-age, aged, old*), às intervenções (ex. *hypertension, anti-hypertensives, hydrochlorotiazide, atenolol, amlodipine*), desfechos de interesse (ex. *acute myocardial infarction, stroke, mortality, cardiovascular*) e tipo do estudo (ex. *randomized*). Utilizamos a preposição OU (OR) entre sinônimos (ex. *hypertension OR anti-hypertesives*). Acrescentamos a preposição E (AND) entre os grupos de termos relacionados à população, intervenções, desfechos de interesse e tipo de estudo. Não houve restrição quanto a linguagem dos estudos. A busca foi realizada com o auxílio de um bibliotecário experiente. A primeira busca foi realizada em dezembro de 2013, à qual se seguiram atualizações em janeiro de 2016 e julho de 2016. Complementamos a busca com pesquisa manual em jornais relevantes e consulta com especialistas. Este processo identificou 11.467 citações.

Os títulos e resumos das 11.467 referências foram revisadas em duplas aplicando os critérios de seleção previamente definidos e desacordos que permanecessem após discussão, eram resolvidos por um terceiro revisor independente. No total, foram envolvidos 7 revisores no processo, e o trabalho tomou cerca de 700 horas.

Informações sobre todas as possíveis causas de heterogeneidade entre os estudos incluídos foram registradas em uma planilha de Excel. Nesta planilha, cada artigo representava um estudo, e cada coluna uma variável de interesse quer para a análise descritiva quer para posterior análise inferencial. No caso de ausência de informações relevantes para a análise, os autores foram contatados. Após contato sem resposta, a informação era dada como ausente.

Em cada estudo, considerou-se como grupo intervenção, aquele em que a PAS atingida ao final do estudo era menor. O grupo controle foi determinado como aquele em que a PAS atingida ao final do estudo era maior. Assim, observamos que era possível dividir os estudos naqueles que avaliaram: grupo intervenção PAS 130 a < 140 mmHg versus grupo controle PAS \geq 140 mmHg, grupo intervenção PAS < 130 versus grupo controle PAS \geq 130 mmHg e ambos os grupos intervenção e controle dentro da faixa de 140 – 150 mmHg. Para cada um dos desfechos (AVE, IAM, insuficiência cardíaca, morte cardiovascular e morte por todas as causas) em cada uma destas 3 faixas, realizamos meta-análise pelo método “*random*”. A meta-análise foi realizada estratificada por desenho do estudo, ou seja: estudos randomizados foram avaliados separadamente de subanálises e análises pós-hoc de estudos randomizados. Apenas estudos considerados como de moderada ou alta qualidade (baixo ou moderado risco de viés) foram incluídos nas meta-análises, no entanto, todos os estudos foram descritos como parte da revisão sistemática. Caso houvesse apenas 1 ou 2 estudos reportando o desfecho para determinada faixa de pressão, estes estudos não eram meta-analisados, mas foram incluídos como parte da revisão sistemática. Como análise de sensibilidade, avaliamos os mesmos estudos através de meta-análise pelo método fixo e após exclusão de estudos que pudessem justificar a heterogeneidade dos nossos resultados. Nós usamos o Stata versão-14 para todas as análises estatísticas.

Maiores detalhes sobre a metodologia do Artigo 1 podem ser encontrados na seção 5.1.

4.2 ARTIGO II

Este artigo foi realizado a partir de dados do estudo Rotterdam durante o período do Doutorado Sanduíche no Erasmus MC em Roterdã - Holanda, entre agosto/2015 e julho/2016.

4.2.1 O Estudo Rotterdam

O Estudo Rotterdam (Rotterdam Study – RS) foi desenvolvido em meados da década de 80 como uma resposta ao envelhecimento populacional (Hofman *et al.*, 2013). Preocupados com o aumento das doenças crônicas não transmissíveis consequentes ao aumento da prevalência da população idosa, os idealizadores do RS criaram esta coorte que acompanha indivíduos que residem no bairro de Ommoord em Roterdã – Holanda (Hofman *et al.*, 2013). Trata-se de um dos maiores bairros da cidade (Figura 5), com aproximadamente 25.000 habitantes, dos quais cerca de 85% são holandeses e 15% imigrantes (em sua maioria, Surinameses) (Rotterdam-Rijnmondincijfers).

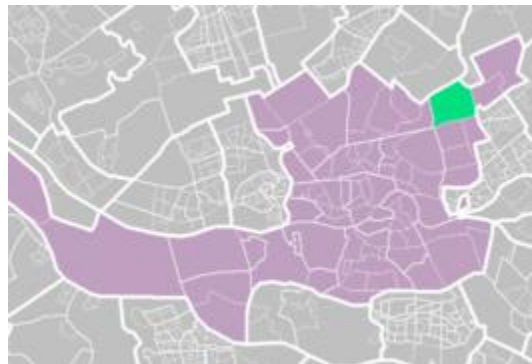


Figura 5. A cidade de Roterdã – Holanda (em roxo) e o bairro de Ommoord (em verde) (Rotterdam-Rijnmondincijfers).

O estudo iniciou com uma fase piloto em 1989. A partir de 1990, iniciou-se a fase de recrutamento de indivíduos com 55 anos de idade ou mais. A primeira onda de recrutamento (RS-I), incluindo a fase piloto, ocorreu entre 1989 e 1993. Nesta fase, 7983 (78%) dos 10215 convites enviados foram respondidos. Entre 2000 e 2001, 4472 indivíduos do bairro de Ommoord que atingiram idade de 55 anos ou que se mudaram para o bairro foram convidados a participar do estudo, 3011 concordaram e foram

incluídos (RS-II). Entre 2006 e 2008, os indivíduos passaram a ser recrutados a partir dos 45 anos de idade. Dos 6057 convites enviados, 3932 indivíduos foram incluídos (RS-III) (Hofman *et al.*, 2013). Ao final de 2008, a taxa total de resposta foi de 72% e o estudo Rotterdam compreendia 14926 indivíduos com idade igual ou superior a 45 anos (Hofman *et al.*, 2007; Hofman *et al.*, 2009; Hofman *et al.*, 2011). Em fevereiro de 2016 iniciou-se o quarto ciclo de recrutamento do RS, no qual a idade de inclusão foi reduzida para 40 anos (Hofman *et al.*, 2015).

Durante a inclusão, todos os indivíduos foram avaliados detalhadamente. Inicialmente, os participantes eram entrevistados através de questionários em domicílio, processo que costumava durar cerca de 2 horas. Em seguida, eram encaminhados para um centro de pesquisa localizado no centro do bairro aonde eram submetidos a exame físico, coleta de exames de sangue, exame oftalmológico e exames de imagem (como eletrocardiograma, ecocardiograma, ultrassom de abdome, doppler de carótidas e, posteriormente, ressonância de crânio e escore de cálcio) (Figura 6) (Hofman *et al.*, 2013).



Figura 6. Médica examinando participante do Estudo Rotterdam no centro de pesquisa localizado no centro do bairro de Ommoord.

A cada 3 ou 4 anos, os questionários e as visitas ao centro de pesquisa eram repetidos, de maneira que a primeira coorte, recrutada entre 1989 e 1993, já foi submetida a 6 avaliações (RS-I-1, RS-I-2, RS-I-3, RS-I-4, RS-I-5 e RS-I-6). A segunda coorte, recrutada entre 2000 e 2001, foi submetida a 4 avaliações (RS-II-1, RS-II-2, RS-

II-3 e RS-II-4). E a terceira coorte, recrutada entre 2006 e 2008, foi submetida a 2 avaliações (RS-III-1 e RS-III-2) (Hofman *et al.*, 2013). A Figura 7 resume o fluxograma das avaliações realizadas no Estudo Rotterdam.

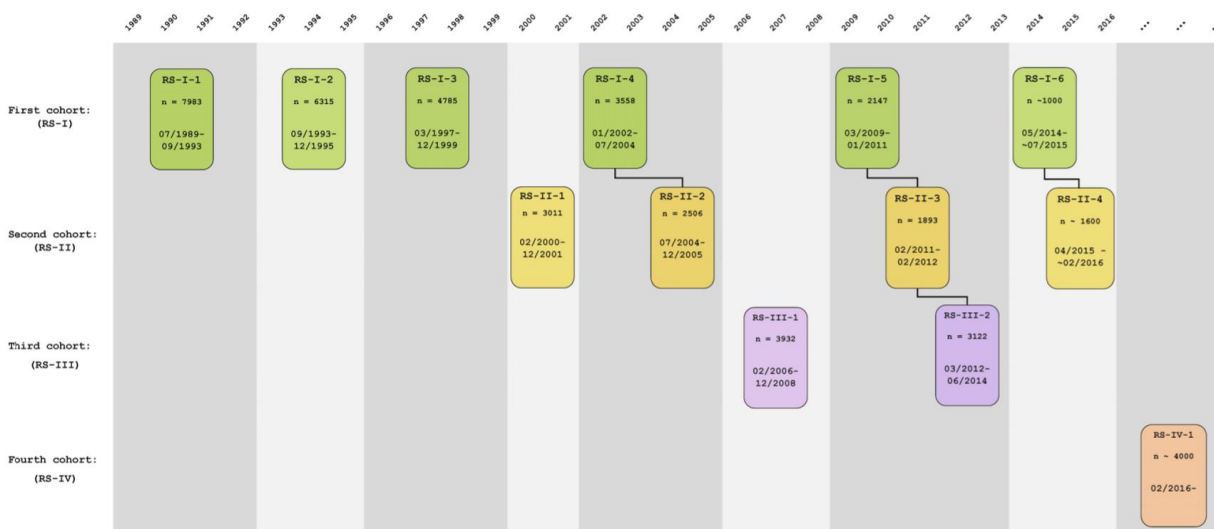


Figura 7. Diagrama das avaliações realizadas no Estudo Rotterdam (RS). RS-I-1 se refere à avaliação da inclusão da coorte original (fase piloto entre 07/1989 – 12/1989 e recrutamento entre 01/1990 e 09/1993). RS-I-2, RS-I-3, RS-I-4, RS-I-5 e RS-I-6 se refere às reavaliações dos participantes da coorte original. RS-II-1 se refere à extensão da coorte com a inclusão das pessoas que atingiram 55 anos de idade ou que se mudaram para o bairro de Ommoord. RS-II-2, RS-II-3 e RS-II-4 se referem às reavaliações desta extensão da coorte. RS-III-1 se refere à terceira coorte, incluindo pessoas com idade igual ou superior a 45 anos. RS-III-2 se refere à reavaliação destes indivíduos. RS-IV-1 se refere à inclusão vigente de novos participantes à coorte. As avaliações RS-I-4 e RS-II-2 foram conduzidas conjuntamente, assim como as avaliações RS-I-5, RS-II-3 e RS-III-2. (Hofman *et al.*, 2013; Hofman *et al.*, 2015).

Os participantes do RS são seguidos para uma grande variedade de patologias frequentes em idosos: doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, AVE, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e outras causas de demência, depressão, ansiedade, degeneração macular e glaucoma, doenças respiratórias, doenças hepáticas, diabetes mellitus, osteoporose, doenças dermatológicas e câncer. Os dados são obtidos através de busca ativa por palavras-chave nos prontuários médicos eletrônicos dos pacientes, seguida de adjudicação dos eventos por 2 médicos treinados e especialistas na área. Eventuais desacordos que permaneçam após discussão são

resolvidos por um terceiro médico supervisor e especialista na área (Hofman *et al.*, 2013; Hofman *et al.*, 2015).

Os dados obtidos pelo Estudo Rotterdam são armazenados em planilhas do programa SPSS-IBM, e podem ser obtidas pelos pesquisadores com o chefe de computação de dados após autorização dos chefes dos departamentos de pesquisa. Os diversos departamentos de pesquisa são localizados no Complexo Hospitalar Erasmus (Erasmus-MC) (Figura 8). O estudo tem pesquisadores contratados e diversos alunos de doutorado e mestrado provindos do mundo todo em busca da educação de alto nível disponibilizada pela Universidade Erasmus.



Figura 8. Complexo Hospitalar Erasmus (Erasmus-MC). Painel A: o hospital. Painel B: a biblioteca do hospital. Painel C: o prédio de internamento do hospital. Painel D: a pesquisadora Aline em sua mesa no Departamento de Epidemiologia Cardiovascular.

O RS foi aprovado pelo comitê de ética do Erasmus-MC, vinculado à Universidade Erasmus, e pelo Ministério de Saúde, Bem-Estar e Esportes da Holanda. A aprovação é renovada a cada 5 anos (Hofman *et al.*, 2013).

A direção do estudo é exercida por um time de investigadores principais (PI) composto por Sarwa Darwich Murad (PI de Doenças Hepáticas), Cornelia van Duijn (PI

de Estudos de Genética Epidemiológica), Oscar Franco (PI de Doenças Cardiovasculares e ErasmusAGE), André Goedegebure (PI de Doenças Otorrinolaringológicas), Albert Hofman (chefe, PI do Estudo Rotterdam), Arfan Ikram (PI de Doenças Neurológicas), Tamar Nijsten (PI de Doenças Dermatológicas), Robin Peeters (PI de Medicina Interna), Bruno Stricker (PI de Farmaco-epidemiologia), Henning Tiemeirer (PI de Doenças Psiquiátricas), André Uitterlinden (PI de estudos Genômicos), Meike Vernooij (PI de Imagem Populacional), Jan Heeringa (coordenador do estudo), Eric Neeleman (chefe de Tecnologia em Informática) e Frank van Rooij (chefe de computação de dados). Os estudos de doenças respiratórias são conduzidos em colaboração com o Prof Guy Brusselle, do Departamento de Medicina Respiratória, da Universidade de Ghent, na Bélgica. Os estudos de hipertensão arterial pulmonar são conduzidos em colaboração com Ardeshir Ghofrani, do Centro de Pulmão da Universidade de Giessen, na Alemanha.

O estudo é financiado pelo Centro Hospitalar Erasmus e a Universidade Erasmus, pelo The Netherlands Organisation for Scientific Research, pelo The Netherlands Organisation for Health Research and Development, pelo the Research Institute for Diseases in the Elderly, pelo The Netherlands Genomics Initiative, pelo Ministério da Educação Cultura e Ciência, pelo Ministério da Saúde Bem-Estar e esportes, pela European Commission e pela Prefeitura de Roterdã – Holanda.

4.2.2 O sistema de saúde na Holanda

Para compreender o Estudo Rotterdam e possibilitar uma melhor interpretação de seus dados sob o enfoque da realidade brasileira, alguns conhecimentos sobre o sistema de saúde holandês são importantes. Em 2015, a Holanda manteve sua posição como primeiro lugar no Euro Health Consumer Index, que compara os sistemas de saúde na Europa (Index, 2015). Ao ser comparada com os sistemas de saúde dos Estados Unidos, Austrália, Canadá, Alemanha e Nova Zelândia, também alcançou o primeiro lugar (Reuters, 2007).

O sistema de saúde holandês é financiado pelo governo e pela iniciativa privada. O governo holandês financia plenamente os cuidados de longo prazo dos seus cidadãos como hospitalização semi-permanente, cuidados com idosos, doentes mentais e custos

com cadeira de rodas. Já os cuidados médicos curativos, desde médicos de família até atendimentos em clínicas e hospitais, bem como os custos com medicamentos, são cobertos por planos privados com o auxílio do governo. O pagamento de planos de saúde privados é obrigatório a todos os cidadãos holandeses e auxiliado pelos empregadores. As seguradoras devem oferecer um pacote universal para todos os indivíduos com mais de 18 anos de idade, independentemente do seu estado de saúde – é ilegal recusar uma pessoa ou impor condições especiais. Um sistema regulador do governo garante redistribuição de recursos para indivíduos que estejam gerando gastos desproporcionais para os planos de saúde, garantindo a estabilidade financeira do sistema. Indivíduos com menos de 18 anos são incluídos automaticamente nos planos de saúde dos pais (Faber *et al.*, 2012).

Apesar de o pagamento aos planos de saúde ser obrigatório, o acesso ao atendimento médico é garantido pelo governo holandês (Faber *et al.*, 2012). A porta de entrada para o sistema é o médico de família, que encaminha aos especialistas e aos hospitais apenas se necessário. Aproximadamente 92% dos problemas de saúde são resolvidos pelo médico de família (Faber *et al.*, 2012). Para cuidar de seus 16,5 milhões de habitantes, a Holanda tem quase 11000 médicos de família (Leening *et al.*, 2012). Todos os cidadãos devem estar registrados em um local de cuidado de atenção básica (Faber *et al.*, 2012). As clínicas são localizadas próximas às comunidades, o médico costuma ser o dono e todos usam prontuário eletrônicos (Faber *et al.*, 2012). Nestes locais, os médicos provêm desde atendimento clínico até pequenas cirurgias, realizam exames simples como eletrocardiograma e espirometria (Faber *et al.*, 2012). Estas clínicas também podem prover cuidados paliativos, porém as casas de repouso dispõem de médicos de família que visitam os locais frequentemente, e enfermeiras em período integral (Faber *et al.*, 2012).

Em casos de emergência, há ambulâncias que podem ser chamadas para transportar os pacientes aos hospitais ou, alternativamente, pode-se entrar em contato com as “cooperativas fora de hora de serviço”. Ao ligar para estas cooperativas, o paciente entra em contato com uma enfermeira que o orienta em casos menos graves, ou, em casos mais graves, aciona o médico que se desloca com carro equipado até o paciente (Faber *et al.*, 2012).

Para garantir a qualidade do atendimento aos seus cidadãos, a Holanda disponibiliza a seus médicos mais de 80 consensos nacionais de atendimento e checa a implementação destes consensos através de indicadores de desempenho e programas de acreditação. O atendimento multiprofissional é incentivado nestes consensos e a adesão é bonificada financeiramente, o que tem garantido o aumento progressivo da taxa de adesão (hoje em torno de 70%) (Faber *et al.*, 2012).

A expectativa de vida na Holanda aumentou de 73 anos na década de 60 para 81 anos em 2012 (Group, 2014). Estima-se que, atualmente, a doença cardiovascular seja responsável por 27% dos óbitos na Holanda, taxa que vem reduzindo progressivamente desde a década de 50 independentemente do envelhecimento da população (Tabela 1) (Leening *et al.*, 2014). Tanto as mortalidades por AVE quanto por doença coronariana reduziram. A melhoria do atendimento primário parece ter contribuído para tal redução, uma vez que as taxas de hospitalização devido a infarto agudo do miocárdio (IAM) reduziram em 42% em homens holandeses entre 1980 e 2012 (Tabela 2). Melhorias do atendimento médico terciário também parecem ter contribuído para a redução da mortalidade por IAM. Nos últimos 10 anos, a taxa de angioplastias por síndrome coronariana aguda dobrou e, ao menos em parte pela melhora da sobrevida após evento coronariano, houve aumento da prevalência e mortalidade por insuficiência cardíaca (Figura 9) (Leening *et al.*, 2014).

Tabela 1. Mortalidade cardiovascular e total na Holanda de 2003 a 2012

Ano	Mortalidade Cardiovascular		Mortalidade não-cardiovascular		Total
	N	%	N	%	
2003	46942	33	94993	67	141936
2004	44638	33	91915	67	136553
2005	43350	32	93052	68	136402
2006	41720	31	93652	69	135372
2007	40849	31	92173	69	133022
2008	40129	30	95007	70	135136
2009	38897	29	95338	71	134235
2010	39009	29	97049	71	136058
2011	38132	28	97609	72	135741

2012 38371 27 102442 73 140813

Adaptado de: (Leening *et al.*, 2014).

Tabela 2. Causas de morte cardiovascular na Holanda em 2012

Causa de óbito	Homens		Mulheres		Total	
	N	%	N	%	N	%
Doença arterial coronariana	5691	31	4029	19	9720	25
Doença cerebrovascular	3302	18	5222	25	8524	22
Doença valvar	698	4	1023	5	1721	4
Outras doenças cardíacas	5778	32	7543	36	13321	34
Insuficiência cardíaca	2625		4136		6761	
Fibrilação atrial	538		939		1477	
Doença vascular arterial	1067	6	714	3	1781	5
Aterosclerose e/ou hipertensão	1023	6	1227	6	2250	6
Outras doenças vasculares	361	2	494	2	855	2
Total	18315	100	20733	100	39-48	100

Adaptado de: (Leening *et al.*, 2014).

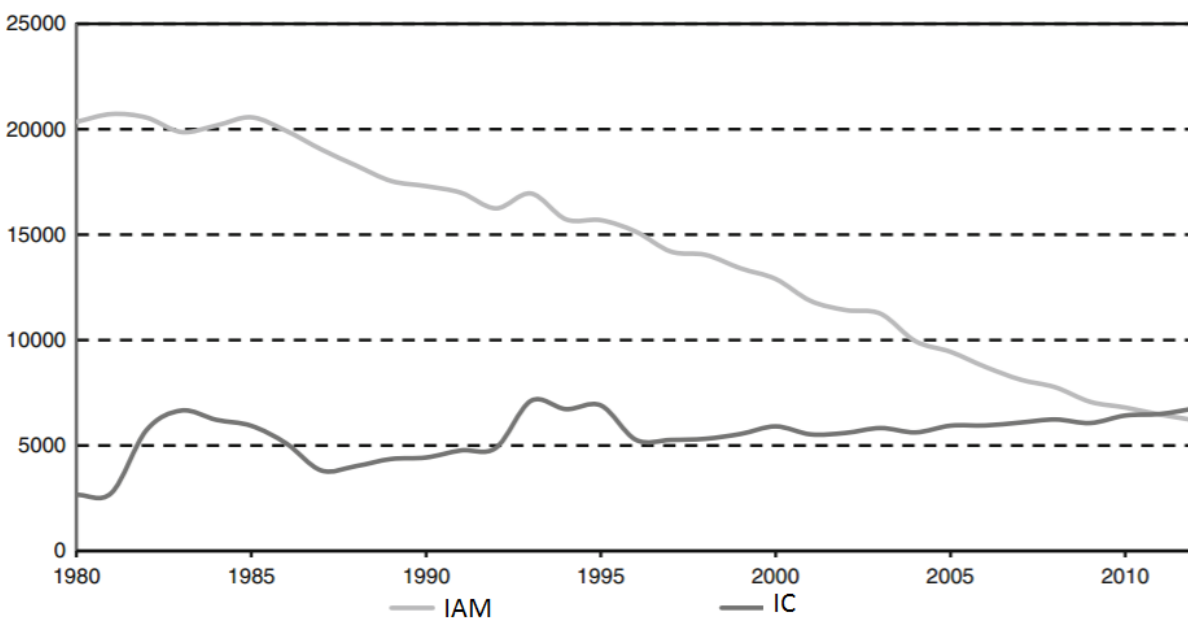


Figura 9. Mortalidade por infarto agudo do miocárdio ou por insuficiência cardíaca como causa primária na Holanda entre 1980 e 2012. IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca. Adaptado de: (Leening *et al.*, 2014).

4.2.3 Método da aferição da pressão arterial no Estudo Rotterdam

Durante as visitas ao Centro de Pesquisa, os participantes do RS têm sua pressão arterial aferida na posição sentada, após 5 minutos de descanso, no braço direito, por profissional treinado. A média de 2 medidas consecutivas é utilizada. Com o objetivo de cegar o examinador, o equipamento empregado é um esfigmomanômetro random-zero (Koller *et al.*, 2012). Trata-se de um esfigmomanômetro no qual o nível “zero” varia, e este valor é, posteriormente, subtraído da pressão arterial aferida para se obter a pressão arterial real. O valor do nível “zero” não é detectável durante a medida de pressão, de maneira que o examinador não tem como saber qual é a real pressão do paciente durante a aferição pelo método auscultatório (Kronmal *et al.*, 1993).

O esfigmomanômetro random-zero já foi associado a subestimação dos valores de pressão arterial. No entanto, em razão de esta subestimação ser leve (aproximadamente 1,65 mmHg e 1,84 mmHg para PAS e PAD, respectivamente), o equipamento é utilizado em estudos como uma forma de aumentar a acurácia e confiabilidade da aferição da pressão arterial (Kronmal *et al.*, 1993; Koller *et al.*, 2012).

4.2.4 Definição do uso de medicamentos anti-hipertensivos no Estudo Rotterdam

Dados sobre o uso de medicamentos no RS são coletados pelos entrevistadores durante o preenchimento dos questionários em domicílio. Apenas medicamentos que estão ativamente sendo utilizados são colocados no questionário. Ou seja: medicamentos que foram indicados, porém não utilizados pelos participantes não são contabilizados. Esta maneira de coleta de dados confere a característica de avaliação de adesão ao tratamento medicamentoso no RS (Hofman *et al.*, 2015).

No que concerne às classes de medicamentos anti-hipertensivos, são coletados dados sobre o uso de diuréticos, fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores de canais de cálcio, beta-bloqueadores e agentes vasodilatadores.

4.2.5 Definição dos desfechos no Estudo Rotterdam

Na etapa de inclusão do participante no RS, suas comorbidades são avaliadas através do questionário realizado em domicílio, dos exames físico e complementares realizados no centro de pesquisa, e da pesquisa de seu histórico nos prontuários eletrônicos (Leening *et al.*, 2012; Hofman *et al.*, 2015).

Para determinar a ocorrência de eventos durante o acompanhamento, um sistema automático procura ativamente semanalmente os códigos de registros de doenças inseridos pelos médicos dos participantes em seus prontuários eletrônicos em todo o sistema de saúde da Holanda, ou seja: casas de repouso, atendimento primário, clínicas de especialidades e internamentos hospitalares. Assistentes de pesquisa também procuram regularmente manualmente os prontuários dos médicos de família por desfechos de interesse no estudo. Para participantes que se mudam de Roterdã, a busca ativa pelos prontuários e status vital é realizada anualmente. Finalmente, em cada reavaliação da coorte, os participantes são interrogados quanto à ocorrência de eventos de interesse e, em caso afirmativo, seu histórico é buscado (Leening *et al.*, 2012).

Quando algum desfecho suspeito é encontrado, os assistentes de pesquisa copiam todo o material, incluindo relatórios e exames complementares, para enviar aos médicos adjudicadores de eventos. Dados sobre o estado vital dos participantes também são obtidos semanalmente junto às autoridades de saúde do município de Roterdã. Em seguida, o prontuário do participante é adjudicado por médicos especialistas no respectivo assunto, de acordo com critérios diagnósticos pré-estabelecidos (Leening *et al.*, 2012).

4.2.5.1 Definição de Doença Arterial Coronariana no Estudo Rotterdam

No RS, define-se como presença de doença arterial coronariana quando ocorre infarto agudo do miocárdio clinicamente manifesto ou silencioso, revascularização miocárdica ou morte por DAC (Leening *et al.*, 2012).

Define-se como infarto agudo do miocárdio a presença de achados patológicos de IAM dentro do período de 28 dias da morte, presença de curva enzimática e/ou alterações eletrocardiográficas característica, preferencialmente na presença de sintomas ou sinais (e.g. dor torácica, choque cardiogênico). Caso o diagnóstico tenha

sido dado por um médico especialista (cardiologista ou internista), o IAM é considerado como definitivo. Caso o diagnóstico tenha sido dado por outros médicos, o IAM é considerado como provável. Casos que não preenchem critérios para IAM definitivo ou provável são considerados possíveis ou improváveis. Apenas casos definitivos ou prováveis são contabilizados como eventos (Leening *et al.*, 2012).

Infartos silenciosos são detectados durante as avaliações no centro de pesquisa, quando o eletrocardiograma (ECG) acusa a presença de área elétrica inativa. Todos os ECG são primeiramente avaliados por um sistema eletrônico automatizado, denominado MEANS. A presença de onda Q patológicas são o aspecto central para o diagnóstico, no entanto outros critérios também auxiliam a avaliação, tais como a razão Q-R e a progressão da onda R. Caso o MEANS acuse a presença de área elétrica inativa, um cardiologista determina se o IAM silencioso é definitivo, provável, possível ou improvável. Novamente, apenas casos definitivos ou prováveis são contabilizados como eventos (Leening *et al.*, 2012).

Determina-se como revascularização miocárdica a realização de cirurgia de revascularização ou de angioplastia coronariana. Qualquer tentativa de revascularização é avaliada, ainda que não bem-sucedida (Leening *et al.*, 2012).

A definição de morte por DAC é dividida em IAM fatal definitivo e DAC fatal definitiva. No RS, define-se como IAM fatal definitivo o óbito que ocorreu sem causas não-ateroscleróticas conhecidas em indivíduo que apresentou IAM definitivo nos 28 dias que precederam sua morte. Considera-se como DAC fatal definitiva aquele óbito ocorrido sem causas não-ateroscleróticas conhecidas e pelo menos um de: (i) dor torácica nas 72 horas que precederam a morte; (ii) história de DAC na ausência de doença valvular significativa e de cardiomiopatia não-isquêmica.

4.2.5.2 Definição de Acidente Vascular Encefálico no Estudo Rotterdam

A definição de AVE no RS segue os critérios da Organização Mundial de Saúde (Wieberdink *et al.*, 2012). Trata-se do desenvolvimento rápido de alteração da função cerebral focal ou global, com sintomas durando 24 horas ou mais, ou que resultem em morte sem outra causa aparente (Wieberdink *et al.*, 2012). Na presença de exame de imagem, o AVE é subclassificado em isquêmico ou em hemorragia intraparenquimatosa.

Ataques isquêmicos transitórios e hemorragia subaracnóidea não são incluídos. Na ausência de exame de imagem, o AVE é classificado como não especificado (Wieberdink *et al.*, 2012).

4.2.5.3 Definição de Morte Cardiovascular no Estudo Rotterdam

Os critérios para determinar mortalidade cardiovascular foram derivados do Cardiovascular Health Study (Fried *et al.*, 1991) e do Atherosclerosis Risk in Communities Study (White *et al.*, 1996) e estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Critérios para definição de morte cardiovascular no Estudo Rotterdam

Categorias de morte (hierárquicas)	Definição de Causa de Morte	Característica
1. DAC	IAM fatal definitivo	Sem causas não-ateroscleróticas conhecidas e IAM definitivo nos 28 dias que precederam a morte
	DAC fatal definitiva	Sem causas não-ateroscleróticas conhecidas e pelo menos 1 de: dor torácica nas 72h que precederam a morte história de DAC na ausência de doença valvular significativa e cardiomiopatia não-isquêmica
2. DCV		Hemorragia intracerebral ou infarto não traumáticos
3. Outra doença aterosclerótica		Outra doença aterosclerótica que não DAC ou DCV (incluindo aneurisma de aorta abdominal roto, doença arterial periférica e doença isquêmica vascular visceral)
4. Outra doença cardiovascular		Outra doença cardiovascular que não 1 a 3 (incluindo doença valvar cardíaca, cardiomiopatias não-isquêmicas, endocardite, doença renal hipertensiva, TEP, ruptura de aneurisma de aorta torácico, complicações de intervenções cardiovasculares que não 1 – 3.
5. Morte não-cardiovascular		Todas as outras causas de morte que não 1 – 4 (incluindo morte natural, morte por trauma, suicídio e morte por causas desconhecidas).

DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; DCV: doença cerebrovascular; TEP: tromboembolismo pulmonar. Adaptado de: (Leening *et al.*, 2012).

A morte cardíaca súbita também foi incluída como causa de morte cardiovascular. O RS segue a definição de morte súbita dada pela ESC, considerando como aquela que ocorreu dentro de uma hora após o início dos sintomas (Priori *et al.*, 2001).

4.2.6 Definição de fragilidade no Estudo Rotterdam

As diferenças das formas de envelhecimento entre idosos têm sido cada vez mais perceptíveis. Enquanto alguns mantêm suas capacidades funcionais durante vários anos, outros passam a perder progressivamente sua independência física, social e psicológica. A esta condição dá-se o nome de fragilidade. A fragilidade é caracterizada por redução da força muscular e das funções psíquicas, tende a piorar quando o indivíduo é exposto a um estressor e aumenta a mortalidade dos indivíduos que acomete (Morley *et al.*, 2013). Trata-se de uma condição dinâmica que pode melhorar ou piorar com o tempo, e as sociedades ao redor o mundo têm se esforçado para identificar essa condição precocemente e iniciar medidas de prevenção de piora (Morley *et al.*, 2013).

O primeiro desafio ao lidar com fragilidade é a definição da entidade. Escalas simples como o Questionário “FRAIL” e o “Cardiovascular Health Study Frailty Screening Scale” (Tabela 4) valorizam sobremaneira a sarcopenia como definidor de fragilidade. Este é um importante limitador, pois ainda que a sarcopenia seja um importante componente, ela é insuficiente para refletir, isoladamente, o quadro clínico multifacetado da fragilidade (Morley *et al.*, 2013).

Tabela 4. Escalas simples para identificação de indivíduos frágeis

Questionário “FRAIL”
Fatigue (Fadiga): você tem estado fadigado?
Resistance (Resistência): você consegue subir 1 lance de escadas?
Aerobic (Aeróbico): você consegue caminhar 1 quadra?
Illnesses (Doenças): você tem mais de 5 doenças?
Loss of weight (Perda de peso): você perdeu mais de 5% do seu peso nos últimos 6 meses?
Cardiovascular Health Study Frailty Screening Scale
Pré-fragil se 1 ou 2, frágil se ≥ 3 de:

1. Perda de peso: perda não intencional de 4,5 kg no último ano ou peso no dia do exame < 10% do peso quando tinha 60 anos de idade?
2. Exaustão: fadiga auto-reportada ou sentindo-se muito cansado ou fraco no último mês
3. Baixa atividade: frequência e duração das atividades físicas
4. Vagarosidade: levando mais de 7 segundos para caminhar 4 m se altura ≤ 150 cm ou mais de 6 segundos se altura > 159 cm
5. Fraqueza: força em mãos de acordo com o índice de massa corporal (IMC)

Fonte: adaptado de (Morley *et al.*, 2013).

Para garantir uma abordagem multifacetada à fragilidade no idoso foi criado o índice de fragilidade. O índice de fragilidade é uma medida quantitativa baseada no acúmulo de déficits relacionados com a idade, incluindo a análise do estado nutricional, atividade física, disposição, força, cognição, humor e relações sociais. Índices de fragilidade já foram calculados em populações de idosos no Canadá, Austrália, Suécia (Mitnitski *et al.*, 2005), China (Goggins *et al.*, 2005), Reino Unido (Kulminski *et al.*, 2008), e México (Garcia-Gonzalez *et al.*, 2009). Embora esses índices de fragilidade tenham sido construídos usando banco de dados diferentes e número diferentes de déficits (34 – 130), todos foram altamente associados a mortalidade precoce (Schoufour *et al.*, 2013). Escores de fragilidade elevados também estiveram relacionados ao aumento do risco de institucionalização (Jones *et al.*, 2005) e declínio cognitivo (Mitnitski *et al.*, 2011; Schoufour *et al.*, 2013). Diversos estudos demonstraram que o índice de fragilidade é melhor para definir eventos adversos do que a fragilidade definida apenas por critérios relacionados à sarcopenia (Schoufour *et al.*, 2013).

Por estes motivos, o Estudo Rotterdam optou por abordar fragilidade criando seu próprio índice de fragilidade. Para tanto, Schoufour *et al.* (Schoufour *et al.*, 2013) avaliaram 409 variáveis com potencial para representar déficits físicos, psicológicos e sociais e que já haviam sido descritos como parte de índice de fragilidade em estudos prévios (Mahoney e Barthel, 1965; Lawton e Brody, 1969; Fried *et al.*, 2001; Esbensen *et al.*, 2003; Fowkes *et al.*, 2008; Hermans *et al.*, 2012). Eram incluídas as variáveis que: (1) fossem relacionadas ao estado de saúde; (2) apresentassem correlação com a idade; (3) apresentassem prevalência > 5% e < 80% na população do RS; (4) para variáveis que se referiam ao mesmo tópico, selecionava-se aquela com o maior índice de

correlação com a idade (exemplo: para as variáveis “fadiga”, “falta de energia”, escolheu-se “fadiga” devido ao maior índice de correlação com idade). Das 409 variáveis iniciais, 51 preencheram os critérios para seleção, e encontram-se resumidas na Tabela 5. Cada variável recebeu um escore entre 0 e 1, 0 indicando a ausência do déficit, 1 a presença completa do déficit, e valores intermediários indicando a presença de graus diferentes do déficit. O índice de fragilidade foi, então, calculado somando-se os escores e dividindo por 51 (Schoufour *et al.*, 2013). O valor de corte para fragilidade foi determinado em $\geq 0,21$ por ter sido o menor valor associado ao aumento da mortalidade total em 2,17 vezes na população do RS (Schoufour *et al.*, 2015).

Tabela 5. Déficit incluídos no índice de fragilidade do Estudo Rotterdam

#	Déficit	Informações adicionais	Valor de corte
1	Controle vesical	Questionário	Incontinente = 1 Algumas vezes continente = 0,5 Continente = 0
2	Vestir-se	Questionário	Precisa de ajuda = 1 Ajuda parcial = 0,5 Sem ajuda = 0
3	Subir escadas	Questionário	Precisa de ajuda = 1 Ajuda parcial = 0,5 Sem ajuda = 0
4	Banho	Questionário	Com ajuda = 1 Sem ajuda = 0
5	Transferência da cama para a cadeira	Questionário	Incapaz de sentar = 1 Muita ajuda = 0,66 Pouca ajuda = 0,33 Sem ajuda = 0
6	Compras	Questionário	Não sozinho = 1 Com ajuda = 0,5 Faz sozinho = 0
7	Tarefas domésticas	Questionário	Não sozinho = 1 Com ajuda = 0,5 Faz sozinho = 0
8	Quedas	Número de quedas nos últimos 3 meses	> 11 quedas = 1 6-10 quedas = 0,75

			3-5 quedas = 0,5 1-2 quedas = 0,25 0 quedas = 0
9	Visitas ao centro de cuidados	Questionário	≥3 visitas/ semana = 0 < 3 visitas/ semana = 1
10	Fadiga	Questionário nas últimas 6 semanas	Muito frequente = 1 Frequente = 0,66 Algumas vezes = 0,33 Nunca = 0
11	Anedonia	Questionário	Muito frequente = 1 Frequente = 0,66 Algumas vezes = 0,33 Nunca = 0
12	Ataques de pânico	Questionário	Muito frequente = 1 Frequente = 0,66 Algumas vezes = 0,33 Nunca = 0
13	Redução ingesta alimentar	Questionário	Redução importante = 1 Redução moderada = 0,5 Sem redução = 0
14	Perda de peso nos últimos 3 meses	Questionário	Perda de peso > 3 kg = 1 Não sabe = 0,5 Perda de 1 – 3 kg = 0,5 Sem perda = 0
15	Ingesta de líquidos nos últimos 3 meses	Questionário	< 3 xícaras = 1 1 – 5 xícaras = 0,5 > 5 xícaras = 0
16	Circunferência da panturrilha	Aferição	< 31 cm = 1 ≥ 31 cm = 0
17	Come apenas certos tipos de alimento (como pudim e arroz)	Questionário	> 10 vezes = 1 1 – 10 vezes = 0,5 Não ocorre = 0
18	Come apenas pequenas quantidades de alimentos	Questionário	> 10 vezes = 1 1 – 10 vezes = 0,5 Não ocorre = 0

19	Come apenas alimentos com certos tipos de texturas	Questionário	> 10 vezes = 1 1 – 10 vezes = 0,5 Não ocorre = 0
20	Mobilidade	Questionário	Cadeira = 1 Anda com suporte = 0,5 Anda de forma independente = 0
21	Doença cerebrovascular	Prontuário médico	Sim = 1 Não = 0
22	Doença coronariana/ insuficiência cardíaca, arritmia, marcapasso	Prontuário médico	Sim = 1 Não = 0
23	Câncer	Prontuário médico	Sim = 1 Não = 0
24	Asma/ DPOC	Prontuário médico, últimos 24 meses	Sim = 1 Não = 0
25	Doença do refluxo gastroesofágico	Prontuário médico, últimos 24 meses	Sim = 1 Não = 0
26	Obstipação	Prontuário médico, últimos 24 meses	Sim = 1 Não = 0
27	Risco para diabetes mellitus ou diabetes conhecido	Prontuário médico, exames de sangue e uso de medicações	Diabetes no prontuário ou usando medicações ou glicose sérica ≥ 7 mmol/l = 1 Sem diabetes no prontuário, sem uso de medicações e glicose sérica 6,1 – 6,9 = 0,5 Sem diabetes no prontuário, sem uso de medicações e glicose sérica $< 6,1 = 0$
28	Escoliose	Prontuário médico	Sim = 1 Não = 0
29	Dificuldade auditiva e/ou visual	Prontuário médico	Pelo menos um grave = 1 Dois moderados = 1 Um moderado = 0,5 Ausente = 0
30	Uso de polifarmácia	Prontuário	≥ 7 medicamentos = 1 4 – 6 medicamentos = 0,5

31	Índice de Massa Corporal (IMC)	Exame físico	0 – 3 medicamentos = 0 < 8,5 ou > 30 = 1 18,5 – 20 ou 25 – 30 = 0,5 20 – 25 = 0
32	Pressão arterial elevada	Prontuário médico	Sim = 1 Não = 0
33	Doença arterial periférica	Exame físico	Índice tornozelo-braquial: > 0,9 = 0 0,8 – 0,9 = 0,5 < 0,8 = 1
34	Osteoporose (t-score)	Exame complementar	< 2,5 = 1 - 1 a – 2,5 = 0,5 < - 1 = 0
35	Destreza manual	Capacidade de mover tantos cubos coloridos de 2,5 cm ³ quanto possível de um lado para outro em uma caixa de madeira em 1 minuto.	Quartil inferior = 1 2º quartil = 0,66 3º quartil = 0,33 Quartil superior = 0
36	Velocidade de caminhada	Média de 3 medidas do tempo que levou para completar 5 m após 3 m de aceleração	Homem ≤ 173 cm ≥ 7 s = 1 Homem > 173 cm ≥ 6 s = 1 Mulheres ≤ 159 cm ≥ 7 s = 1 Mulheres > 159 cm ≥ 6 s = 1 Mais rápido = 0 Caso incapaz por limitações físicas = 1
37	Força de preensão	Dinamômetro	Homens: IMC ≤ 24: ≥ 29 kg = 0 IMC 24,1 – 26: ≥ 30 kg = 0 IMC 26,1 – 28: ≥ 30 kg = 0 IMC > 28: ≥ 32 kg = 0 Mulheres: IMC ≤ 23: ≥ 17 kg = 0 IMC 23,1 – 26: ≥ 17,3 kg = 0 IMC 26,1 – 29: ≥ 18 kg = 0 IMC > 29: ≥ 21 kg = 0

Abaixo destes valores de corte ou incapaz por limitações físicas = 1

38	Hipercolesterolemia	Prontuário médico	Sim = 1 Não = 0
39	Colesterol- HDL	Exame laboratorial	Homens: 0 – 0,9 mmol/L = 1 0,9 – 1,55 = 0,5 > 1,55 = 0 Mulheres: 0 – 1,1 mmol/L = 1 1,1 – 1,55 = 0,5 > 1,55 = 0
40	Hemoglobina	Exame laboratorial	Homens: 8,6 – 10,5 mmol/L = 0 < 8,6 ou > 10,5 mmol/L = 1 Mulheres: 7,5 – 9,5 mmol/L = 0 < 7,5 ou > 9,5 mmol/L = 1
41	Disfagia	Questionário	Grave = 1 Moderada = 0,5 Sem disfagia = 0
42	Hospitalização	Questionário, nos últimos 12 meses	> 2 = 1 1 - 2 = 0,5 Ausente = 0
43	Impressão de tristeza/ depressão	Reconhecida pelos familiares, nos últimos 3 meses	Frequente = 1 Muitas vezes = 0,66 Algumas vezes = 0,33 Nunca/ muito raro = 0
44	Diverte-se e se interessa nas atividades diárias	Questionário, nos últimos 3 meses	Nunca/ muito raro = 1 Algumas vezes = 0,66 Muitas vezes = 0,33 Frequente = 0
45	Dorme mais do que o habitual (dificuldades para sair da cama, adormece durante o dia)	Questionário, nos últimos 3 meses	Frequente = 1 Muitas vezes = 0,66 Algumas vezes = 0,33 Nunca/ muito raro = 0

46	Facilmente se cansa	Questionário, nos últimos 3 meses	Frequente = 1 Muitas vezes = 0,66 Algumas vezes = 0,33 Nunca/ muito raro = 0
47	Movimenta-se vagorosamente	Questionário, últimos 3 meses	Nunca/ muito raro = 0 Algumas vezes = 0,33 Muitas vezes = 0,66 Frequente = 1
48	Sabe que ano é	Questionário de demência	Normalmente não sabe = 1 Algumas vezes sabe = 0,5 Geralmente sabe = 0
49	Conhece o caminho para locais familiares	Questionário de demência	Normalmente não sabe = 1 Algumas vezes sabe = 0,5 Geralmente sabe = 0
50	Encontra-se com grupos	Questionário de demência	Normalmente não = 1 Algumas vezes = 0,5 Geralmente = 0
51	Sabe que hoje é um dia de semana ou de final de semana	Questionário de demência	Normalmente não sabe = 1 Algumas vezes sabe = 0,5 Geralmente sabe = 0

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IMC: índice de massa corporal. Adaptado de: (Schoufour *et al.*, 2013).

4.2.7 A aplicação do Estudo Rotterdam nesta tese

No presente estudo, incluímos os participantes da terceira visita da primeira coorte (RS-I-3, realizada entre os anos de 2002 e 2004) e da primeira visita da segunda coorte (RS-II-1, realizada entre os anos de 2000 e 2001). Os motivos para esta escolha foram: (i) incluir o maior número de participantes possível pelo maior tempo de seguimento possível; e (ii) incluir participantes que fossem comparáveis entre si e cujo tratamento diferisse o mínimo possível em relação às diretrizes atuais. Os dados de base foram coletados nestas visitas. Informações sobre a incidência de doença arterial coronariana e AVE estavam disponíveis até janeiro de 2012, informações sobre óbito cardiovascular estavam disponíveis até janeiro de 2013 e informações sobre morte por qualquer causa estavam disponíveis até janeiro de 2015.

Estavam presentes nas visitas RS-I-3 e RS-II-1 7983 participantes. Destes, 1921 apresentavam idade igual ou maior do que 60 anos de idade e estavam em uso de medicamentos anti-hipertensivos devido a hipertensão arterial (não os utilizavam por insuficiência cardíaca ou fibrilação atrial) e foram, portanto, incluídos na análise.

Os 1921 participantes foram divididos em grupos de acordo com a faixa de PAS aferida nas visitas RS-I-3 e RS-II-1: < 130 mmHg (grupo 1), 130 a < 140 (grupo 2), 140 a < 150 (grupo 3) e \geq 150 mmHg (grupo 4). Também dividimos os participantes de acordo com a pressão arterial diastólica (PAD) aferida nas visitas RS-I-3 e RS-II-1: < 70 mmHg (grupo 1), 70 – 79 mmHg (grupo 2), 80 – 89 mmHg (grupo 3) e \geq 90 mmHg (grupo 4).

O risco de doença arterial coronariana, AVE, morte cardiovascular e morte por todas as causas foram avaliados para cada faixa de PAS usando o grupo \geq 150 mmHg como referência e para cada faixa de PAD usando o grupo \geq 90 mmHg como referência. Em seguida, analisamos o efeito da combinação de PAS e PAD sobre os desfechos estratificando os participantes de cada faixa de PAS em cada faixa e PAD.

As análises da associação entre doença arterial coronariana, AVE, morte cardiovascular e morte por todas as causas e as faixas de PAS, PAD bem a combinação entre PAS e PAD foram realizadas utilizando 3 modelos de Cox. No modelo 1, os resultados estão descritos sem correção para possíveis fatores de confusão. No modelo 2, os resultados foram corrigidos para idade e sexo. No modelo 3, os resultados foram corrigidos para as mesmas variáveis do modelo 2 acrescidos de diabetes, colesterol total, colesterol-HDL, tabagismo, doença arterial coronariana prévia, medicação hipolipemiante, terapia antitrombótica e taxa de filtração glomerular.

Para analisar a associação entre as diversas faixas de PAS, PAD e a combinação entre PAS e PAD em indivíduos frágeis, aplicamos os modelos 1 e 2. O modelo 3 não foi utilizado porque inclui diversos fatores também utilizados na definição de fragilidade.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando SPSS versão 22.0.0.0.

Maiores detalhes sobre a metodologia do Artigo 2 podem ser encontrados na seção 5.2.

5 DESENVOLVIMENTO

5.1 ARTIGO I

Title: Systolic blood pressure targets in the elderly: a systematic review and meta-analysis.

Authors: Aline A I MORAES^a; Cristina P BAENA^b; Taulant MUKA^c; Arjola BANO^d; Adriana BUITRAGO-LOPEZ^e; Ana ZALULA^f; Bruna O ERBANO^g; Nicolle A SCHIO^h; Murilo H GUEDESⁱ; Wichor M BRAMER^j; Oscar H FRANCO^k; José Rocha FARIA-NETO^l.

Author Information:

^a PhD Pós-Graduação de Ciências da Saúde Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brazil; Department of Epidemiology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands. This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

^b PhD Pós-Graduação de Ciências da Saúde Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brazil. This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

^c PhD Department of Epidemiology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands. This author participated in data synthesis/analysis, interpretation of the data and drafting the final manuscript, contributed to the critical revision of the manuscript and approved the final version.

^d DSc Department of Epidemiology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands. This author participated in assessing risk of bias, contributed to the critical revision of the manuscript and approved the final version.

^e DSc Universidad Javeriana, Bogota, Colombia. This author participated in reviewing titles and abstracts, contributed to the critical revision of the manuscript and approved the final version.

^f MD School of Medicine – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba Brazil. This author participated in reviewing titles and abstracts, contributed to the critical revision of the manuscript and approved the final version.

^g MD School of Medicine – Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, Brazil. This author participated in reviewing titles and abstracts, contributed to the critical revision of the manuscript and approved the final version.

^h MD School of Medicine – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba Brazil. This author participated in reviewing titles and abstracts, contributed to the critical revision of the manuscript and approved the final version.

ⁱ MD School of Medicine – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba Brazil. This author participated in reviewing titles and abstracts, contributed to the critical revision of the manuscript and approved the final version.

^j MSc Medical Library Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands. This author participated in developing search strategies and searching literature.

^k PhD Department of Epidemiology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands. This author participated in data synthesis/analysis, interpretation of the data and drafting the final manuscript, contributed to the critical revision of the manuscript and approved the final version.

^l PhD Pós-Graduação de Ciências da Saúde Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brazil. This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

The authors report no relationships that could be construed as a conflict of interest.

Acknowledgement of grant support: This systematic review and meta-analysis was supported by the National Counsel of Technological and Scientific Research (CNPq) of Brazilian government. The Counsel was responsible for the grant (number 233188/2014-2) that guaranteed the financial support of AAIM during the period of time of the research. The Counsel had no role in the design, data extraction, analysis or in the writing of this study.

Corresponding author and requests for reprints: Aline Alexandra Iannoni de Moraes MD, Pós Graduação em Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Rua Imaculada Conceição, 1155 – Parque Tecnológico 06, Paraná – Brazil. CEP: 80.215-901. Tel: +55 41 32712285. Email: alineiannoni@gmail.com

Key words: aged, blood pressure, hypertension, antihypertensive agents, antihypertensive drugs, antihypertensives.

ABSTRACT

Background: It remains unclear into which levels the SBP should be lowered in order to provide the best cardiovascular protection without a significant increase in serious adverse events among hypertensive elderly subjects.

Methods: We searched 8 databases to identify randomized controlled trials (RCTs) and post-hoc analyses or subanalyses of RCTs reporting the effects of different SBP targets < 150 mmHg on the risk of stroke, acute myocardial infarction, heart failure, cardiovascular mortality and all-cause mortality in participants aged ≥ 60 years. We performed random-effects meta-analyses stratified by study design when there were ≥ 3 studies reporting the outcome.

Results: Twelve studies (> 36.700 participants) were included. The SBP target of 130 to < 140 mmHg was not associated with lower risk of outcomes in the meta-analysis of RCTs, whereas a significant reduction of the risk of stroke (RR 0.64, 95% CI 0.47 – 0.87), cardiovascular mortality (RR 0.72, 95% CI 0.59 – 0.88) and all-cause mortality (RR 0.86, 95% CI 0.75 – 0.99) was detected in the meta-analysis of post-hoc analyses or subanalyses of RCTs. Limited and conflicting data were available for the SBP targets of < 130 mmHg and 140 to < 150 mmHg.

Conclusion: Among elderly subjects, there is suggestive evidence that the SBP target of 130 to < 140 mmHg is associated with reductions in the risk of cardiovascular events and all-cause mortality. Future trials are required to confirm these findings and to provide additional evidence regarding the <130 and 140 to < 150 mmHg SBP targets.

INTRODUCTION

High blood pressure is one of the leading global risk factors in terms of cardiovascular disease burden [1-3], and its impact on mortality rates increases with age [4]. As the process of population aging develops worldwide, the burden associated with high blood pressure levels is expected to rise [4].

Antihypertensive drugs reduce cardiovascular events and all-cause mortality in the elderly, as demonstrated by randomized clinical trials (RCTs) comparing treatment with placebo [5-7]. Because in most of these RCTs the mean achieved systolic blood pressure (SBP) in the intervention group was between 140 and 150 mmHg [5, 6], current guidelines recommend a SBP target < 150 mmHg during antihypertensive drug treatment in the elderly population [8, 9]. Studies on lower SBP targets yielded conflicting results regarding cardiovascular protection [10-13]. Furthermore, elderly subjects have a higher risk of adverse events, particularly concerning kidney failure and symptomatic hypotension, which may further lead into falls and fractures [14]. Therefore, based on expert's opinion, current hypertension guidelines conditioned the recommendation of a SBP target < 140 mmHg into the individual tolerance [8, 9], and it remains unclear into which level the SBP should be lowered in order to provide the best cardiovascular protection without a significant increase in serious adverse events in the elderly. A comprehensive literature review might help clarify current evidence on the subject.

We aimed to systematically review and quantify available evidence on the impact of different SBP targets < 150 mmHg on stroke, acute myocardial infarction (AMI), heart failure (HF), cardiovascular mortality, all-cause mortality and adverse events in subjects aged \geq 60 years old receiving antihypertensive drug treatment.

METHODS

Data sources, search strategy, and eligibility criteria

Eight electronic databases (MEDLINE, EMBASE, Cochrane library, Web-of-science, Lilacs, Scielo, PubMed and Google Scholar) were searched until July 8th 2016 with no language restriction. Searches combined terms related to the exposure (e.g.,

antihypertensive drug treatment), cardiovascular outcomes (e.i, stroke, AMI, HF, cardiovascular mortality) and all-cause mortality. We also searched for unpublished studies in Clinical Trials and European Medical Agency registries [15-18], asked for expert's opinion and checked reference lists of review articles, guidelines and relevant original studies identified by the electronic searches to find other eligible trials. Details of the search strategy are provided in the eAppendix 1 and the accordance with PRISMA Statement for reporting Systematic Review and Meta-analysis is described in the eAppendix 2.

Inclusion criteria were (i) randomized clinical trials (RCT), post-hoc or subanalyses of RCTs (p-h/sa of RCTs); (ii) assessing the effects of antihypertensive drug treatment; (iii) achieving different SBP targets or a minimum difference of at least 3 mmHg in SBP between intervention and control groups; and (iv) collecting endpoints for cardiovascular outcomes and all-cause mortality. Exclusion criteria were (i) studies in which all participants on the control group received placebo only or no treatment; (ii) antihypertensive drugs used for other purposes than lowering blood pressure or in emergency conditions (e.g. angina, arrhythmia, HF or chronic kidney disease); (iii) both intervention and control groups achieved a SBP > 150 mmHg; (iv) final SBP was not described; or (v) were not reported for participants \geq 60 years old. The 3 mmHg minimum achieved SBP difference between intervention and control groups cut-off was chosen based on previous findings suggesting that a minimum reduction of 4.6 mmHg in SBP is required to prevent a cardiovascular event [19]. The lower cut-off (3mmHg) was chosen to ensure a conservative approach and has been previously described [20]. We followed the 8th Joint age value cut-off (\geq 60 years old) [9].

Full texts were retrieved for studies that satisfied all selection criteria and analysed for inclusion by two independent reviewers.

Data extraction

Two independent authors extracted all relevant data including localization, study design, baseline characteristics (mean age, gender, race, hypertension, diabetes, smoking status and previous cerebrovascular or coronary artery disease), follow-up time, class of

antihypertensive drugs prescribed, baseline and achieved systolic and diastolic blood pressure, number of participants and events, all strokes (fatal and non-fatal), all AMI (fatal and non-fatal), all HF outcomes (fatal and non-fatal), cardiovascular mortality (according to each study definition), all-cause mortality outcome and adjustments, as well as information on adverse events. For definition of serious adverse events, we considered those adverse events classified by the study as being serious and those defined as kidney failure and fractures. When data on baseline characteristics or adverse events were not reported for participants aged ≥ 60 years old, we used data from the whole population [13, 21, 22]. We used data on the achieved blood pressure for the whole cohort in one study because data on elderly subjects were unavailable even after an attempt to contact the authors and because the mean age of the whole cohort was > 60 years old [23, 24]. When risk estimates were not reported on a RCT, we calculated relative risk (RR), standard error and 95% confidence interval (95% CI) [25] on the basis of the available information from the paper [10, 26]. Risk of bias was assessed using the Cochrane Collaboration's tool[27] for RCTs and the Newcastle-Ottawa Scale [28] for p-h/sa of RCTs.

Data synthesis and analysis

We classified studies according to the mean achieved SBP on intervention (lower SBP) and control (higher SBP) groups into: 130 to < 140 versus ≥ 140 mmHg, < 130 versus ≥ 130 mmHg, and both groups within the range 140 to < 150 mmHg. More detailed information on data synthesis is provided in eAppendix 1.

We performed meta-analysis for each SBP target comparison considering RCT and p-h/sa of RCTs separately and using random effects model. Results were pooled when there were at least 3 observations on the outcome available from studies with moderate to low risk of bias. Data from outcomes that did not fulfil criteria for pooling results were reported as a part of the systematic review. Hazard ratios were assumed approximate measures of relative risk. Heterogeneity was assessed using the Cochrane χ^2 statistic and the I² statistic.

Fixed effect models analyses were conducted as sensitivity analyses and we also provided sensitivity analyses after exclusion of studies on secondary prevention of stroke [23] and coronary heart disease [29], after exclusion of studies in which it was not possible to define whether a fraction of the participants on the control group received only placebo treatment [23, 30], after exclusion of the study in which data on achieved SBP in the elderly was obtained from the whole cohort [23] and after exclusion of studies that included participants aged 60 to < 65 years old [29]. Publication bias was assessed using funnel plots and the Egger test whenever there were 5 studies or more available for analysis [31].

Baseline data were analysed as weighted means and standard deviation for continuous variables and proportions for categorical variables. All statistical tests were two sided and used a significance level of $p < 0.05$. We used Stata release-14 for all statistical analyses.

RESULTS

Study Identification and Selection

The search strategy identified 11.467 citations. After screening of titles and abstracts, 256 articles were selected for detailed evaluation of their full text. Of those, 12 studies met our inclusion criteria and were included in the review [10-14, 21-23, 26, 29, 30, 32] (Figure 1). One study provided independent data for two different elderly age subgroups (65 to 74 and ≥ 75 years old) [30]. One study compared SBP targets within the 140 to < 150 mmHg range [14], 8 studies compared the targets of 130 to < 140 mmHg versus ≥ 140 mmHg [10, 11, 21, 23, 26, 29, 30, 32], and 3 compared the targets of < 130 mmHg versus ≥ 130 mmHg [12, 13, 22].

Characteristics of Included Studies

Table 1 summarizes the characteristics of included studies and participants. Of the 12 included studies, 4 were RCTs [10, 11, 13, 26] and 8 p-h/sa of RCTs [12, 14, 21-23, 29, 30, 32]. More than 36.700 participants (mean age of 72 years old) were followed during a mean of 36 months across studies (range 9 – 55 months). Seven studies recruited participants in Europe [12, 14, 22, 23, 29, 30, 32], 4 in America [12-14, 29] and 7 in Asia

[10, 11, 14, 21, 23, 26, 30] (Table 1e). Four studies described data on race, with the prevalence of African descendants being < 20% in all reports [12, 13, 22, 29]. Nine studies reported data on stroke [10-14, 21, 23, 26, 29], 7 on AMI [10-14, 26, 29], 4 on HF [10, 13, 26, 29], 10 on cardiovascular mortality [10-14, 21, 26, 29, 30, 32], 11 on all-cause mortality [10-14, 21, 22, 26, 29, 30, 32] and 10 on adverse events in the elderly population (Tables 2 and 2e eAppendix 1). Regarding quality assessment, one study was considered to have high risk of bias [32], 6 to have moderate [12, 14, 21, 22, 29, 30], and 5 to have a low risk of bias (Tables 3e and 4e from eAppendix 1). Baseline mean systolic and diastolic blood pressure were 160/87 mmHg, respectively, and mean achieved systolic and diastolic blood pressure are reported in each pooled outcome in Figure 2.

Cardiovascular outcomes and mortality for SBP target of 130 to < 140 versus \geq 140 mmHg

In the meta-analysis of RCTs comparing the SBP targets of 130 to < 140 mmHg versus \geq 140 mmHg, the lower target was not associated with reductions in the risk of stroke, cardiovascular mortality or all-cause mortality (Figure 2). However, in the meta-analysis of p-h/sa of RCTs, the SBP target 130 to < 140 mmHg was associated with a 36% reduction in the risk of stroke, a 28% risk reduction of cardiovascular mortality and a 14% reduction of all-cause mortality (Figure 2).

There was no reduction in the risk of AMI associated with the 130 to < 140 mmHg target on pooled analysis of RCTs (Figure 2) or on the report from one p-h/sa of RCTs (Table 2) [29]. For the HF outcome, it was not possible to combine results neither from trials nor from p-h/sa of RCTs studies because there were less than 3 observations on the outcome for both study designs. Nevertheless, all studies that reported results on the outcome found no risk reduction in HF associated with the SBP target of 130 – 140 mmHg (Table 2) [10, 26, 29].

Cardiovascular outcomes for SBP targets 140 to < 150 mmHg and < 130 versus \geq 130mmHg

The mean achieved SBP of 143 mmHg was compared to 147 mmHg in the post-hoc analysis of HOT study [14]. The authors found that the 143 mmHg was associated with

mean reductions of 15% in the risk of stroke, of 28% in the risk of AMI and of 2% in all-cause mortality, but a 5% increase risk in cardiovascular mortality [14].

The SBP target of < 130 mmHg was compared to the \geq 130 mmHg goal in the post-hoc analysis of LIFE [22] and SPS3 [12] RCTs and in SPRINT trial [13]. The studies that reported on stroke and AMI outcomes found no reductions associated with the lower target lower SBP (Table 2) [12, 13]. One study that analysed the HF outcome found a 38% risk reduction associated with the < 130 mmHg target [13]. For the cardiovascular mortality outcome, there was a tendency towards lower risk associated with the target < 130 mmHg in one trial [13], and a 61% risk reduction in a post-hoc analysis [12]. For the all-cause mortality outcome, data were divergent among the 3 studies. While there was no risk reduction detected in one post-hoc analysis [12], another post-hoc analysis reported a 28% increased risk [22], whereas the RCT found a 32% lower risk [13].

Adverse events

Although one of the studies reported an increased risk of orthostatic hypotension associated with the 130 to < 140 SBP target when compared to the \geq 140 mmHg goal [30], there was no report of consequent increased risk of fractures [26, 30]. Furthermore, the SBP target of 130 to < 140 mmHg was not associated with a higher risk of kidney failure or other serious adverse events (Table 2e from eAppendix 1).

There were no comparisons of adverse events incidence available for SBP targets 140 to < 150 mmHg. Studies comparing the SBP target of < 130 with the \geq 130mmHg goal found no increased risk of fractures (Table 2e from eAppendix 1) [13, 33]. There was, however, a higher incidence of emergency visits due to acute renal failure associated with the SBP < 130 mmHg target (RR 1.43, CI 95% 1.02 – 1.99) [34].

Sensitivity analysis and Publication bias

In the meta-analyses that compared the 130 to < 140 mmHg and \geq 140 mmHg SBP targets, heterogeneity ranged from low (0.0% in pooled results of RCTs on AMI outcome) to high (79.3% in the analysis RCTs on all-cause mortality) (Figure 2). Due to the limited number of studies, it was not possible to explore the factors contributing to the observed

heterogeneity. In the sensitivity analysis using the fixed effect model, we found a significant reduction in the risk of cardiovascular mortality and all-cause mortality associated with the 130 to < 140 mmHg target in the combined results of RCTs (Figure 2). Other sensitivity analyses yielded results that were not substantially different (Figure 1e from eAppendix 1).

Visual inspection of Begg's funnel plots for assessment of publication bias revealed symmetrical plots and Egger's test estimates were non-significant ($p>0.05$) for all analyses (Figure 2e from eAppendix 1).

DISCUSSION

In this systematic review, we summarized evidence on SBP targets < 150 mmHg in subjects aged ≥ 60 years old. There was suggestive evidence that the target 130 to < 140 mmHg is associated with reductions in the risk of stroke, cardiovascular mortality and all-cause mortality without a subsequent increased risk of serious adverse events. For the SBP target < 130 mmHg, data on cardiovascular and all-cause mortality prevention are conflicting, and an increased risk of emergency visits due to acute kidney failure has been reported [13, 34]. Limited information on SBP targets within the 140 to < 150 mmHg range impaired conclusions regarding this goal.

In our study, the lower risk of cardiovascular outcomes and all-cause mortality associated with the SBP target of 130 to < 140 mmHg found in the meta-analysis of p-h/sa of RCTs was not supported by the meta-analysis of RCTs. These divergent results may be a consequence of differences between studies regarding the baseline cardiovascular risk profile of the included participants. The studies that found no benefits [10, 11] associated with the 130 to < 140 mmHg target included participants that had a lower baseline cardiovascular risk than those included in studies that found benefits [35]. Therefore, the absence of improvements associated with the SBP 130 to < 140 mmHg found in our meta-analysis of RCTs could be partially explained by the lower cardiovascular risk profile of the participants included in these trials. Another possible reason for the diverse results is the difference between studies regarding their number of events. The two RCTs that found no benefits of lowering the SBP into 130 to < 140 mmHg levels had few events

reported for all outcomes [10, 11], which may have impaired the power of the study to detect a possible benefit associated with the target. Therefore, the absence of reduction in the risk of cardiovascular events and all-cause mortality associated with the SBP 130 to < 140 mmHg found in our meta-analysis of RCTs may also have been a consequence of the low power of the trials included in the analyses [10, 11].

The paucity of data on SBP targets within the range 140 to < 150 mmHg impaired analyses concerning this goal. Nevertheless, current evidence suggests that the SBP goal of 143 mmHg might be associated with a reduction in the risk of stroke and AMI when compared to the SBP target of 147 mmHg. Studies reporting on the SBP target < 130 mmHg yielded conflicting results. While one RCT found a reduction in all-cause mortality [13], one post-hoc analysis reported no risk reduction [12] and another study described an increased risk associated with the target [22]. Similar to the target 130 to < 140 mmHg, these discrepancies might be explained by differences between studies regarding baseline cardiovascular risk profile of the included participants. The post-hoc analysis that found a higher risk of all-cause mortality associated with the SBP target < 130 mmHg [22] had included participants with lower baseline cardiovascular risk when compared to the trial that found benefits [13]. Therefore, the benefits associated with achieving lower SBP levels found in our study might be restricted to elderly subjects with a high cardiovascular risk profile. These assumptions are further supported by recent findings of HOPE-3 trial [36]. In this RCT, the authors found no benefits of lowering the SBP into levels < 130 mmHg on the composite outcomes of stroke, AMI or cardiovascular death in elderly patients with intermediate baseline cardiovascular risk [36].

To our knowledge, this is the first meta-analysis on SBP targets in the elderly population. In a previous meta-analysis, Xie et al found that more intensive BP control reduced the risk of cardiovascular events when compared to less intensive control in participants aged 62 years old or more [37]. However, the study does not provide clear data on which BP levels were being analysed in the more intensive and less intensive groups [37]. We critically appraised the literature following an a priori designed protocol with clearly defined inclusion and exclusion criteria and providing mean BP levels achieved in both intervention and control groups. Main limitations of the present review are the relatively

small number of eligible studies, low number of incident events and small sample size of some of the included studies. Because of these limitations, it was not possible to provide stratified analyses by older ages (e.g. 70 or 80 years old), which would be interesting since the 60 years old cut-off for definition for elderly chosen in this study might be considered too low. However, the results from our sensitivity analyses on studies including participants aged ≥ 65 years old were similar to the results of the whole study. Furthermore, the mean age of the participants included in our study was 72 years old, which meets more strict criteria for definition of the elderly population [8]. The small number of studies also precluded our ability to provide statistical analyses of potential sources for the heterogeneity found in our study. Differences between studies regarding sample sizes, follow-up period, baseline cardiovascular risk profile, ethnicity and socioeconomic factors might be explanations for the heterogeneity found in our meta-analyses. Since elderly subjects are especially susceptible to serious adverse events associated with antihypertensive drug treatment, a risk-benefit analysis could provide more information to support the indication of pharmacotherapy in this population. Our attempt to provide such risk-benefit analysis was precluded by the considerable differences between studies regarding the definition of serious adverse events.

Future trials providing data on outcomes stratified by different cardiovascular risk profiles could further identify which elderly profile benefits best from each SBP target. Moreover, trials including a larger number of participants and with a longer follow-up period could correct power issues observed in previous trials and provide important information regarding serious adverse events. Three trials are currently recruiting participants to analyse the impact of different SBP targets < 150 mmHg in cardiovascular outcomes [16, 18, 38]. Two will evaluate participants with previous stroke [16, 18] and one will provide information for the general population [38]. These studies may help clarify whether patients with different cardiovascular risk profile might benefit from different SBP targets.

In this review, we found there is suggestive evidence that the SBP target of 130 to < 140 mmHg is associated with reductions in the risk of cardiovascular events and all-cause mortality without a subsequent increased risk of serious adverse events among subjects aged ≥ 60 years old. Future trials including a larger number of participants with different

cardiovascular risk profiles and a longer follow-up period are required to confirm these findings and to provide additional evidence regarding the <130 and 140 to < 150 mmHg SBP targets. However, since recommendations concerning the SBP target of 130 to < 140 mmHg in the elderly population are currently based on experts' opinion, our study might help improve the level of evidence regarding this target in future hypertension guidelines.

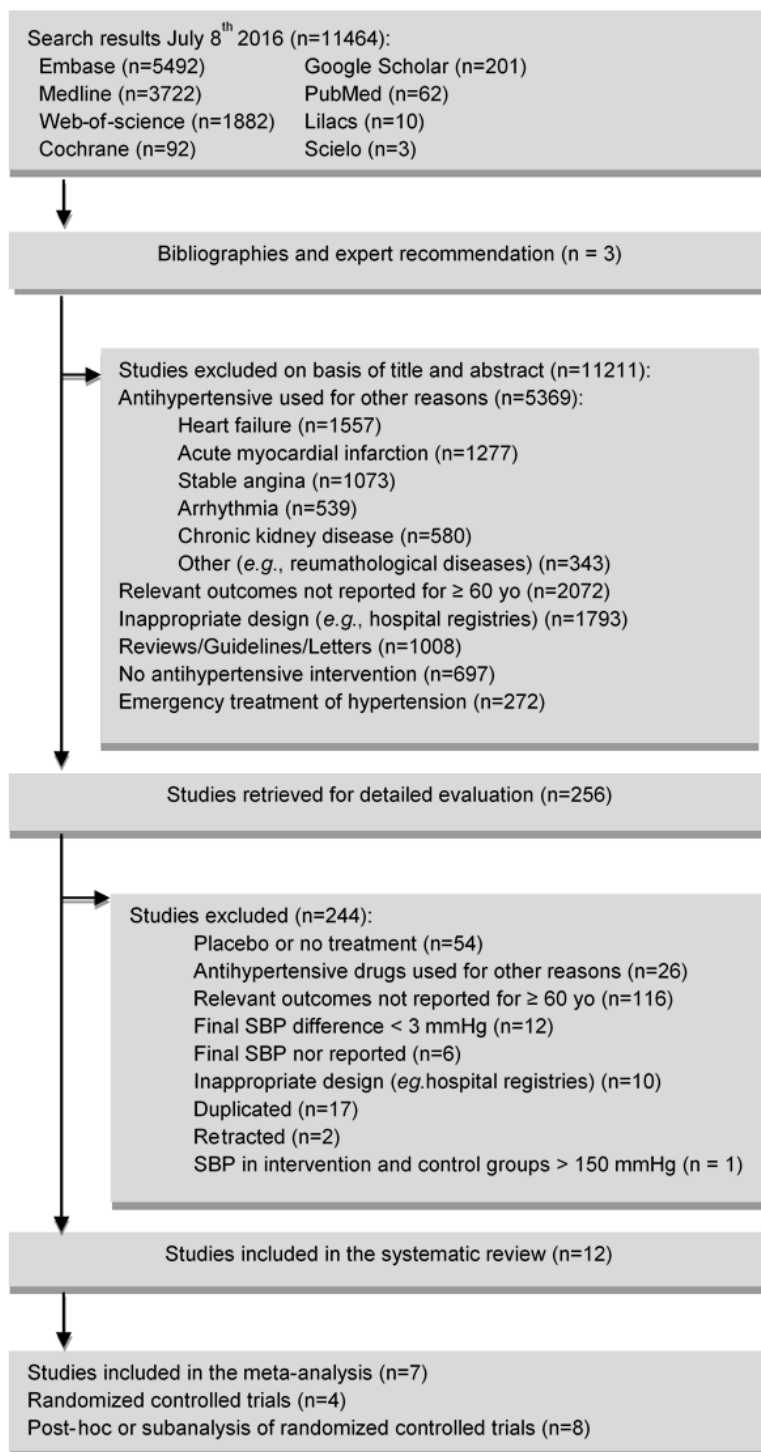


Figure 1. Flow diagram for study selection. SBP: systolic blood pressure.

Table 1. Summary characteristics of included studies and participants according to achieved systolic blood pressure groups.

Study name (year)	FU (months)	SBPT* study	P-h/sa of RCTs analysis	N participants		Antihypertensive		Age (SD)	Women (%)	Hypertension (%)	Diabetes (%)	Smoking (%)	Previous coronary disease (%)	Previous cerebrovascular disease (%)
				Intervention	Control	Intervention	Control							
140 to < 150 mmHg														
HOT [14] (2000)	45	No	Yes	nd	nd	Thiazide, BB, CCB or ACEi	Thiazide, BB, CCB or ACEi	70.6 (3.9)	54	100	10	11		13
130 to < 140 versus ≥ 140 mmHg														
EWPHE [32] (1989)	9	Yes	Yes	120	126	thiazide + triamterene	thiazide + triamterene	71.4 (6.9)	70	100	nd	19		35
PROGRESS [23] (2004)	54	Yes	Yes	1568	1506	ACEi ± thiazide	Placebo + usual anti-HTN treatment [‡]	72 (5)	32	46	13	15	19	100
JATOS [10] (2008)	24	Yes	No	2212	2206	CCB	CCB	73.6 (5.2)	61	100	11	13	3	4
VALISH [11] (2010)	33	Yes	No	1545	1534	ARB	ARB	76.1 (4.1)	62	100	13	19	5	6
ADVANCE [30] (2010) 65 - 74 yo	51	No	Yes	2845	2760	Thiazide + ACEi	Placebo + usual anti-HTN treatment [‡]	68 (nd)	42	61	100	10	11	8
ADVANCE [30] (2010) ≥ 75 yo	51	No	Yes	490	518	Thiazide + ACEi	Placebo + usual anti-HTN treatment [‡]	77 (nd)	40	67	100	6	16	12
FEVER [21,39] (2011)	40	Yes	Yes	1631	1548	Thiazide + CCB	Thiazide + Placebo	> 65	61 [¶]	100	12 [¶]	29 [¶]	2 [¶]	10 [¶]
Wei <i>et al</i> [26] (2013)	48	Yes	No	363	361	Thiazide, ACEi, BB or CCB	Thiazide, ACEi, BB or CCB	76.5 (4.5)	33	100	23	24	nd	6
INVEST [29] (2014)	24	Yes	Yes	4787	1747	CCB/ACEi or BB/thiazide	CCB/ACEi or BB/thiazide	70.7 (7.3)	55	100	29	42	100	8
< 130 versus ≥ 130 mmHg														
LIFE [22,40] (2012)	55	Yes	Yes	5704		ARB or BB	ARB or BB	≥ 65	54 [¶]	100	13 [¶]	16 [¶]	16 [¶]	4 [¶]
SPS3 [12] (2015)	42	Yes	Yes	248	246	Any	Any	79.9 (3.8)	45	77	27	5	10	100
SPRINT [13,34] (2016)	37	Yes	No [§]	1317	1319	Any	Any	79.8 (4)	38	nd	0	13 [¶]	24,5	0

FU: follow-up time; SBPT: systolic blood pressure target; BB: beta-blocker; CCB: calcium channel blocker; ARB: angiotensin receptor blocker; ACEi: angiotensin converter enzyme inhibitor; nd: not described. * Systolic blood pressure target study refers to analysis of different systolic blood pressure targets on cardiovascular outcomes or all-cause mortality. Therefore, studies that are not blood pressure target driven were included based on the criteria of having at least 3 mmHg systolic blood pressure difference between intervention and control group. ¶ data retrieved from whole population. ‡: hypertensive participants received antihypertensive treatment; §: SPRINT trial evaluated the elderly population as a prespecified analysis.

Table 2. Baseline and achieved blood pressure levels and associated cardiovascular outcomes and all-cause mortality.

Study name (year)	Baseline BP (mmHg)		Final SBP (mmHg)		Final DBP (mmHg)		Outcome (HR or RR and CI 95%)				
	SBP	DBP	Intervention	Control	Intervention	Control	Stroke	AMI	HF	CV mortality	All-cause mortality
140 to < 150 mmHg											
HOT [14] (2000)	175 (15)	105.3 (3.9)	143 (15)	147 (16)	83 (8)	80 (7)	0.85 (nd)*	0.72 (nd)*	nd	1.05 (nd)*	0.98 (nd)*
130 to < 140 versus ≥ 140 mmHg											
EWPHE [32] (1989)	182 (nd)	101 (nd)	134 (nd)	152 (nd)	84 (nd)	88 (nd)	nd	nd	nd	2.49 (1.34 – 4.57)	2.00 (1.28 – 3.09)
PROGRESS [23,24] (2004)	150 (19)	84 (11)	133.2 (nd) [¶]	141 (nd) [¶]	80 (nd) [¶]	83.5 (nd) [¶]	0.82 (0.67 – 0.99)	nd	nd	nd	nd
JATOS [10] (2008)	171.5 (9.7)	89.1 (9.5)	135.9 (11.7)	145.6 (11.1)	74.8 (9.1)	78.1 (8.9)	1.08 (0.74 – 1.56)	0.99 (0.33 – 2.80)	1.16 (0.41-3.12)	1.28 (0.48 – 3.38)	1.26 (0.85 – 1.85)
VALISH [11] (2010)	165.5 (7.9)	81.4 (6.7)	136.6 (13.3)	142 (12.5)	74.8 (8.8)	76.5 (8.9)	0.68 (0.36 – 1.29)	1.23 (0.33 – 4.56)	nd	0.97 (0.42 – 2.25)	0.78 (0.46 – 1.33)
ADVANCE [30] (2010) 65 - 74 yo	146 (22)	80 (11)	135 (10.6)	140.5 (15.7)	77.8 (10.6)	74 (5.1)	nd	nd	nd	0.86 (0.67 – 1.10)	0.84 (0.70 – 1.00)
ADVANCE [30] (2010) ≥ 75 yo	151 (22)	78 (11)	137 (11)	143.9 (18.2)	75.7 (8.8)	72(6.8)	nd	nd	nd	0.65 (0.44 – 0.98)	0.90 (0.68 – 1.19)
FEVER [21] (2011)	154.3 (12) [¶]	92.5 (9.6)	139.7 (nd)	145.5 (nd)	81.2 (nd)	83.6 (nd)	0.56 (0.41 – 0.74)	nd	nd	0.51 (0.33 – 0.81)	0.64 (0.45 – 0.91)
Wei <i>et al</i> [26] (2013)	159.54 (16.4)	84.2 (9.5)	135.7 (9)	149.7 (11)	76.2 (6.1)	82.1 (7.5)	0.57 (0.34 – 0.94)	1.00 (0.42 – 2.33)	0.37 (0.15 – 0.91)	0.49 (0.31 – 0.77)	0.58 (0.43 – 0.78)
INVEST [29] (2014)	165.4 (13.8)	90.2 (11.1)	135.8 (nd)	145 (nd)	nd	nd	0.52 (0.35 – 0.79)	0.83 (0.62 – 1.11)	0.93 (0.63 – 1.36)*	0.74 (0.56 – 0.99)	0.97 (0.80 – 1.16)
< 130 versus ≥ 130 mmHg											
LIFE [22,40] (2012)	176.3 (13.2) [¶]	98 (9) [¶]	120 (nd)	151 (nd)	nd	nd	nd	nd	nd	nd	1.28 (1.0 – 1.64)
SPS3 [12] (2015)	144.4 (20)	nd	125.2 (15.8)	137.1 (14.6)	nd	nd	1.01 (0.59 – 1.73)*	0.77 (0.23-2.52)*	nd	0.39 (0.16 – 0.92)	0.83 (0.53 – 1.29)*
SPRINT [13] (2016)	141.6 (15.7)	71.2 (11.0)	123.4 (8.3)	134.8 (8.3)	62.0 (5.5)	67.2 (6.4)	0.72 (0.43-1.21)	0.69 (0.45-1.05)	0.62 (0.40-0.95)	0.60 (0.33-1.09)	0.67 (0.49 – 0.91)

BP: blood pressure; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HR: hazard ratio; RR: relative risk; AMI: acute myocardial infarction; HF: heart failure; CV mortality: cardiovascular mortality; nd: not described. *outcome from a subanalysis or post-hoc analyses that was not adjusted. [¶] data retrieved from the whole population.

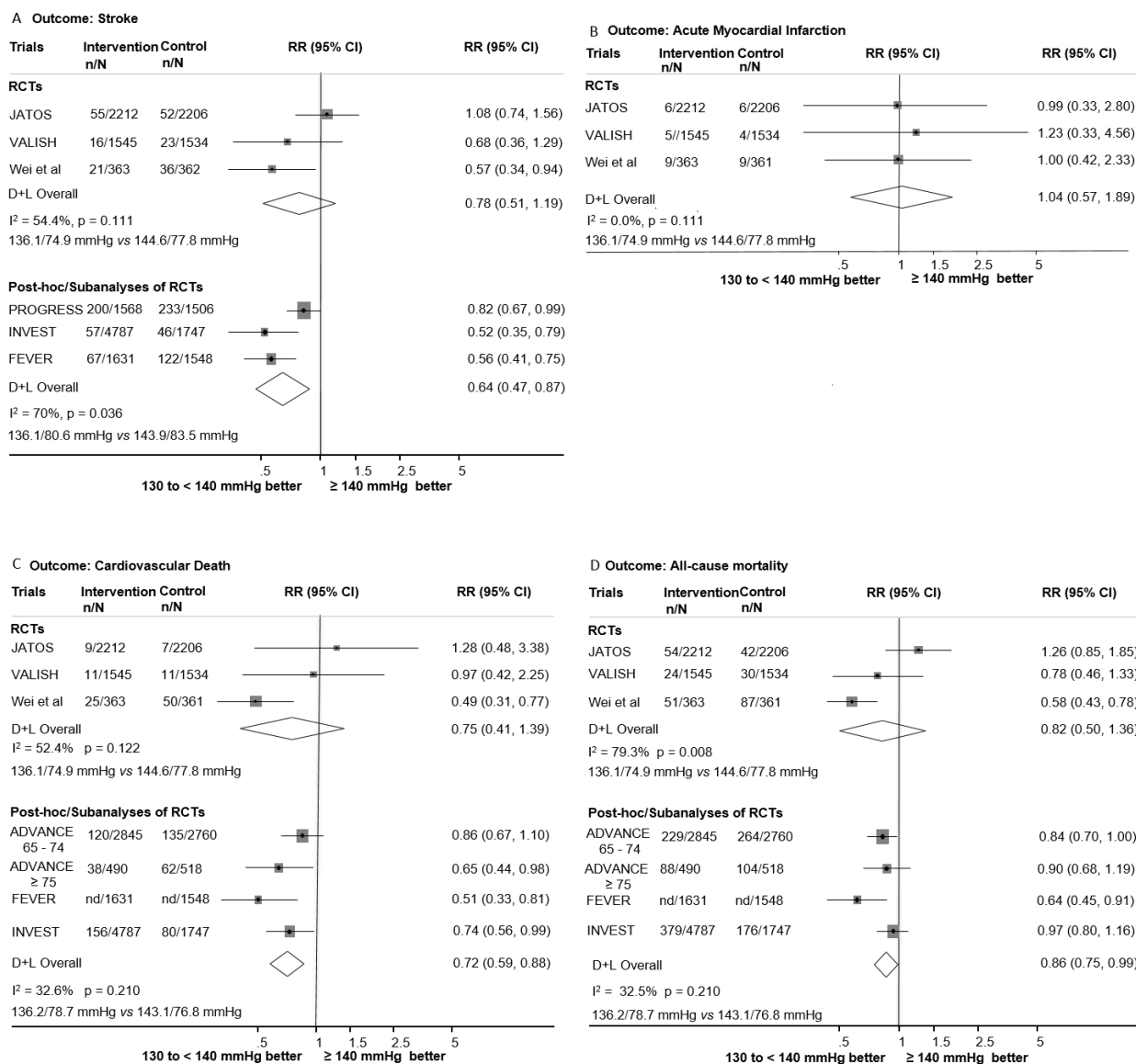


Figure 2. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality for systolic blood pressure 130 to <140 versus ≥ 140 mmHg. Panel A: stroke; Panel B: acute myocardial infarction; Panel C: cardiovascular mortality; Panel D: All-cause mortality. Results are stratified by study design. The size of the marker represents the weight of each trial. RR indicates risk ratio; CI, confidence interval; RCT, randomized controlled trial; D+L, DerSimonian-Laird random effect model.

REFERENCES

- [1] Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224-60.
- [2] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)*. 2004;364:937-52.
- [3] O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet (London, England)*. 2010;376:112-23.
- [4] Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2011;123:2434-506.
- [5] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *The New England journal of medicine*. 2008;358:1887-98.
- [6] Probstfield JL. 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). *J AM MED ASSOC*. 1991;265:3255-64.

- [7] Musini VM TA, Basset K, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Library. 2012.
- [8] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-219.
- [9] James PAO, S.; Carter; Cushman, W.C.; Dennison-Himmelfarb, C.; Handler, J.; et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. JAMA. 2014.
- [10] Group JS. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). Hypertens Res. 2008;31:2115-27.
- [11] Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. Hypertension. 2010;56:196-202.
- [12] White CL, Szychowski JM, Pergola PE, Field TS, Talbert R, Lau H, et al. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? the secondary prevention of small subcortical strokes study experience. Journal of the American Geriatrics Society. 2015;63:722-9.
- [13] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315:2673-82.

- [14] Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, Mallion JM, Zanchetti A, Elmfeldt D, et al. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. *J Hypertens*. 2000;18:629-42.
- [15] Wang W, Ma LY, Liu MB, Deng Q, Zhang YQ, Li W, et al. [Effects of amlodipine plus telmisartan or amlodipine plus amiloride regimen on blood pressure control in hypertensive patients: preliminary report of Chinese Hypertension Intervention Efficacy (CHIEF) trial]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2009;37:701-7.
- [16] Zanchetti A, Liu L, Mancia G, Parati G, Grassi G, Stramba-Badiale M, et al. Blood pressure and LDL-cholesterol targets for prevention of recurrent strokes and cognitive decline in the hypertensive patient: design of the European Society of Hypertension-Chinese Hypertension League Stroke in Hypertension Optimal Treatment randomized trial. *J Hypertens*. 2014;32:1888-97.
- [17] Maione A, Nicolucci A, Craig JC, Tognoni G, Moschetta A, Palasciano G, et al. Protocol of the Long-term Impact of RAS Inhibition on Cardiorenal Outcomes (LIRICO) randomized trial. *J Nephrol*. 2007;20:646-55.
- [18] Usami H. Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome Study (RESPECTS).
- [19] Verdecchia P, Gentile G, Angeli F, Mazzotta G, Mancia G, Reboldi G. Influence of blood pressure reduction on composite cardiovascular endpoints in clinical trials. *J Hypertens*. 2010;28:1356-65.
- [20] Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: Observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123:2799-810.

- [21] Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J*. 2011;32:1500-8.
- [22] Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2012;30:802-10.
- [23] Rodgers A, Chapman N, Woodward M, Liu LS, Colman S, Lee A, et al. Perindopril-based blood pressure lowering in individuals with cerebrovascular disease: Consistency of benefits by age, sex and region. *J Hypertens*. 2004;22:653-9.
- [24] Group PC. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack.[Erratum appears in *Lancet* 2001 Nov 3;358(9292):1556], [Erratum appears in *Lancet* 2002 Jun 15;359(9323):2120]. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
- [25] Egger M SG, Altman DG. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-analysis in context*: BMJ Books; 2000.
- [26] Wei Y, Jin Z, Shen G, Zhao X, Yang W, Zhong Y, et al. Effects of Intensive Antihypertensive Treatment on Chinese Hypertensive Patients Older Than 70 Years. *J Clin Hypertens*. 2013;15:420-7.
- [27] Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
- [28] Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch M, Losos M, et al. . The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2011.

- [29] Bangalore S, Gong Y, Cooper-Dehoff RM, Pepine CJ, Messerli FH. 2014 eighth joint national committee panel recommendation for blood pressure targets revisited: Results from the invest study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64:784-93.
- [30] Ninomiya T, Zoungas S, Neal B, Woodward M, Patel A, Perkovic V, et al. Efficacy and safety of routine blood pressure lowering in older patients with diabetes: results from the ADVANCE trial. *J Hypertens*. 2010;28:1141-9.
- [31] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj*. 1997;315:629-34.
- [32] Staessen J, Bulpitt C, Clement D, De Leeuw P, Fagard R, Fletcher A, et al. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: Report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *BR MED J*. 1989;298:1552-6.
- [33] White CL, Szychowski JM, Pergola PE, Field TS, Talbert R, Lau H, et al. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63:722-9.
- [34] Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-16.
- [35] Wei X, Zou G, Gong W, Yin J, Yu Y, Walley J, et al. Cardiovascular disease risk reduction in rural China: A clustered randomized controlled trial in Zhejiang. *Trials*. 2013;14.

- [36] Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2016;374:2009-20.
- [37] Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2016;387:435-43.
- [38] Ramsey TM, Snyder JK, Lovato LC, Roumie CL, Glasser SP, Cosgrove NM, et al. Recruitment strategies and challenges in a large intervention trial: Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *Clinical trials (London, England)*. 2016;13:319-30.
- [39] Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: A randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23:2157-72.
- [40] Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.

eAPPENDIX 1

Supplementary information on Data Synthesis

When achieved SBP was reported as a categorical variable, we assumed it to have a normal distribution and considered the mean as the achieved SBP [24,30]. When the achieved SBP of a group was reported as an open category but the study described its range, we assumed the midpoint between the limit of the category and the range as being the mean achieved SBP [24]. In the case when the range was not described, we imputed the achieved SBP as the weighted mean achieved SBP for all studies [30]. For studies that compared two or more intervention groups with one control group, we chose the intervention group in which the mean achieved SBP was more similar to the overall mean [24,30]. Studies reporting ≥ 2 independent intervention-control groups were considered as independent reports³⁰. In this case, if the number of adverse events was too small (i.e. $< 2\%$ absolute incidence), we combined the results for the intervention groups and for the control groups to provide a more precise estimative [30]. We calculated mean weighted achieved systolic and diastolic for intervention and control group. When standard deviations were not reported, they were calculated whenever there was enough information available [27]. Trials in which information on the outcomes for the elderly population was considered as a pre-specified analysis were considered as RCTs [13].

Hazard ratios were assumed approximate measures of relative risk. Heterogeneity was distinguished as low ($I^2 \leq 25\%$), moderate ($I^2 > 25\%$ and $< 75\%$) or high ($I^2 \geq 75\%$).

Search strategy

Relevant studies published before July 8th 2016 (date last searched), were identified through electronic searches not limited to the English Language using EMBASE, MEDLINE, Web-of-Science, Cochrane, Google Scholar, PubMed, Lilacs and Scielo. Electronic searches were supplemented by scanning reference lists of articles identified for all relevant studies (including review articles), by hand searching of relevant journals and by correspondence with study investigators and specialists.

(i) MEDLINE strategy to identify relevant exposures:

(exp "antihypertensive agents"/ OR exp hypertension/dt OR (antihypertens* OR (anti ADJ hypertens*) OR hypotensiv* OR ("blood pressure" OR hypertens*) ADJ3 (lower* OR treat* OR therap* OR drug* OR agent*)) OR atenolol OR hydrochlorothiazide OR amlodipine OR furosemide).ab,ti.)

(ii) MEDLINE strategy to identify relevant outcomes:

AND (exp "stroke"/ OR exp "Cerebral Arterial Diseases"/ OR exp "Myocardial Infarction"/ OR mortality/ OR mortality.xs. OR ((cerebrovasc* ADJ3 accident*) OR cva OR stroke OR infarction OR mortalit* OR (cardiovasc* ADJ3 event*)).ab,ti.)

(iii) MEDLINE strategy to identify relevant population:

("middle aged"/ OR exp aged/ OR aging/ OR ("middle age" OR aged OR aging OR older OR old OR ageing OR elder!* OR senior*).ab,ti.) NOT (Animals/ NOT Humans/)

(iv) MEDLINE strategy to identify relevant study design:

(Clinical Trial.pt. OR (randomized OR placebo OR randomly OR trial OR groups).ab,ti.) NOT (Review OR congresses OR Note OR Editorial OR Letter).pt.

Parts i, ii, iii and iv were combined using 'AND' to search the MEDLINE. Each part was specifically translated for searching alternative databases.

Embase.com

('middle aged'/de OR aged/exp OR aging/de OR ('middle age' OR aged OR aging OR older OR old OR ageing OR elder!* OR senior*):ab,ti) AND ('antihypertensive agent'/exp OR 'antihypertensive activity'/de OR 'antihypertensive therapy'/de OR hypertension/exp/dm_dt OR (antihypertens* OR (anti NEXT/1 hypertens*) OR hypotensiv* OR (('blood pressure' OR hypertens*) NEAR/3 (lower* OR treat* OR therap* OR drug* OR agent*)) OR atenolol OR hydrochlorothiazide OR amlodipine OR furosemide):ab,ti) AND ('cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebral artery disease'/de OR 'brain infarction'/exp OR 'heart infarction'/exp OR mortality/exp OR ((cerebrovasc* NEAR/3 accident*) OR cva OR stroke OR infarction OR mortalit* OR (cardiovasc* NEAR/3 event*)):ab,ti) AND ((random* OR factorial* OR crossover* OR (cross NEXT/1 over*) OR placebo* OR ((doubl* OR singl*) NEXT/1 blind*) OR assign* OR allocat* OR volunteer*):ab,ti OR 'crossover procedure'/de OR 'double-blind procedure'/de OR

'randomized controlled trial'/de OR 'single-blind procedure'/de) NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) NOT ([Review]/lim OR [Conference Paper]/lim OR [Conference Abstract]/lim OR [Note]/lim OR [Short Survey]/lim OR [Editorial]/lim OR [Letter]/lim OR [Conference Review]/lim)

Cochrane

(('middle age' OR aged OR aging OR older OR old OR ageing OR elder* OR senior*):ab,ti) AND ((antihypertens* OR (anti NEXT/1 hypertens*) OR hypotensiv* OR (('blood pressure' OR hypertens*) NEAR/3 (lower* OR treat* OR therap* OR drug* OR agent*)) OR atenolol OR hydrochlorothiazide OR amlodipine OR furosemide):ab,ti) AND (((cerebrovasc* NEAR/3 accident*) OR cva OR stroke OR infarction OR mortalit* OR (cardiovasc* NEAR/3 event*)):ab,ti)

Web-of-science

TS=(((("middle age" OR aged OR aging OR older OR old OR ageing OR elder* OR senior*)) AND ((antihypertens* OR (anti NEAR/1 hypertens*) OR hypotensiv* OR ("blood pressure" OR hypertens*) NEAR/3 (lower* OR treat* OR therap* OR drug* OR agent*)) OR atenolol OR hydrochlorothiazide OR amlodipine OR furosemide)) AND (((cerebrovasc* NEAR/3 accident*) OR cva OR stroke OR infarction OR mortalit* OR (cardiovasc* NEAR/3 event*))) AND ((random* OR factorial* OR crossover* OR (cross NEAR/1 over*) OR placebo* OR ((doubl* OR singl*) NEAR/1 blind*) OR assign* OR

allocat* OR volunteer*) NOT ((animal* OR rat OR rats OR canine OR dog OR dogs OR mouse OR mice) NOT (human* OR patient*))))

PubMed publisher

("middle aged"[mh] OR aged[mh] OR aging[mh] OR ("middle age" OR aged OR aging OR older OR old OR ageing OR elderl*[tiab] OR senior*[tiab])) AND ("antihypertensive agents"[mh] OR hypertension[mh]dt OR (antihypertens*[tiab] OR (anti hypertens*[tiab]) OR hypotensiv*[tiab] OR (("blood pressure" OR hypertens*[tiab]) AND (lower*[tiab] OR treat*[tiab] OR therap*[tiab] OR drug*[tiab] OR agent*[tiab]))) OR atenolol OR hydrochlorothiazide OR amlodipine OR furosemide)) AND ("stroke"[mh] OR "Cerebral Arterial Diseases"[mh] OR "Myocardial Infarction"[mh] OR mortality[mh] OR mortality[sh] OR ((cerebrovasc*[tiab] AND accident*[tiab]) OR cva OR stroke OR infarction OR mortalit*[tiab] OR (cardiovasc*[tiab] AND event*[tiab]))) AND (Clinical Trial[pt] OR (randomized OR placebo OR randomly OR trial OR groups)) NOT (Animals[mh] NOT Humans[mh]) NOT (Review[pt] OR congresses[pt] OR Notes[pt] OR Editorials[pt] OR Letters[pt]) AND publisher[sb]

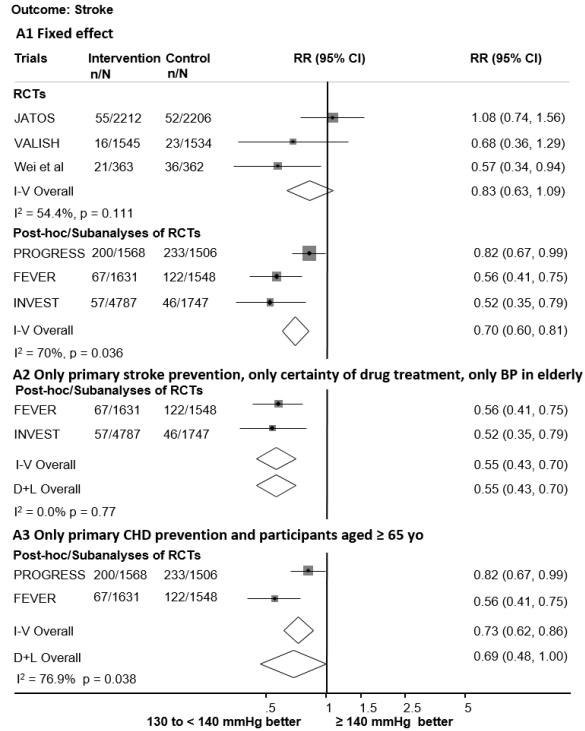
Scielo

("middle age" OR aged OR aging OR older OR old OR ageing OR elderl* OR senior*) AND (antihypertens* OR anti-hypertens* OR hypotensiv* OR (("blood pressure" OR hypertens*) AND (lower* OR treat* OR therap* OR drug* OR agent*)) OR atenolol OR

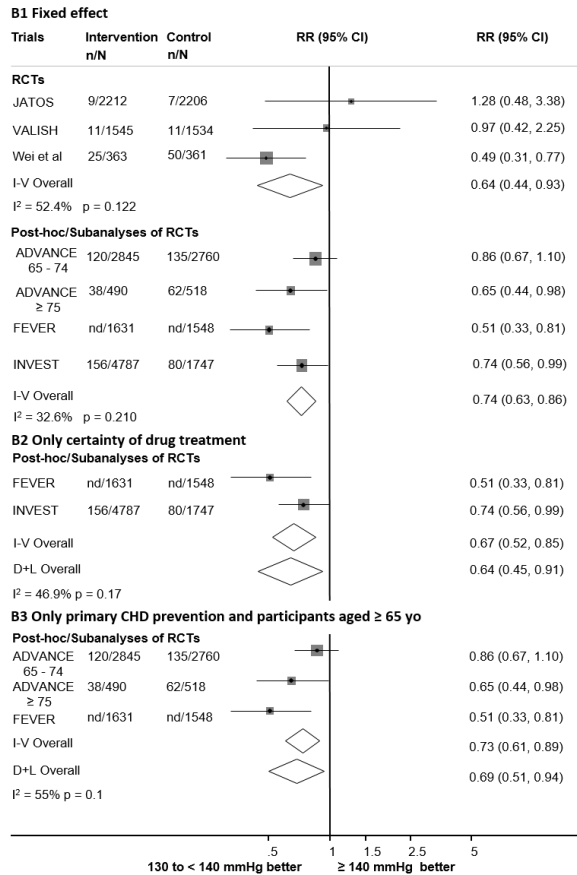
hydrochlorothiazide OR amlodipine OR furosemide) AND (cerebrovascular accident*
OR cva OR stroke OR infarction OR mortalit* OR cardiovascular event*) AND (random*
OR factorial* OR crossover* OR cross over* OR placebo* OR double blind* OR single
blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*)

Google scholar

"middle age"|aged|aging|older|old|ageing|elderly|senior
antihypertensive|antihypertensives|"anti hypertensive" "cerebrovascular
accident|accidents"|cva|stroke|mortality|"cardiovascular event|events"
trial|trials|randomized|random



Outcome: Cardiovascular Death



Outcome: All-cause mortality

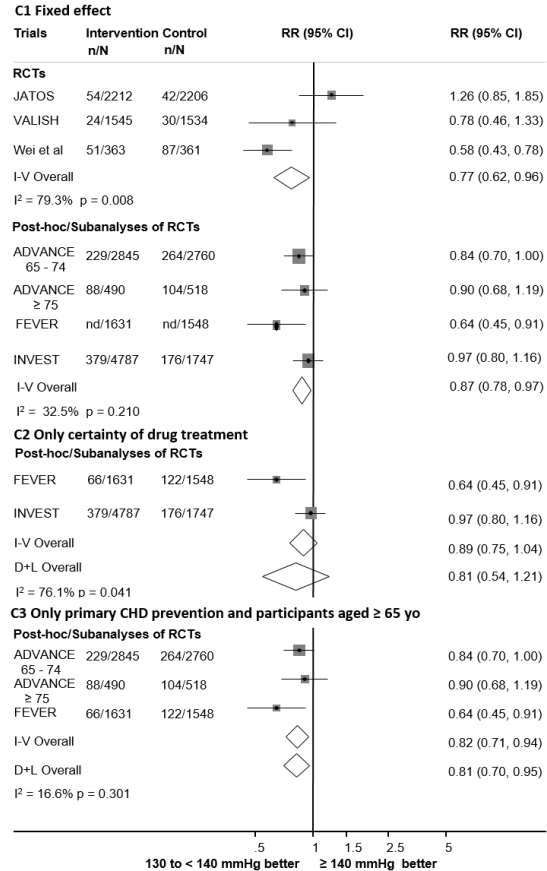


Figure 1e. Sensitivity analyses. Stroke: Panel A1: fixed-effect analyses; Panel A2: analysis after exclusion of PROGRESS for being a secondary stroke prevention study, because it was not possible to access whether a fraction of the participants in the control group received only placebo treatment, and because data on BP levels in the elderly were obtained from the whole cohort; Panel A3: analysis of studies on participants aged ≥ 65 yo and analysis after exclusion of INVEST for being a secondary coronary prevention study. Cardiovascular Death: Panel B1: fixed-effect analyses; Panel B2: analysis after exclusion of ADVANCE because it was not possible to access whether a fraction of the participants in the control group received only placebo treatment; Panel B3: analysis after exclusion of INVEST for including participants with age between 60 to < 65 yo and for being a secondary coronary prevention study. All-cause Mortality: Panel C1: fixed-effect analyses; Panel C2: analysis after exclusion of ADVANCE because it was not possible to access whether a fraction of the participants in the control group received only placebo treatment; Panel C3: analysis after exclusion of INVEST for including participants with age between 60 to < 65 yo and for being a secondary coronary prevention study. Results are stratified by study design. The size of the marker represents the weight of each trial. RR indicates risk ratio; CI, confidence interval; RCT, randomized controlled trial; D+L, DerSimonian-Laird random effect model; I-V, inverse variance.

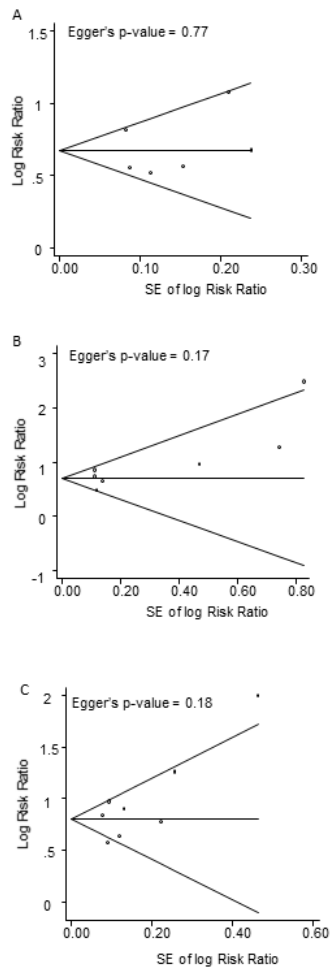


Figure 2e. Begg's funnel plot and Egger's test for assessment of publication bias. Panel A: Stroke; Panel B: Cardiovascular mortality; Panel C: all-cause mortality.

Table 1e. Location and adjustments done in each study

Study name (year)	Location	Adjustment
EWPHE [32] (1989)	Europe	Sex and age
HOT [14] (2000)	Europe, North America, China, Israel, Argentina, Southeast Asia, South Korea	Not done
PROGRESS [23] (2004)	Europe, Asia, Australia	Estimated were unadjusted, but were standardized for single-drug/combination therapy by calculating a weighted average over the individual therapy results, taking the overall proportion allocated to single-drug therapy (42%) and combination therapy (58%) as the weights. In addition, stroke outcomes were further standardized for the proportion with a history of hemorrhagic stroke at baseline. Tests of homogeneity of the treatment effects in subgroups were performed by adding an interaction term to the appropriate statistical model. This was done both without adjustment for other covariates and after adjustment for the interactions between treatment and the other variables considered here (two of age, sex and region). Finally, a multivariate Cox regression model with age, sex, region and treatment covariates was constructed.
JATOS [10] (2008)	Japan	na
VALISH [11] (2010)	Japan	Sex, age, BMI, smoking, dyslipidemia, diabetes mellitus and antihypertensive agents used before enrollment - since this was a RCT for elderly.
ADVANCE [30] (2010)	Canada, Europe, Asia, Australasia	Multivariate-adjusted analyses were conducted by using Cox model including potential confounding baseline covariates, including sex, duration of diabetes, urinary albumin-creatinine ratio, eGFR, SBP, history of currently treated hypertension, history of macrovascular disease, HbA1c, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, BMI, ECG abnormalities, current smoking, current drinking, randomized BP treatment and randomized glucose treatment.
FEVER [21] (2011)	China	Baseline SBP, previous cardiovascular disease, diabetes mellitus, gender, smoking, cholesterol, left ventricular hypertrophy, isolated systolic hypertension.
LIFE [22] (2012)	USA, Europe	Treatment with losartan vs atenolol, age, sex, race, diabetes, history of ischemic heart disease, myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, heart failure, current smoking, prior antihypertensive treatment, baseline Sokolow-Lyon voltage, BMI, albumin/creatinine ratio, total and HDL cholesterol, serum glucose and creatinine and baseline systolic pressure entered as standard covariates, and baseline and in-treatment diastolic blood pressure, Cornell voltage-duration product left ventricular hypertrophy and heart rate entered as time-varying covariates.
Wei <i>et al</i> [26] (2013)	China	na
INVEST [29] (2014)	USA, Canada Central America, Europe, Australasia	Age, sex, race, BMI, SBP, DBP, HR, Verapamil SR strategy, diabetes, hypercholesterolemia, angina, CABG or PCI, stroke or TIA, LVH, unstable angina, heart failure, peripheral vascular disease, renal impairment, cancer, well-being, use of statins, nitrate, antiplatelet agents, NSAIDs, potassium supplement, antidiabetic medication and hormone replacement
SPS3 [12] (2015)	USA, Canada, Spain, South America	Done only for cardiovascular mortality outcome and adjusted for: sex, race, ethnicity, diabetes mellitus, hypertension, ischemic heart disease, hyperlipidemia and smoking status.
SPRINT [13] (2016)	USA and Puerto Rico	Na

na: not applicable; BMI: body mass index; RCT: randomized controlled trial; eGFR: estimated glomerular filtration rate; SBP: systolic blood pressure; ECG: electrocardiogram; BP: blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate; CABG: coronary artery bypass graft; PCI: percutaneous coronary intervention; TIA: transitory ischemic attack; LVH: left ventricular hypertrophy; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Table 2e. Adverse events in different systolic blood pressure targets for the elderly

Study name (year)	Serious Adverse Events, Kidney failure or fractures n(%) intervention vs n(%) control	Discontinuation due to adverse events n(%) intervention vs n(%) control	Any adverse events n(%) intervention vs n(%) control
140 to < 150 mmHg			
HOT [14] (2000)	nd	nd	For all participants ≥ 65 years old: Peripheral edema: 898 (15) Cough: 221 (3.7) Dizziness: 191 (3.2) Hypotension: 65 (1.1) Dyspepsia: 83 (1.4)
130 to < 140 versus ≥ 140 mmHg			
EWPHE [32] (1989)	nd	nd	nd
PROGRESS [23] (2004)	nd	460 (30) vs 391 (26), p = nd	Symptomatic hypotension: 50 (3.2) vs 21 (1.4), p = nd
JATOS [10] (2008)	Kidney failure €: 8 (0.36) vs 9 (0.40), p = 0.8	36 (1.6) vs 36 (1.6), p = 0.99	Gastrointestinal signs and symptoms or abnormal laboratory findings: 550 (24) vs 548 (24), p = 0.99
VALISH [11] (2010)	Kidney failure€: 5 (0.32) vs 2 (0.13) p = 0.26€ Any serious adverse events: 86 (5.6) vs 67 (4.4), p = 0.126	29 (1.9) vs 18 (1.2), p = 0.11	Any adverse events: 281(18.2) vs (17.9), and most were gastrointestinal or respiratory, p = 851
ADVANCE [30] (2010) 65 - 74 yo	Discontinuation due to serious adverse events: 35 (1.2) vs 35 (1.3), p = ns ^a Renal events: 598 (21.1) vs 729 (26.3), p = significant ^b Leg fracture: 2 (0.07%) vs 1 (0.03%), p = ns	573 (20.2) vs 546 (19.7), p = ns	Cough: 107 (3.8) vs 41 (1.5), p = significant Discontinuation due to hypotension or dizziness: 36 (1.3) vs 13 (0.5), p = significant Discontinuation due to hyperkalemia: 4 (0.1) vs 6 (0.2), p = ns
ADVANCE [30] (2010) ≥ 75 yo	Discontinuation due to serious adverse events ^a : 10 (2.1) vs 12 (2.3), p = ns Renal events: 116 (24.0) vs 150 (28.6), p = significant ^b Leg fracture: 1 (0.2) vs 0 (0.0), p = ns	144 (29.8) vs 158 (30.1), p = ns	Cough: 21 (4.3) vs 8 (1.5), p = significant Discontinuation due to hypotension or dizziness: 11 (2.3) vs 2 (0.4) p = significant Discontinuation due to hyperkalemia: 1 (0.2) vs 1 (0.2), p = ns
FEVER [21,39] (2011)	nd	nd	nd
Wei <i>et al</i> [26] (2013)	Femoral fracture: 3 (0.8) vs 5 (1.3) , p = 0.716 Death by uremia: 1 (0.3) vs 4 (1.1), p = 0.36	nd	nd
INVEST [29] (2014)	Renal failure: 35 (0.7) vs 14 (0.8), p = nd	nd	Peripheral edema: 31 (0.6) vs 31 (1.8), p = nd Cough: 153 (3.2) vs 71 (4.1), p = nd Dizziness: 108 (2.3) vs 68 (3.9), p = nd Hyperkalemia: 4 (0.1) vs 4 (0.2), p = nd Hypokalemia: 11 (0.2) vs 5 (0.3), p = nd Symptomatic bradycardia: 83 (1.7) vs 46 (2.6), p = nd Wheezing: 28 (0.6) vs 14 (0.8), p = nd

< 130 versus ≥ 130 mmHg

LIFE [22,40] (2012)	nd	nd	nd
SPS3 [12] (2015)	Orthostatic syncope 2 (0.21) vs 1 (0.11), p = 0.58 Fall with injury secondary to hypotension 1 (0.11) vs 0 (0), p > 0.99	nd	Postural hypotension 131 (53) vs 159 (65), p = 0.008
SPRINT [13,34] (Group <i>et al.</i> , 2015; Williamson <i>et al.</i> , 2016a) (2016)	An event that was fatal or life threatening resulting in significant or persistent disability, requiring or prolonging a hospitalization or was an important medical event that the investigator judged to be a significant hazard or harm to the participant that may have required medical or surgical intervention to prevent one of the other events listed above: 640 (48.6) vs 638 (48.4) p = 0.93 Acute Kidney Injury or Acute Renal Failure 78 (5.9) vs 55 (4.2) p = 0.05 €	nd	Hypotension 36 (2.7) vs 24 (1.8), p = 0.13 Orthostatic hypotension 277(21) vs 288 (21.8) ¥ Orthostatic hypotension with dizziness 25 (1.9) vs 17 (1.3) Syncope 46 (3.5) vs 37 (2.8), p = 0.33 Bradycardia 41 (3.1) vs 43 (3.3), p = 0.79 Electrolyte abnormality 58 (4.4) vs 41 (3.1), p = 0.10 Injurious fall 70 (5.3) vs 79 (6.0), p = 0.42 £

nd: not described; na: not applicable; ns = non-significant; *: defined as one or more of: sodium ≤ 130 mmol/l, potassium ≥ 5.5 mmol/l or potassium ≤ 3 mmol/l; §: defined as creatinine ≥ 170 μmol/l; £: defined as a fall that resulted in evaluation in an emergency department or resulted in hospitalization; €: if the diagnosis was listed in the hospital discharge summary and was felt to be one of the top 3 reasons for admission or continued hospitalization. ¥: defined as drop in systolic BP ≥ 20 mmHg or drop in diastolic ≥ 10 mmHg 1 minute after standing. Participants were asked if they felt dizzy at the time the orthostatic measure was taken; ¶: doubling of serum creatinine to a level > 2.0mg/100ml or introduction of dialysis; €: acute or chronic renal failure; doubling of serum creatinine concentration to a value of 1.5 mg/dL or higher; a: discontinuation of study treatment due to any serious adverse events (*e.g.*, suspected adverse drug reactions, macro or microvascular events or heart failure); ^b: development of micro or macroalbuminuria, doubling of serum creatinine to a level of at least 200mmol/l, need for renal replacement therapy and death due to renal disease.

Table 3e. Quality assessment for RCTs (all outcomes).

Study name	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of assessment	Missing data	Selective reporting	Other bias
Wei <i>et al</i> [26]							
JATOS [10]							
VALISH [11]							
SPRINT [13]							

Table 4e. Quality assessment for subanalyses and post-hoc analyses of RCTs.

Quality assessment for subanalyses and post-hoc analyses of RCTs for stroke outcome								
Study name	Exposed cohort representativeness	Non-exposed cohort selection	Ascertainment of exposure	Outcome of interest not present at start	Comparability	Assessment of outcome	Long enough FU	Adequacy of FU
HOT [14]	*	*	*	*	0	*	*	*
PROGRESS [23]	*	0	*	*	**	*	*	*
FEVER [21]	*	*	*	*	*	*	*	*
INVEST [29]	*	*	*	*	**	*	0	*
SPS3 [12]	*	*	*	*	*	*	0	*
Quality assessment for subanalyses and post-hoc analyses of RCTs for AMI outcome								
HOT [14]	*	*	*	*	0	*	*	*
INVEST [29]	*	*	*	*	**	*	0	*
SPS3 [12]	*	*	*	*	*	*	0	*
Quality assessment for the post-hoc analysis of RCTs for HF outcome								
INVEST [29]	*	*	*	*	**	*	0	*
Quality assessment for subanalyses and post-hoc analyses of RCTs for cardiovascular mortality outcome								
HOT [14]	*	*	*	*	0	*	*	*
EWPHE(Staessen <i>et al.</i> , 1989)	*	*	*	*	*	*	0	0
ADVANCE [30]	*	0	*	*	**	*	*	*
FEVER [21]	*	*	*	*	*	*	*	*
INVEST [29]	*	*	*	*	**	*	0	*
SPS3 [12]	*	*	*	*	**	*	0	*
Quality assessment for subanalyses and post-hoc analyses of RCTs for all-cause mortality								
HOT [14]	*	*	*	*	0	*	*	*
EWPHE [32]	*	*	*	*	*	*	0	0
ADVANCE [30]	*	0	*	*	**	*	*	*
FEVER [21]	*	*	*	*	*	*	*	*
INVEST [29]	*	*	*	*	**	*	0	*
LIFE [22]	*	*	*	*	**	*	*	*
SPS3 [12]	*	*	*	*	*	*	0	*

eAppendix 2. PRISMA 2009 check-list

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	4
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	4
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	4-5
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	4-5
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	4-5
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Supplementary eAppendix 1

Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	4-5
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	6 and Supplementary eAppendix 1
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	6 and Supplementary eAppendix 1
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	5
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	5
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	6
Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	6 and Supplementary eAppendix 1
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	6 and Supplementary eAppendix 1
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	6 and Figure 1
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	6-7, Table 1
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	7, Tables 3e and 4e
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	Table 2 and Figure 2
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	7, Figure 2

Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	7,9, Figure 2e, Tables 3e and 4e
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	8, Figure 2, Figure 1e
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	9
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	9-10
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	11
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	1

5.2 ARTIGO II

Title: Blood pressure ranges, cardiovascular events and all-cause mortality in elderly subjects under antihypertensive drug treatment – The Rotterdam Study

Authors: Aline Alexandra Iannoni de Moraes^{a,b}, José Rocha Faria-Neto^b, Klodian Dhana^a, Josje Shouffer^a, Oscar H Franco^a, Cristina Pellegrino Baena^b, Maryam Kavousi^a.

Author Affiliations: ^aDepartment of Epidemiology, Erasmus MC, Rotterdam;^bPós-Graduação de Ciências da Saúde Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brazil.

Corresponding author and requests for reprints: Aline Alexandra Iannoni de Moraes MD, Pós Graduação em Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Rua Imaculada Conceição, 1155 – Parque Tecnológico 06, Paraná – Brazil. CEP: 80.215-901. Tel: +55 41 32712285. Email: alineiannoni@gmail.com

Abstract

Objective: To analyze the associations between systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) ranges and their combinations, with the risk of cardiovascular events and all-cause mortality among elderly subjects under anti-hypertensive drug treatment, and determine whether these associations change in frail individuals.

Methods: We classified elderly participants under antihypertensive drug treatment by their SBP and DBP into: < 130, 130 – 139, 140 – 149 and ≥ 150 mmHg; and < 70, 70 – 79, 80 – 89 and ≥ 90 mmHg. We used the highest ranges as references and applied Cox models to analyze associations between the several ranges and their combinations with stroke, coronary heart disease (CHD) and cardiovascular and all-cause mortality. Frailty was assessed by frailty index.

Results: There were associations between the SBP range 140 – 149 mmHg and lower risks of stroke (HR 0.35, 95% CI 0.22 – 0.58), cardiovascular mortality (HR 0.51, 95% CI 0.33 – 0.79) and all-cause mortality (HR 0.80, 95% CI 0.67 – 0.94), and between the 130 – 139 mmHg range and lower risk of stroke (HR 0.67, 95% CI 0.46 – 0.99). The SBP range < 130 mmHg was not associated with any of the events. All DBP ranges were associated with lower risk of stroke. Combining SBP 140 – 149 mmHg with DBP 80 – 89 mmHg was associated with lower risks of stroke (HR 0.33, 95% CI 0.14 – 0.80), CHD (HR 0.42, 95% CI 0.19 – 0.90) and cardiovascular mortality (HR 0.35, 95% 0.13 – 0.92). The combination with DBP 70 – 79 mmHg was associated with lower risk of stroke (HR 0.16, 95% CI 0.03 – 0.68) and cardiovascular mortality (HR 0.36, 95% CI 0.14 – 0.93). In frail participants, the SBP range of 140 – 149 mmHg was associated with lower risk of stroke (HR 0.35, 95% CI 0.17 – 0.70).

Conclusion: Our findings suggest that the SBP range of 140 – 149 mmHg is associated with the greatest reduction in the risk of cardiovascular events and all-cause mortality, especially when combined with the DBP ranges of 70 – 79 and 80 – 89 mmHg among elderly subjects under anti-hypertensive drug treatment. In frail subject these association change, remaining significant only for the risk of stroke.

Introduction

With the increased longevity in most countries over the world, the prevalence of hypertension is expected to rapidly rise [1]. While trials have shown that lowering systolic blood pressure (SBP) into levels between 140 and 149 mmHg and diastolic blood pressure (DBP) into levels < 90 mmHg reduces cardiovascular events in elderly subjects during antihypertensive drug treatment [2-4], it is still unclear whether attaining lower levels might be associated with greater benefits [5-7]. Moreover, observational studies have shown an increased risk of cardiovascular events [8-13] and all-cause mortality [9, 11, 14, 15] associated with lower blood pressure (BP) levels in elderly subjects, the phenomenon known as “J-curve”.

The rationale behind the J-curve phenomenon is that low BP levels could result in reduced vital organ perfusion, particularly in the set of atherosclerosis, leading into an increased risk of cardiovascular events and all-cause mortality [15, 16]. Though the J-curve phenomenon has been described for both systolic and diastolic BP, it is unclear how much of the increased risk observed for low SBP levels might actually be a consequence of low DBP levels. DBP is especially important for organ perfusion in the set of atherosclerosis [17], and might reach particularly low levels during antihypertensive drug treatment in elderly subjects, a population in which isolated systolic hypertension is more common [5]. Therefore, it is possible that divergences between studies regarding the presence of the J-curve phenomenon for SBP levels in elderly subjects might be partially explained by differences in their attained DBP levels [6, 14].

Another possible reason for such divergences between studies might be the natural heterogeneity of the elderly, a population that comprises from individuals with good functional activity to subjects with limited life expectancy. This heterogeneity makes the study of risk in older adults challenging, as population-level effects might be eclipsed by the variability within subpopulations [18]. In that sense, frailty is a measure that may characterize these subpopulations, allowing for the identification of those individuals that share a similar risk and might benefit from similar BP levels [15].

The aim of this study was to analyze the associations between different SBP ranges < 150 mmHg and DBP ranges < 90 mmHg, as well as their combinations, with the

risk of stroke, coronary artery disease (CHD), cardiovascular mortality and all-cause mortality among subjects ≥ 60 years old receiving anti-hypertensive drugs treatment. We also aimed to determine whether the associations between systolic and diastolic BP levels change in frail individuals.

Methods

Population

The Rotterdam Study (RS) is a prospective population based cohort study. The participants of the Rotterdam Study have been followed-up for more than 22 years and their clinical data have been collected across five subsequent phases, approximately 4 years apart. Each phase of the study included a home interview followed by two visits at the research center for clinical examinations. Details regarding the objectives and design of the Rotterdam Study have been reported previously [19].

The present analysis was based on the third examination of original cohort (RS-I-3) and the first examination of the second cohort (RS-II-1). From 7983 subjects participating at baseline, we excluded 237 participants without informed consent, 993 for age < 60 yo [20], 339 for missing data on antihypertensive drugs and 3859 for not using antihypertensive drugs, 138 for atrial fibrillation, 169 for heart failure, 1 for no information regarding these comorbidities, 326 for no information on SBP levels. Therefore, a total of 1921 participants were included.

We divided the participants in 4 SBP and 4 DBP groups. For SBP, those with SBP < 130 mmHg were considered as group 1, those with SBP in the 130 – 139 mmHg range were considered as group 2, those with SBP in the 140 – 149 range were considered as group 3 and those with SBP ≥ 150 mmHg as group 4. Group 4 was the reference group. For DBP, those with DBP < 70 mmHg were considered as group 1, those with DBP in the 70 – 79 mmHg range were considered as group 2, those with DBP in the 80 – 89 range were considered as group 3 and those with DBP ≥ 90 mmHg as group 4. Group 4 was the reference group.

Study Measurements

Information on cardio-metabolic risk factors was collected through home interviews or measured at the study center in each visit as described previously [21-23]. Blood pressure was measured at the right brachial artery with a random-zero sphygmomanometer with the participant in sitting position, and the mean of two consecutive measurements was used. Serum total cholesterol, glucose and HDL cholesterol were measured using standard laboratory techniques. Smoking status was classified as current smoking or others (former and never). Diabetes was defined as fasting plasma glucose level ≥ 7.0 mmol/L or the use of oral antidiabetic medication or insulin, or register by a general practitioner as having diabetes [24]. Impaired fasting glucose was defined as a fasting glucose level between 5.6 and 6.0 mmol/L in the absence of diabetes [24]. We assessed medication use for hypertension and diabetes through interview [24].

Participant's cardiovascular risk profile was assessed in 2 steps. First, we considered as having a high cardiovascular risk profile those participants with previous stroke or coronary heart disease and those under treatment for diabetes. Then, for participants without those conditions, we analyzed the following 6 criteria: (1) waist/hip ratio ≥ 0.5 in women and ≥ 0.9 in men; (2) current or recent smoking; (3) HDL < 1.3 mmol/L in women and < 1 mmol/L in men; (4) impaired fasting glucose or diabetes without treatment; (5) eGFR < 60 ml/min or creatinine > 1.4 mg/dL; (6) family history of premature CHD [25]. When 2 out of the 6 criteria were present, the participant was considered as having a high cardiovascular risk profile [25].

A frailty index (FI) with 50 baseline items was used for assessing frailty profile and has been previously described [26]. All items were related to health and included, for example, mobility, bathing, falling, grip, strength, knowing which year is, food and liquid intake, weight, anemia, cancer, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, HDL and total cholesterol. We classified participants as frail when FI ≥ 0.21 [6].

Clinical outcomes

We evaluated the incidence of stroke (fatal and non-fatal), coronary heart disease (CHD) (myocardial infarction, revascularization and CHD mortality), cardiovascular mortality (fatal stroke, fatal CHD or sudden cardiac death) and all-cause mortality [19, 24]. Data on incident events were collected through an automated follow-up system and by gathering information from general practitioners until 2012 for stroke and CHD, 2013 for cardiovascular mortality and 2015 for all-cause mortality outcome.

We analyzed the associations between different SBP and DBP ranges and stroke, CHD, cardiovascular mortality and all-cause mortality in the subgroup of frail participants.

Statistical analyses

Baseline characteristics were analyzed by groups of systolic and diastolic BP ranges and described as means and SD. Normality was assessed by Kolmogorov-Smirnov test. Comparisons between normal continuous, non-parametrical continuous and categorical variables were done using one-way ANOVA, Kruskal-Wallis and Chi-square test, respectively. In the cases where differences between means were detected, we used least significant difference test (LSD), Mann-Whitney test and Chi-square test for normal continuous, non-parametrical continuous and categorical variables, respectively. All tests were considered significant at a < 0.05 type I error. We used fully conditional specification multiple imputation (MCMC) to address missing data on baseline characteristics. There were less than 7 % of missing data on total cholesterol and HDL levels, diabetes, glomerular filtration rate, smoking status, family history of premature CHD and smoking status.

The association between different SBP and DBP ranges, as well as their combinations, and clinical outcomes were assessed in the general elderly population using 3 models of Cox multivariate analyses. All potential confounding variables were included in the models. In Model 1, we provided crude estimates for the associations. In Model 2, the results were corrected by age, sex and cohort. In Model 3, the results were corrected for the same variables present in Model 2 and by diabetes, total cholesterol,

HDL-cholesterol, smoking status, previous CHD, previous stroke, lipid lowering medication, antithrombotic and glomerular filtration rate.

In the subgroup analysis of frail participants, we used Model 1 and Model 2. Model 3 was not applied because this correction could impair the stratification, given that most variables included in our model 3 are present in the frailty index. All analyses were performed using IBM SPSS Statistics 21 software.

Results

Subject Characteristics

The 1921 hypertensive elderly participants included 1122 (58.4%) women, 921 frail, with a mean age of 72.4 years old (59.3% 70 years old or older), mean systolic and diastolic BP of 148.6 and 76.9 mmHg, respectively, and using a mean of 1.4 antihypertensive drugs. Participants at the lower SBP range had a higher prevalence of CHD and use of antithrombotic drugs (Table 1). Participants at the lower DBP range were older, a higher proportion were women, had a higher prevalence of CHD, higher cardiovascular risk profile, higher fragility index and a higher prevalence of use of lipid lowering agents, antithrombotic agents and antihypertensive drugs (Table S1). Frail participants were older, a higher proportion were women, had a higher prevalence of diabetes mellitus, CHD and stroke, higher cardiovascular risk profile and were using more diuretics and antithrombotic agents.

Systolic and Diastolic BP ranges and cardiovascular outcomes

During a mean follow up of 9.7 years, there were 221 cases of stroke, 303 cases of CHD, 214 deaths for cardiovascular causes and 1152 cases of death for all-causes in the whole cohort. Among frail participants, there were 126 cases of stroke, 169 cases of CHD, 143 of cardiovascular mortality and 717 of all-cause mortality.

Compared to the SBP \geq 150 mmHg, the 140 – 149 mmHg range was associated with a 65% reduction in the risk of stroke (HR 0.35, 95% CI 0.22 – 0.58), no reduction in CHD risk (HR 0.79, 95% CI 0.57 – 1.10), a 49% reduction in the risk of cardiovascular

mortality (HR 0.51, 95% CI 0.33 – 0.79) and a 20% reduction in the risk of all-cause mortality (HR 0.80, 95% CI 0.67 – 0.94). The SBP range of 130 – 139 mmHg was associated with a 33% reduction in the risk of stroke (HR 0.67, 95% CI 0.46 – 0.99), but no reductions in the risk of CHD (HR 1.06, 95% CI 0.78 – 1.44), cardiovascular mortality (HR 0.95, 95% CI 0.66 – 1.36) or all-cause mortality (HR 0.97, 95% CI 0.82 – 1.14). SBP levels < 130 mmHg were not associated with reductions in stroke (0.83, 95% CI 0.57 – 1.20), CHD (HR 0.97, 95% CI 0.70 – 1.35), cardiovascular mortality (HR 0.83, 95% CI 0.57 – 1.22) or all-cause mortality (HR 1.04, 95% CI 0.89 – 1.24) (Table 2).

Compared to DBP levels \geq 90 mmHg, the DBP range of 80 – 89 mmHg was associated with a 39% reduction in the risk of stroke (HR 0.61, 95% CI 0.41 – 0.92), no reduction in CHD risk (HR 0.92, 95% CI 0.62 – 1.36), no reduction in cardiovascular mortality (HR 0.82, CI 95% 0.51 – 1.29) and no reduction in all-cause mortality (HR 0.87, 95% CI 0.71 – 1.07). The DBP range of 70 – 79 mmHg was associated with a 51% reduction in the risk of stroke (HR 0.49, 95% CI 0.33 – 0.73), no reduction in CHD risk (HR 0.95, 95% CI 0.65 – 1.38), no reduction in cardiovascular mortality (HR 0.75, 95% CI 0.48 – 1.17) and no reduction in all-cause mortality (HR 0.90, 95% CI 0.74 – 1.10). DBP levels < 70 mmHg were associated with a 44% reduction in the risk of stroke (HR 0.56, 95% CI 0.37 - 0.85), no reduction in CHD risk (HR 1.14, 95% CI 0.77 – 1.68), no reduction in cardiovascular mortality (HR 0.82, 95% CI 0.51 – 1.29) and no reduction in all-cause mortality (HR 1.04, 95% CI 0.85 – 1.27) (Table 2).

In the analysis of the combined effects of systolic and diastolic BP, the SBP range of 140 – 149 mmHg was associated with reductions in the risk of stroke when the DBP levels were between 70 and 79 mmHg (HR 0.16, 95% CI 0.03 – 0.68) or between 80 and 89 mmHg (HR 0.33, 95% CI 0.14 – 0.80). There was a CHD risk reduction associated with the SBP 140 – 149 mmHg in subjects with DBP within the 80 – 89 mmHg range (HR 0.42, 95% CI 0.19 – 0.90). There was also a reduction in cardiovascular mortality associated with the SBP range of 140 – 149 mmHg when the DBP was 70 – 79 mmHg (HR 0.36, 95% CI 0.14 – 0.93) or 80 – 89 mmHg (HR 0.35, 95% CI 0.13- 0.92). There was a non-significant tendency towards all-cause mortality risk reduction associated with the SBP range of 140 – 149 mmHg when DBP were < 70 mmHg (HR 0.71, 95% CI 0.51 – 1.00). SBP levels between 130 and 139 were associated with a lower risk of CHD in

subjects with DBP between 80 – 89 mmHg (HR 0.37, 95% CI 0.14 – 0.97). SBP levels < 130 mmHg were not associated with reductions of events at any given DBP levels (Table 3).

Analyses in frail participants

In frail participants, the SBP range of 140 – 149 mmHg was associated with a 75% reduction in the risk of stroke (HR 0.35, 95% CI 0.17 – 0.70), and no reductions in the risk of CHD (HR 1.04, 95% CI 0.66 – 1.57), cardiovascular mortality (HR 0.60, 95% CI 0.35 – 1.04), or all-cause mortality (HR 0.88, 95% CI 0.71 -1.10) when compared to SBP levels \geq 150 mmHg. Other SBP ranges were not associated with reduction of events. None of the DBP ranges were associated with reduction of events when compared to DBP levels \geq 90 mmHg (Table 4).

Discussion

In this analysis of elderly participants from Rotterdam Study cohort under antihypertensive treatment, we compared the associations between stroke, CHD, cardiovascular mortality and all-cause mortality with several SBP ranges < 150 mmHg using levels \geq 150 mmHg as reference, and several DBP ranges < 90 mmHg using levels \geq 90 mmHg as reference. We found that there were associations between the SBP range of 140 – 149 mmHg and lower risks of stroke, cardiovascular mortality and all-cause mortality. Though participants with SBP within the 130 – 139 mmHg range had a lower incidence of stroke, this association was not as strong as the one found in the 140 – 149 mmHg range. Furthermore, there were no associations of the 130 – 139 mmHg SBP range and cardiovascular mortality or all-cause mortality. SBP levels < 130 mmHg were not associated with stroke, CHD, cardiovascular mortality or all-cause mortality. The DBP ranges of 80 – 89 mmHg, 70 – 79 mmHg and < 70 mmHg were associated with similar lower risks of stroke and none were associated with cardiovascular mortality or all-cause mortality. The associations between the SBP range 140 – 149 mmHg and lower risks of stroke and cardiovascular mortality were more pronounced in subjects with DBP between

70 – 79 mmHg and 80 – 89 mmHg. The only association between BP levels and CHD risk reductions was found within the SBP ranges of 130 – 139 mmHg and 140 – 149 mmHg when DBP levels were between 80 – 89 mmHg. In frail participants, the SBP range of 140 – 149 mmHg was associated with a lower risk of stroke, but not with cardiovascular mortality or all-cause mortality. None of the other SBP ranges or DBP ranges were associated with events in frail subjects.

We found that although the SBP range of 130 – 139 mmHg was associated with a reduction in the risk of stroke, the SBP range 140 – 149 mmHg had the strongest association, particularly when DBP were within the ranges 70 – 79 mmHg and 80 – 89 mmHg. In frail subjects, the SBP range 140 – 149 mmHg was the only BP range associated with fewer stroke events. Previous studies have reported increased risk [9], reduced risk [13, 27-29], as well as no association [7, 10, 11, 30, 31] between stroke and BP reduction. Those divergences might reflect the complexity of cerebrovascular disease pathophysiology. While high BP levels increase the risk of hemorrhagic stroke, low BP levels might lead into ischemic events due to limited perfusion in subjects with cerebrovascular atherosclerosis [18]. Therefore, the ideal BP levels in a population reflects the point of balance in which the risk associated with both high and low BP levels meet. This point of balance is expected to change according with the most prevalent pathophysiological mechanism present in that population. Considering the heterogeneity of elderly population, it is possible that frail elderly share different pathophysiological mechanisms of stroke and benefit from different BP ranges than does the general old population. Therefore, differences among studies regarding the proportion of included frail subjects could partially explain their divergent results [10].

For CHD events, neither systolic or diastolic BP ranges alone were associated with risk reduction in the whole cohort or among frail participants. When the combined effects of systolic and diastolic BP were addressed, however, we found that there were similar risk reductions associated with both SBP ranges of 130 – 139 mmHg and 140 – 149 mmHg when DBP levels were within the 80 – 89 mmHg range. The main pathophysiological mechanism of CHD is the limited myocardial perfusion consequent to coronary artery stenosis by atherosclerosis. Therefore, low BP levels, particularly diastolic levels, could result in an increased risk of coronary events. This association has been

previously described in elderly subjects [8] and was stronger in those not yet revascularized [11, 12]. However, several RCTs have failed to show an association between low BP levels and higher risk of myocardial infarction [6, 7, 29-31]. Differences between studies regarding revascularization status and attained DBP could corroborate for the divergent results reported.

We found that the SBP range of 140 – 149 mmHg was the only BP range associated with a reduction in cardiovascular mortality and that this association was particularly pronounced when DBP were within the ranges 70 – 79 mmHg and 80 – 89 mmHg. Moreover, we found that none of the BP ranges were associated with cardiovascular mortality reduction among frail participants. In frail subjects, factors other than BP levels, like dementia, might be more relevant in determining death. Therefore, the impact of BP ranges on cardiovascular mortality might be different in frail subjects than it is in the general elderly population, which may partially explain divergences found in literature [6, 7, 11, 13, 28-30, 32].

SBP levels between 140 and 149 mmHg were the only range to be associated with a lower risk of all-cause mortality in our study. However, there was only a tendency towards risk reduction found in the combined effect analysis associated with the SBP 140 – 149 mmHg when DBP levels were < 70 mmHg. Moreover, none of the BP ranges were associated with lower all-cause mortality events among frail participants. Though power issues and residual confounding might have impaired our results, factors other than BP levels might also be of greater relevance in determining all-cause mortality in elderly subjects, particularly in frail individuals. Therefore, the impact of BP ranges on all-cause mortality might differ among frail subjects and the general elderly population, resulting that the inclusion of different proportions of frail participants between studies could partially explain their conflicting results [6, 7, 9, 13-15, 29-31].

A major issue for determining the existence of the J-curve phenomenon in elderly subjects is excluding reverse causality [15, 18]. Several studies that reported increased mortality risk in elderly subjects included heart failure participants or subjects that were not under antihypertensive drug treatment. Reverse causality may be induced by the inclusion of participants with heart failure because higher BP levels in these subjects may reflect a higher ejection fraction, which is associated with a better prognosis [9, 14].

Similarly, the inclusion of subjects that were not under antihypertensive treatment may induce reverse causality because lower BP levels in these individuals may be a marker of the severity of other pathologies, such as dementia [10, 15, 18]. In this study, we provided carefully adjusted analyses of elderly participants with a long follow-up period after the exclusion of subjects with heart failure or that were not under antihypertensive drug treatment, which limits reverse causality. Furthermore, we provided comprehensive analyses on the combined effects of systolic and diastolic BP and the impact of frailty, which were seldom done in previous studies [17].

The Rotterdam Study cohort gives us the opportunity to analyze subjects that are more comparable with the general elderly population than those included in RCTs. Nevertheless, as an observational study, generalizations of these results into clinical practice should be cautioned. Our findings highlight the need for randomized controlled trials that analyze the effects of different SBP levels < 150 mmHg, particularly within the 140 – 149 mmHg range, on stroke, coronary heart disease, cardiovascular death and all-cause mortality. Prespecified subgroup analysis for frail subjects are encouraged, as is the analysis of the combined effects of systolic and diastolic BP. Currently, three studies are recruiting elderly subjects to analyze the cardiovascular impact of different SBP < 150 mmHg [33-35].

In this cohort of subjects aged ≥ 60 years old and under antihypertensive drug treatment, we found consistent evidence that the SBP levels between 140 and 149 mmHg are associated with the greatest reduction in the risk of stroke and is the only range associated with lower cardiovascular mortality and all-cause mortality. The association between the range and lower risk of stroke and cardiovascular death is more pronounced among participants whose DBP ranges are within 70 – 79 and 80 – 89 mmHg. The range is also associated with lower risk of CHD when DBP levels were between 80 and 89 mmHg. In frail elderly, the SBP range of 140 – 149 mmHg is associated with a lower risk of stroke, but not cardiovascular mortality or all-cause mortality. We encourage RCTs to provide prespecified subgroup analysis for frail subjects and an analysis of the combined effects of systolic and diastolic blood pressures.

Table 1. Baseline characteristics Systolic Blood Pressure groups

SBP group	< 130	130-139	140-149	>= 150	p	Total	Frail
N	357	353	334	877		1921	921
Age	71.9 (8.1)	71.7 (7.4)	72.4 (7.4)	72.9 (7.1)	0.004 ^a	72.4 (7.1)	75.6 (7.5)
Women (%)	210 (58.8)	208 (58.9)	192 (17.4)	512 (58.4)	0.98	1122 (58.4)	570 (61.9)
SBP mmHg (SD)*	118.8 (8.8)	134.8 (2.7)	144.4 (2.8)	167.9 (15.3)	<0.001 ^b	148.6 (22.3)	148.7 (23.8)
DBP mmHg (SD)*	67.9 (9.2)	73.2 (8.5)	76.1 (9.7)	82.4 (11.7)	<0.001 ^c	76.9 (11.7)	75.0 (11.9)
Mean Anti-HTN drugs (n)*	1.4 (0.6)	1.3 (0.5)	1.4 (0.6)	1.4 (0.6)	0.24	1.4 (0.6)	1.5 (0.7)
Total Cholesterol (mmol/L)	5.6 (1.0)	5.6 (0.9)	5.6 (0.8)	5.6 (0.9)	0.78	5.6 (0.9)	5.6 (1.0)
HDL-c* (mmol/L)	1.3 (0.3)	1.2 (0.3)	1.3 (0.3)	1.3 (0.3)	0.18	1.3 (0.3)	1.2 (0.3)
DM (%)	65 (18.5)	60 (17.5)	72 (22.0)	190 (22.4)	0.17	387 (20.7)	249 (28.0)
Current smoker (%)	51 (14.5)	39 (11.2)	46 (14.0)	85 (9.8)	0.05	221 (11.7)	111 (12.3)
Mean Creatinine* (mmol/L)	83.1 (23.8)	85.3 (60.1)	82.2 (21.4)	84.6 (25.8)	0.69	84.0 (33.7)	88.0 (45.3)
Mean eGFR (ml/min)*	69.4 (15.4)	69.5 (14.7)	69.7 (14.6)	68.0 (15.5)	0.34	68.8 (15.2)	64.7 (16.3)
Prevalent CHD (%)	114 (32.2)	73 (21.1)	64 (19.4)	135 (15.8)	< 0.001 ^d	386 (20.5)	245 (27.3)
Prevalent stroke (%)	29 (8.1)	26 (7.3)	37 (11.0)	67 (7.6)	0.22	159 (8.2)	131 (14.2)
Number of high risk participants (%)	242 (69.3)	245 (71.2)	233 (72.1)	633 (74.6)	0.34	1353 (72.5)	715 (79.4)
Mean Frailty index*	0.22 (0.10)	0.21 (0.09)	0.21 (0.09)	0.21 (0.09)	0.41	0.21 (0.09)	0.28 (0.08)
Using lipid lowering (%)	89 (24.9)	92 (26.1)	93 (27.8)	207 (23.6)	0.46	481 (25.0)	245 (26.6)
Using Antithrombotic (%)	165 (46.2)	154 (43.6)	140 (41.9)	331 (37.7)	0.03 ^e	790 (41.1)	475 (51.6)
Antihypertensive drugs							
Diuretics (%)	131 (36.7)	113 (32.0)	112 (33.5)	291 (33.2)	0.57	647 (33.7)	379 (41.2)
ACE-inhibitors (%)	115 (32.2)	121 (34.3)	98 (29.3)	325 (37.1)	0.06	659 (34.3)	313 (34.0)
CCB (%)	89 (24.9)	77 (21.8)	85 (25.4)	198 (22.6)	0.55	449 (23.4)	234 (25.4)
BB (%)	187 (52.4)	170 (48.2)	168 (50.3)	442 (50.4)	0.73	967 (50.3)	468 (50.8)

a: significant difference between groups 1 and 4 (p 0.003), 2 and 4 (p 0.004); b and c: significant difference between all groups (p < 0.001); d: significant difference between group 1 and 2 (p = 0.001), group 1 and others (p < 0.001), group 2 and 4 (p = 0.02); e: significant difference between group 1 and 4 (p = 0.006). *Variables with non-normal distribution. § Variables with normal distribution. SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; Mean Anti-HTN drugs: mean antihypertensive drugs ;HDL-c: HDL-cholesterol; DM: diabetes mellitus; Mean eGFR: mean estimated glomerular filtration rate; CDH: coronary heart disease; ACE-inhibitors: angiotensin converter enzyme inhibitors; CCB: calcium channel blockers; BB: beta-blockers.

Table 2. Events in elderly subjects according to systolic and diastolic blood pressure ranges

Event	< 130 mmHg	130 – 139 mmHg	140 – 149 mmHg	≥ 150 mmHg
Stroke	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
IR (per 1000 py)	9.1	10.4	5.9	16.6
M1	0.73 (0.51 – 1.05)	0.62 (0.42 – 0.91)	0.35 (0.22 – 0.57)	Reference
M2	0.85 (0.59 – 1.21)	0.68 (0.46 – 0.99)	0.35 (0.22 – 0.57)	Reference
M3	0.83 (0.57 – 1.20)	0.67 (0.46 – 0.99)	0.35 (0.22 – 0.58)	Reference
Coronary heart disease				
IR (per 1000 py)	16.1	18.4	15.8	18.8
M1	0.83 (0.60 – 1.15)	0.98 (0.72 – 1.33)	0.82 (0.59 – 1.14)	Reference
M2	0.91 (0.66 – 1.25)	1.05 (0.77 – 1.42)	0.83 (0.59 – 1.14)	Reference
M3	0.97 (0.70 – 1.35)	1.06 (0.78 – 1.44)	0.79 (0.57 – 1.10)	Reference
Cardiovascular mortality				
IR (per 1000 py)	10.2	11.4	7.0	12.3
M1	0.81 (0.56 – 1.18)	0.92 (0.64 – 1.31)	0.56 (0.36 – 0.87)	Reference
M2	0.93 (0.64 – 1.35)	1.00 (0.70 – 1.43)	0.55 (0.35 – 0.85)	Reference
M3	0.83 (0.57 – 1.22)	0.95 (0.66 – 1.36)	0.51 (0.33 – 0.79)	Reference
All-cause mortality				
IR (per 1000 py)	55.4	52.2	50.9	67.7
M1	0.92 (0.78 – 1.07)	0.88 (0.75 – 1.04)	0.84 (0.72 – 1.00)	Reference
M2	1.10 (0.94 – 1.29)	0.98 (0.83 – 1.15)	0.84 (0.71 – 0.99)	Reference
M3	1.05 (0.89 – 1.24)	0.97 (0.82 – 1.14)	0.80 (0.67 – 0.94)	Reference
Event	< 70 mmHg	70 – 79 mmHg	80 – 89 mmHg	≥ 90 mmHg
Stroke	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
IR (per 1000 py)	14.3	9.9	12.5	17.0
M1	0.82 (0.55 – 1.21)	0.58 (0.39 – 0.86)	0.73 (0.49 – 1.09)	Reference
M2	0.59 (0.39 – 0.88)	0.50 (0.34 – 0.75)	0.64 (0.43 – 0.95)	Reference
M3	0.56 (0.37 – 0.85)	0.49 (0.33 – 0.73)	0.61 (0.41 – 0.92)	Reference
Coronary heart disease				
IR (per 1000 py)	21.4	16.9	16.0	16.2
M1	1.28 (0.88 – 1.85)	1.03 (0.72 – 1.48)	0.97 (0.66 – 1.43)	Reference
M2	1.18 (0.81 – 1.73)	1.02 (0.71 – 1.47)	0.96 (0.65 – 1.42)	Reference
M3	1.14 (0.77 – 1.68)	0.95 (0.65 – 1.38)	0.92 (0.62 – 1.36)	Reference
Cardiovascular mortality				
IR (per 1000 py)	13.6	9.3	9.0	8.8
M1	1.51 (0.97 – 2.34)	1.03 (0.66 – 1.61)	1.02 (0.64 – 1.62)	Reference
M2	1.07 (0.68 – 1.68)	0.88 (0.56 – 1.38)	0.90 (0.56 – 1.43)	Reference
M3	0.82 (0.51 – 1.29)	0.75 (0.48 – 1.17)	0.81 (0.51 – 1.30)	Reference
All-cause mortality				
IR (per 1000 py)	75.2	51.2	47.3	45.7
M1	1.63 (1.35 – 1.98)	1.13 (0.93 – 1.37)	1.03 (0.84 – 1.27)	Reference
M2	1.16 (0.95 – 1.42)	0.96 (0.79 – 1.16)	0.89 (0.73 – 1.10)	Reference
M3	1.04 (0.85 – 1.27)	0.90 (0.74 – 1.10)	0.87 (0.71 – 1.07)	Reference

M1: unadjusted. M2: corrected by age, sex and cohort. M3: adjusted by M2 + Total cholesterol, HDL-cholesterol, diabetes mellitus, smoking status, prevalent coronary heart disease, prevalent stroke, lipid lowering, antithrombotic, estimated glomerular filtration rate.

Table 3. Combined effects of systolic and diastolic blood pressure

	N Participants	N Events	IR (per 1000 py)	HR (95% CI)
STROKE				
SBP < 130 versus SBP ≥ 150 mmHg				
DBP < 70 mmHg	191	34	21.2	1.31 (0.64 – 2.65)
DBP 70 – 79 mmHg	131	15	12.1	1.03 (0.50 – 2.14)
DBP 80 – 89 mmHg	32	1	3.0	0.24 (0.03 – 1.81)
DBP ≥ 90 mmHg	3	1	42.0	–*
SBP 130 – 139 versus ≥ 150 mmHg				
DBP < 70 mmHg	115	18	18.1	1.01 (0.45 – 2.26)
DBP 70 – 79 mmHg	157	20	13.3	0.70 (0.36 – 1.34)
DBP 80 – 89 mmHg	69	7	10.7	0.51 (0.20 – 1.31)
DBP ≥ 90 mmHg	12	2	18.0	1.40 (0.32 – 6.09)
SBP 140 – 149 versus ≥ 150 mmHg				
DBP < 70 mmHg	88	10	11.4	0.52 (0.20 – 1.39)
DBP 70 – 79 mmHg	120	12	5.3	0.16 (0.03 – 0.68)
DBP 80 – 89 mmHg	99	9	3.5	0.33 (0.14 – 0.80)
DBP ≥ 90 mmHg	27	4	1.8	1.29 (0.43 – 3.81)
CORONARY HEART DISEASE				
SBP < 130 versus ≥ 150 mmHg				
DBP < 70 mmHg	191	28	17.2	1.12 (0.59 – 2.11)
DBP 70 – 79 mmHg	131	17	13.9	0.99 (0.53 – 1.87)
DBP 80 – 89 mmHg	32	6	19.9	1.34 (0.55 – 3.25)
DBP ≥ 90 mmHg	3	0	*	*
SBP 130 – 139 versus ≥ 150 mmHg				
DBP < 70 mmHg	115	26	27.3	1.68 (0.89 – 3.16)
DBP 70 – 79 mmHg	157	27	18.3	1.07 (0.64 – 1.79)
DBP 80 – 89 mmHg	69	5	8.1	0.37 (0.14 – 0.97)
DBP ≥ 90 mmHg	12	0	*	*
SBP 140 – 149 versus ≥ 150 mmHg				
DBP < 70 mmHg	88	17	19.8	1.33 (0.65 – 2.73)
DBP 70 – 79 mmHg	120	19	8.6	0.74 (0.40 – 1.37)
DBP 80 – 89 mmHg	99	8	3.1	0.42 (0.19 – 0.90)
DBP ≥ 90 mmHg	27	5	2.3	1.07 (0.40 – 2.83)
	N Participants	N Events	IR (per 1000 py)	HR (95% CI)
CARDIOVASCULAR MORTALITY				
SBP < 130 versus SBP ≥ 150 mmHg				
DBP < 70 mmHg	191	22	12.1	0.83 (0.41 – 1.67)
DBP 70 – 79 mmHg	131	12	8.4	0.98 (0.47 – 2.06)
DBP 80 – 89 mmHg	32	2	5.3	0.49 (0.10 – 2.25)
DBP ≥ 90 mmHg	3	1	42.0	5.67 (0.60 – 55.91)
SBP 130 – 139 versus ≥ 150 mmHg				
DBP < 70 mmHg	115	18	16.5	1.32 (0.65 – 2.68)
DBP 70 – 79 mmHg	157	17	10.0	0.87 (0.47 – 1.60)
DBP 80 – 89 mmHg	69	6	8.0	0.64 (0.25 – 1.62)
DBP ≥ 90 mmHg	12	1	7.5	1.28 (0.16 – 9.96)
SBP 140 – 149 versus ≥ 150 mmHg				
DBP < 70 mmHg	88	12	12.3	0.67 (0.30 – 1.51)
DBP 70 – 79 mmHg	120	6	2.3	0.36 (0.14 – 0.93)
DBP 80 – 89 mmHg	99	5	1.7	0.35 (0.13 – 0.92)
DBP ≥ 90 mmHg	27	2	0.8	0.98 (0.22 – 4.36)

	N Participants	N Events	IR (per 1000 py)	HR (95% CI)
ALL-CAUSE MORTALITY				
SBP < 130 versus SBP ≥ 150 mmHg				
DBP < 70 mmHg	191	129	67.6	0.82 (0.61 – 1.12)
DBP 70 – 79 mmHg	131	66	43.7	1.11 (0.81 – 1.53)
DBP 80 – 89 mmHg	32	15	37.2	1.15 (0.65 – 2.03)
DBP ≥ 90 mmHg	3	3	126.2	2.06 (0.58 – 7.34)
SBP 130 – 139 versus ≥ 150 mmHg				
DBP < 70 mmHg	115	85	75.1	1.07 (0.79 – 1.45)
DBP 70 – 79 mmHg	157	83	46.3	0.95 (0.71 – 1.27)
DBP 80 – 89 mmHg	69	30	37.6	0.78 (0.52 – 1.17)
DBP ≥ 90 mmHg	12	4	27.4	0.89 (0.31 – 2.39)
SBP 140 – 149 versus ≥ 150 mmHg				
DBP < 70 mmHg	88	66	65.1	0.71 (0.51 – 1.00)
DBP 70 – 79 mmHg	120	65	24.3	0.85 (0.62 – 1.16)
DBP 80 – 89 mmHg	99	49	15.7	0.77 (0.55 – 1.07)
DBP ≥ 90 mmHg	27	11	4.1	0.93 (0.48 – 1.78)

Adjusted by M2 + Total cholesterol, HDL-cholesterol, diabetes mellitus, smoking status, prevalent coronary heart disease, prevalent stroke, lipid lowering, antithrombotic, estimated glomerular filtration rate.

* not possible to calculate HR because of low number of events either on the range or in the reference range.

Table 4. Events in frail participants according to systolic and diastolic blood pressure ranges

Event	< 130 mmHg	130 – 139 mmHg	140 – 149 mmHg	≥ 150 mmHg
Stroke	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
IR (per 1000 py)	20.0	14.1	7.2	21.4
M1	0.94 (0.60 – 1.47)	0.66 (0.40 – 1.09)	0.34 (0.17 – 0.68)	Reference
M2	1.07 (0.68 – 1.68)	0.75 (0.45 – 1.24)	0.35 (0.17 – 0.70)	Reference
Coronary heart disease				
IR (per 1000 py)	23.1	20.7	24.9	23.5
M1	0.96 (0.63 – 1.44)	0.86 (0.57 – 1.32)	1.04 (0.68 – 1.60)	Reference
M2	0.93 (0.61 – 1.41)	0.88 (0.57 – 1.34)	1.02 (0.66 – 1.57)	Reference
Cardiovascular mortality				
IR (per 1000 py)	16.7	19.0	12.0	19.2
M1	0.87 (0.55 – 1.36)	0.98 (0.64 – 1.51)	0.62 (0.36 – 1.06)	Reference
M2	0.87 (0.55 – 1.37)	1.04 (0.67 – 1.59)	0.60 (0.35 – 1.04)	Reference
All-cause mortality				
IR (per 1000 py)	84.0	77.5	81.0	88.0
M1	0.88 (0.72 – 1.07)	0.86 (0.70 – 1.05)	0.88 (0.71 – 1.09)	Reference
M2	0.95 (0.77 – 1.16)	0.96 (0.78 – 1.17)	0.88 (0.71 – 1.10)	Reference
Event	< 70 mmHg	70 – 79 mmHg	80 – 89 mmHg	≥ 90 mmHg
Stroke	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
IR (per 1000 py)	16.5	17.0	17.2	20.7
M1	0.79 (0.45 – 1.39)	0.82 (0.47 – 1.42)	0.83 (0.45 – 1.50)	Reference
M2	0.62 (0.35 – 1.11)	0.73 (0.42 – 1.27)	0.70 (0.38 – 1.28)	Reference
Coronary heart disease				
IR (per 1000 py)	25.3	20.8	23.3	23.7
M1	1.05 (0.63 – 1.74)	0.86 (0.51 – 1.43)	0.96 (0.56 – 1.66)	Reference
M2	0.97 (0.58 – 1.64)	0.78 (0.46 – 1.31)	0.88 (0.51 – 1.53)	Reference
Cardiovascular mortality				
IR (per 1000 py)	43.6	32.7	32.6	25.1
M1	1.20 (0.69 – 2.08)	0.89 (0.51 – 1.57)	1.00 (0.55 – 1.80)	Reference
M2	0.97 (0.55 – 1.71)	0.77 (0.43 – 1.36)	0.87 (0.48 – 1.58)	Reference
All-cause mortality				
IR (per 1000 py)	101.2	78.4	76.4	71.0
M1	0.79 (0.45 – 1.39)	0.82 (0.47 – 1.42)	0.83 (0.45 – 1.50)	Reference
M2	0.62 (0.35 – 1.11)	0.73 (0.42 – 1.27)	0.70 (0.38 – 1.28)	Reference

M1: unadjusted. M2: corrected by age, sex and cohort

REFERENCES

1. Organization WH. 2015 [Available from: www.who.int/features/factfiles/ageing].
2. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *New Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98.
3. Probstfield JL. 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). *J AM MED ASSOC*. 1991;265(24):3255-64.
4. Musini VM TA, Basset K, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. The Cochrane Library. 2012(1).
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
6. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016.
7. Group JS. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res*. 2008;31(12):2115-27.
8. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet*. 1987;1(8533):581-4.
9. Peralta CA, Katz R, Newman AB, Psaty BM, Odden MC. Systolic and diastolic blood pressure, incident cardiovascular events, and death in elderly persons: the role of functional limitation in the Cardiovascular Health Study. *Hypertension*. 2014;64(3):472-80.
10. Sabayan B, van Vliet P, de Ruijter W, Gussekloo J, de Craen AJ, Westendorp RG. High blood pressure, physical and cognitive function, and risk of stroke in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(1):15-20.

11. Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W, Grobbee DE, Bots ML, Visseren FL. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension*. 2012;59(1):14-21.
12. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Annals of internal medicine*. 2006;144(12):884-93.
13. Bangalore S, Gong Y, Cooper-Dehoff RM, Pepine CJ, Messerli FH. 2014 eighth joint national committee panel recommendation for blood pressure targets revisited: Results from the invest study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(8):784-93.
14. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Archives of internal medicine*. 2012;172(15):1162-8.
15. Zhang XE, Cheng B, Wang Q. Relationship between high blood pressure and cardiovascular outcomes in elderly frail patients: A systematic review and meta-analysis. *Geriatric nursing (New York, NY)*. 2016.
16. Tanna MS, Bangalore S. Antihypertensive therapy and the J-curve: fact or fiction? *Current hypertension reports*. 2015;17(2):6.
17. Sheng CS, Liu M, Zou J, Huang QF, Li Y, Wang JG. Albuminuria in relation to the single and combined effects of systolic and diastolic blood pressure in Chinese. *Blood pressure*. 2013;22(3):158-64.
18. Kang YY, Wang JG. The J-Curve Phenomenon in Hypertension. *Pulse (Basel, Switzerland)*. 2016;4(1):49-60.
19. Hofman A, Darwish Murad S, van Duijn CM, Franco OH, Goedegebure A, Ikram MA, et al. The Rotterdam Study: 2014 objectives and design update. *European journal of epidemiology*. 2013;28(11):889-926.
20. James PAO, S.; Carter; Cushman, W.C.; Dennison-Himmelfarb, C.; Handler, J.; et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA*. 2014.

21. Koller MT, Leening MJ, Wolbers M, Steyerberg EW, Hunink MG, Schoop R, et al. Development and validation of a coronary risk prediction model for older U.S. and European persons in the Cardiovascular Health Study and the Rotterdam Study. *Annals of internal medicine*. 2012;157(6):389-97.
22. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegenthart R, Verwoert GC, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2012;156(6):438-44.
23. van Rossum CT, van de Mheen H, Witteman JC, Hofman A, Mackenbach JP, Grobbee DE. Prevalence, treatment, and control of hypertension by sociodemographic factors among the Dutch elderly. *Hypertension*. 2000;35(3):814-21.
24. Hofman A, Brusselle GG, Darwish Murad S, van Duijn CM, Franco OH, Goedegebure A, et al. The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update. *European journal of epidemiology*. 2015;30(8):661-708.
25. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2021-31.
26. Schoufour JD, Mitnitski A, Rockwood K, Evenhuis HM, Echteld MA. Development of a frailty index for older people with intellectual disabilities: results from the HA-ID study. *Research in developmental disabilities*. 2013;34(5):1541-55.
27. Rodgers A, Chapman N, Woodward M, Liu LS, Colman S, Lee A, et al. Perindopril-based blood pressure lowering in individuals with cerebrovascular disease: Consistency of benefits by age, sex and region. *J Hypertens*. 2004;22(3):653-9.
28. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J*. 2011;32(12):1500-8.
29. Wei Y, Jin Z, Shen G, Zhao X, Yang W, Zhong Y, et al. Effects of Intensive Antihypertensive Treatment on Chinese Hypertensive Patients Older Than 70 Years. *J Clin Hypertens*. 2013;15(6):420-7.
30. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly:

Valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension*. 2010;56(2):196-202.

31. White CL, Szychowski JM, Pergola PE, Field TS, Talbert R, Lau H, et al. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(4):722-9.

32. van Hateren KJ, Hendriks SH, Groenier KH, Bakker SJ, Bilo HJ, Kleefstra N, et al. Frailty and the relationship between blood pressure and mortality in elderly patients with type 2 diabetes (Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care-34). *J Hypertens*. 2015;33(6):1162-6.

33. Zanchetti A, Liu L, Mancia G, Parati G, Grassi G, Stramba-Badiale M, et al. Blood pressure and LDL-cholesterol targets for prevention of recurrent strokes and cognitive decline in the hypertensive patient: design of the European Society of Hypertension-Chinese Hypertension League Stroke in Hypertension Optimal Treatment randomized trial. *J Hypertens*. 2014;32(9):1888-97.

34. Usami H. Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome Study (RESPECTS) [Available from: <http://www.respect-study.com/>].

35. Ramsey TM, Snyder JK, Lovato LC, Roumie CL, Glasser SP, Cosgrove NM, et al. Recruitment strategies and challenges in a large intervention trial: Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *Clinical trials (London, England)*. 2016;13(3):319-30.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Table S1. Baseline characteristics Diastolic Blood Pressure groups

DBP group	< 70	70 – 79	80 – 89	>= 90	total	p
N	499	656	484	282	1921	
Age [§]	74.6 (7.4)	72.0 (6.8)	71.1 (7.2)	70.0 (6.5)	72.4 (7.1)	<0.001 ^a
Women (%)	318 (63.7)	391 (59.6)	273 (56.4)	140 (49.6)	1122 (58.4)	0.001 ^b
SBP mmHg* (SD)	134.8 (19.2)	145.4 (18.6)	154.6 (19.3)	169.5 (20.4)	148.6 (22.3)	<0.001 ^c
DBP mmHg [§] (SD)	62.6 (5.3)	74.5 (2.9)	83.9 (2.7)	96.0 (6.5)	76.9 (11.7)	<0.001 ^c
Mean Anti-HTN drugs [§] (n)	1.5 (0.7)	1.4 (0.6)	1.3 (0.5)	1.3 (0.6)	1.4 (0.6)	< 0.001 ^d
Total Cholesterol* (mmol/L)	5.5 (0.9)	5.6 (0.9)	5.7 (0.9)	5.6 (0.9)	5.6 (0.9)	0.01 ^e
HDL-c [§] (mmol/L)	1.3 (0.3)	1.3 (0.3)	1.2 (0.4)	1.2 (0.3)	1.3 (0.3)	0.18
DM (%)	107 (22.1)	143 (22.3)	99 (20.9)	38 (14.0)	387 (20.7)	0.01 ^f
Current smoker (%)	69 (14.1)	75 (11.6)	46 (9.6)	31 (11.1)	221 (11.7)	0.17
Mean Creatinine [§] (mmol/L)	83.9 (25.1)	83.6 (45.9)	83.7 (24.3)	85.1 (25.3)	84.0 (33.7)	0.69
Mean GFR* (ml/min)	66.5 (15.4)	69.2 (14.7)	69.9 (14.8)	70.6 (15.0)	68.8 (15.2)	0.001 ^g
Prevalent CHD (%)	159 (32.3)	129 (20.1)	64 (13.4)	34 (12.4)	386 (20.5)	<0.001 ^h
Prevalent stroke (%)	47 (9.4)	58 (8.8)	31 (6.4)	23 (8.4)	159 (8.2)	0.33
Number of high risk participants (%)	365 (74.3)	478 (75.3)	323 (68.6)	187 (69.8)	1353 (72.5)	0.001 ⁱ
Mean Frailty index [§]	0.24 (0.09)	0.21 (0.09)	0.20 (0.09)	0.20 (0.08)	0.21 (0.09)	< 0.001 ^j
Using lipid lowering (%)	145 (29.1)	173 (26.4)	103 (21.3)	60 (21.3)	481 (25.0)	0.01 ^k
Using Antithrombotic (%)	266 (53.3)	279 (42.5)	162 (33.5)	83 (29.4)	790 (41.1)	<0.001 ^l
Antihypertensive drugs						
Diuretics (%)	191 (38.3)	221 (33.7)	162 (33.5)	73 (25.9)	647 (33.7)	0.006 ^m
ACE-inhibitors (%)	172 (34.5)	215 (32.8)	153 (31.6)	119 (42.2)	659 (34.3)	0.01 ⁿ
CCB (%)	140 (28.1)	166 (25.3)	103 (21.3)	40 (14.2)	449 (23.4)	<0.001 ^o
BB (%)	257 (51.5)	320 (48.8)	242 (50.0)	148 (52.5)	967 (50.3)	0.69

a: significant difference between groups 1 and groups 2,3 and 4 (p < 0.001); group 2 and 3 (p = 0.02); group 2 and 4 (p < 0.001); b. significant difference between group 1 and 3 (p = 0.019); group 1 and 4 (p < 0.001); group 2 and 4 (p = 0.005); c: significant difference between all groups (p < 0.001); d. significant difference between group 1 and 2 (p = 0.009); group 1 and 3 (p = 0.002); group 1 and 4 (p = 0.026); e: significant difference between group 1 and 2 (p = 0.003); group 1 and 3 (p < 0.001); group 1 and 4 (p < 0.001); f: significant difference between group 1 and 4 (p = 0.007); group 2 and 4 (p = 0.004); group 3 and 4 (p = 0.01); g: significant difference between group 1 and 2 (p = 0.007); group 1 and 3 (p = 0.001); group 1 and 4 (p = 0.001); h: significant difference between group 1 and groups 2, 3 and 4 (p < 0.001); group 2 and 3 (p = 0.004); group 2 and 4 (p = 0.005); i: significant difference between group 1 and group 3 (p = 0.007); group 1 and 4 (p = 0.001); group 2 and 3 (p = 0.03); group 2 and 4 (p = 0.02); j: significant difference between group 1 and groups 2, 3 and 4 (p < 0.001); k: significant difference between group 1 and 3 (p = 0.005); group 1 and 4 (p = 0.01); group 2 and 3 (p = 0.04); l: significant difference between groups 1 and groups 2, 3 and 4 (p < 0.001); group 2 and 3 (p = 0.002); group 2 and 4 (p < 0.001); m: significant difference between group 1 and 4 (p < 0.001); group 2 and 4 (p = 0.01); group 3 and 4 (p = 0.02); n: significant difference between group 1 and 4 (p = 0.03); group 2 and 4 (p = 0.006); group 3 and 4 (p = 0.003); o: significant difference between group 1 and 3 (p = 0.01); group 1 and 4 (p < 0.001); group 2 and 4 (p < 0.001); group 3 and 4 (p = 0.01). *Variables with non-normal distribution. § Variables with normal distribution. SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; Mean Anti-HTN drugs: mean antihypertensive drugs; HDL-c: HDL-cholesterol; DM: diabetes mellitus; Mean eGFR: mean estimated glomerular filtration rate; CHD: coronary heart disease; ACE-inhibitors: angiotensin converter enzyme inhibitors; CCB: calcium channel blockers; BB: beta-blockers.

6. DISCUSSÃO

No primeiro artigo desta tese de doutorado, nossa meta-análise de RCTs demonstrou que a faixa de PAS entre 130 e 140 mmHg parece estar associada a um menor risco de AVE, morte cardiovascular e mortalidade total, sem estar acompanhada de aumento do risco de eventos adversos sérios, durante o tratamento anti-hipertensivo em idosos com idade igual ou superior a 60 anos, quando comparada à faixa de 140 – 149 mmHg. Não parece haver associação entre esta faixa de PAS e IAM. O reduzido número de estudos que compararam a faixa entre 140 e 149 mmHg com níveis ≥ 150 mmHg, bem como os dados conflitantes dos estudos que compararam níveis tensionais < 130 mmHg com níveis ≥ 130 mmHg comprometeram a análise destes alvos de PAS. No entanto, há descrição de aumento do risco de evento adverso sério (visita à emergência médica devido a insuficiência renal aguda) associado aos níveis tensionais < 130 mmHg.

No segundo artigo desta tese de doutorado, realizamos um estudo de coorte em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos e que estavam sob tratamento medicamentoso para hipertensão arterial. Comparamos a incidência de AVE, DAC, morte cardiovascular e mortalidade total nas faixas de PAS entre 140 e 149 mmHg, entre 130 e 139 mmHg e < 130 mmHg com níveis ≥ 150 mmHg. Também comparamos a incidência dos mesmos eventos nas faixas de PAD entre 80 e 89 mmHg, 70 e 79 mmHg e < 70 mmHg com níveis ≥ 90 mmHg. Em seguida, avaliamos os efeitos combinados das diversas faixas de PAS e PAD e o subgrupo de indivíduos frágeis. Demonstramos que a faixa de PAS entre 140 e 149 mmHg parece estar associada a menor incidência de AVE, morte cardiovascular e mortalidade por todas as causas. A faixa de PAS entre 130 e 139 mmHg parece estar associada a menor incidência de AVE, mas não de morte cardiovascular ou mortalidade por todas as causas. A faixa de PAS < 130 mmHg não parece associada a redução de nenhum dos eventos. As faixas de PAD entre 80 e 89 mmHg, 70 e 79 mmHg e < 70 mmHg parecem estar associadas a redução semelhante do risco de AVE. Nenhuma das faixas de PAD parecem associadas a redução de morte cardiovascular ou mortalidade por todas as causas. As combinações entre PAS 140 – 149 mmHg e PAD nas faixas entre 70 – 79 mmHg ou 80- 89 mmHg parecem estar

associadas à menor incidência de AVE e morte cardiovascular. A redução do risco de DAC parece restrita aos indivíduos com PAS 130 – 139 ou 140 – 149 mmHg que também tenham PAD entre 80 – 89 mmHg. Na população frágil, apenas a faixa de PAS entre 140 – 149 mmHg parece estar associada a redução de eventos, e este benefício se restringe ao menor risco de AVE, sem haver redução dos demais desfechos.

Abaixo, discutiremos os resultados dos dois artigos separadamente para cada evento .

6.1 AS FAIXAS DE PRESSÃO ARTERIAL E O RISCO DE ACIDENTE VASCULAR ENCAFÉLICO

A doença cerebrovascular tem fisiopatologia complexa. Enquanto níveis tensionais elevados aumentam o risco de eventos hemorrágicos, níveis muito baixos podem resultar em eventos isquêmicos em indivíduos com limitação da perfusão cerebral por doença ateromatosa (Kang e Wang, 2016). Desta maneira, ao determinar o nível de pressão arterial ideal para uma população, está-se determinando o valor médio que marca o equilíbrio entre o risco associado aos níveis elevados e o risco associado aos níveis muito baixos. Esse ponto de equilíbrio pode variar de acordo com o mecanismo fisiopatológico predominante naquela população.

A alta complexidade e heterogeneidade da população idosa determina que diversos fatores contribuam na fisiopatologia do AVE. Na população idosa geral, os estudos divergem quanto aos efeitos da pressão arterial sobre o risco de AVE. Há relatos de redução do risco (Rodgers *et al.*, 2004; Zhang *et al.*, 2011; Wei *et al.*, 2013; Bangalore *et al.*, 2014), aumento do risco (Peralta *et al.*, 2014) ou, ainda, de ausência de associação entre AVE e níveis tensionais (Group, 2008; Ogihara *et al.*, 2010; Dorresteijn *et al.*, 2012; Sabayan *et al.*, 2013; White *et al.*, 2015). Caracterizar subgrupos dentro da população idosa que possuam características semelhantes pode ajudar a identificar subgrupos que se beneficiam de níveis tensionais semelhantes. Entre os indivíduos frágeis, já foi demonstrada a associação entre redução de níveis tensionais e aumento do risco de AVE (Sabayan *et al.*, 2013). Assim, é possível que idosos frágeis se beneficiem de faixas de pressão arterial diferentes daqueles da população geral de idosos, e que a inclusão de proporções diferentes de indivíduos frágeis nos estudos seja um dos fatores

responsáveis pelas divergências entre os resultados. Se este for o caso, caracterizar a fragilidade pode ser uma boa forma de identificar subgrupos de idosos que se beneficiam de alvos de pressão arterial comuns.

Nossos achados corroboram com esta percepção. Nossa meta-análise de estudos randomizados e suas subanálises e análises pós-hoc, estudos que tipicamente incluem idosos menos frágeis, demonstrou evidências sugestivas de que a faixa de PAS entre 130 e 139 mmHg esteja associada à redução do risco de AVE. Já em nosso estudo de coorte, com elevada média de índice de fragilidade, observa-se que ainda que a redução do risco de AVE tenha sido associada a ambas as faixas de PAS 140 – 149 mmHg e 130 – 139 mmHg, a associação com a faixa entre 140 e 149 mmHg foi mais forte na população idosa geral, e só esteve presente nesta faixa em indivíduos frágeis.

Em nosso estudo de coorte, observamos, ainda, que o menor risco de AVE associado à faixa de PAS entre 140 e 149 mmHg ocorreu naqueles indivíduos em que a PAD se situava nas faixas entre 70 e 79 mmHg e 80 e 89 mmHg. Estes achados demonstram a presença de curva em J para AVE nesta população de idosos mais frágeis.

6.2 AS FAIXAS DE PRESSÃO ARTERIAL E O RISCO DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

O mecanismo fisiopatológico principal da DAC envolve o baixo fluxo coronariano determinado por placa ateromatosa, de maneira que indivíduos com redução excessiva dos níveis tensionais seriam particularmente propensos a eventos coronarianos. Esta relação já foi descrita em pacientes idosos no passado (Cruickshank *et al.*, 1987) e se mostrou mais importante em indivíduos com DAC não revascularizados (Messerli *et al.*, 2006; Dorresteijn *et al.*, 2012). No entanto, diversos RCTs não demonstraram relação entre redução dos níveis tensionais e risco de IAM (Group, 2008; Ogihara *et al.*, 2010; Wei *et al.*, 2013; White *et al.*, 2015; Williamson *et al.*, 2016b). É possível que as diferentes definições de evento coronariano sejam responsáveis pelos diferentes achados nos estudos. Isto porque estudos que analisaram apenas o IAM como desfecho coronariano não reportariam casos em que a revascularização miocárdica foi necessária para tratar a DAC sintomática associada a níveis baixos de pressão arterial. Desta maneira, estudos

reportando apenas IAM como evento coronariano poderiam não refletir de forma tão acurada o impacto dos níveis tensionais baixos sobre a DAC quanto aqueles estudos que incluem na análise a incidência de revascularização miocárdica.

O desfecho coronariano reportado pelos estudos incluídos em nossa meta-análise foi o IAM e não houve redução do evento associado aos níveis de PAS entre 130 e 139 mmHg quando comparados aos níveis entre 140 e 149 mmHg. No nosso estudo de coorte, reportamos o desfecho coronariano combinado de IAM, revascularização miocárdica e morte por causa coronariana, englobando, portanto, todos os eventos coronarianos que poderiam estar associados aos níveis tensionais baixos. Nós encontramos que as faixas de PAS 130 – 139 e 140 – 149 mmHg estiveram associadas à redução de eventos coronarianos apenas quando os níveis de PAD se encontravam entre 80 e 89 mmHg, demonstrando a importância de se considerar os efeitos combinados da PAS e PAD quando se discute a curva em J em hipertensão arterial.

6.3 AS FAIXAS DE PRESSÃO ARTERIAL E O RISCO DE MORTE CARDIOVASCULAR

Sendo a morte cardiovascular primariamente um composto de mortes consequentes a eventos cerebrovasculares e coronarianos, este desfecho agrega toda a complexidade de mecanismos fisiopatológicos que compõem o AVE e a DAC.

Assim, divergências entre os estudos são esperadas e, de fato, foram observadas. Estudos reportaram tanto aumento do risco de morte cardiovascular associado à redução dos níveis tensionais (Van Hateren *et al.*, 2015) quanto redução do risco (Zhang *et al.*, 2011; Wei *et al.*, 2013; Bangalore *et al.*, 2014; White *et al.*, 2015) e, ainda, a ausência de associação (Group, 2008; Ogihara *et al.*, 2010; Dorresteijn *et al.*, 2012; Williamson *et al.*, 2016b). Em idosos frágeis, a associação entre os níveis tensionais e mortalidade cardiovascular parece menos intensa (Van Hateren *et al.*, 2015), possivelmente refletindo o fato de que outros fatores podem ser mais determinantes de morte do que os níveis tensionais nesta população. A inclusão de proporções diferentes de indivíduos frágeis entre os diversos estudos poderia explicar as divergências encontradas na literatura.

Nossos achados apoiam essa percepção. Em nossa meta-análise de estudos randomizados e suas subanálises e análises pós-hoc, estudos que tipicamente incluem idosos menos frágeis, foi possível observar evidências sugestivas de que a faixa de PAS entre 130 e 139 mmHg esteja associada à redução do risco de morte cardiovascular. Em nossa coorte, uma amostra com proporção maior de idosos frágeis, o achado de que apenas a PAS entre 140 e 149 mmHg, particularmente naqueles indivíduos com PAD nas faixas entre 70 e 79 mmHg e 80 e 89 mmHg, esteve associada à redução do risco de morte cardiovascular reforça a percepção de que indivíduos mais frágeis se beneficiam de níveis tensionais mais elevados. Finalmente, na análise do subgrupo de indivíduos frágeis, observamos que a associação entre níveis tensionais e mortalidade cardiovascular se perde, reforçando a percepção de que em indivíduos frágeis a pressão arterial tem um papel menos determinante sobre mortalidade.

6.4 AS FAIXAS DE PRESSÃO ARTERIAL E O RISCO DE MORTE POR TODAS AS CAUSAS

De maneira semelhante ao descrito para mortalidade cardiovascular, outros fatores podem ser mais relevantes para determinar morte por todas as causas do que os níveis tensionais em indivíduos frágeis. Assim, o impacto dos níveis tensionais sobre este desfecho pode ser diferente entre indivíduos frágeis e a população idosa geral, e diferenças na proporção de indivíduos frágeis incluídos nos diversos estudos poderiam explicar as divergências dos resultados encontrados na literatura (Odden *et al.*, 2012; Peralta *et al.*, 2014) (Zhang *et al.*, 2011; Wei *et al.*, 2013; Williamson *et al.*, 2016b) (Group, 2008; Ogiwara *et al.*, 2010; Bangalore *et al.*, 2014; White *et al.*, 2015) (Dorresteijn *et al.*, 2012; Van Hateren *et al.*, 2015).

Nossos achados apoiam esta percepção. Em nossa meta-análise de estudos randomizados e suas subanálises e análises pós-hoc, estudos que tipicamente incluem idosos menos frágeis, foi possível observar evidências sugestivas de que a faixa de PAS entre 130 e 139 mmHg esteja associada à redução do risco de morte por todas as causas. Em nossa coorte, uma amostra com proporção maior de idosos frágeis, o achado de que apenas a PAS entre 140 e 149 mmHg esteve associada à redução do risco de

morte por todas as causas reforça a percepção de que indivíduos mais frágeis se beneficiam de níveis tensionais mais elevados. Finalmente, na análise do subgrupo de indivíduos frágeis, observamos que a associação entre níveis tensionais e mortalidade se perde, reforçando a percepção de que em indivíduos frágeis a pressão arterial tem um papel menos determinante sobre mortalidade.

6.5 FORÇAS E LIMITAÇÕES

Nós proporcionamos a primeira meta-análise de estudos randomizados e suas subanálises e análises pós-hoc que avaliou os alvos da PAS durante o tratamento medicamentoso anti-hipertensivo na população idosa. Nós realizamos uma ampla revisão crítica da literatura, seguindo um protocolo cuidadosamente desenhado e com critérios de inclusão e exclusão bem definidos. As principais limitações da nossa revisão sistemática e meta-análise foram o pequeno número de estudos elegíveis para inclusão, baixa incidência de eventos e pequeno número de indivíduos incluídos em alguns dos estudos. As associações entre PAS 130 – 139 mmHg e AVE, morte cardiovascular e mortalidade por todas as causas foram demonstradas nos resultados agregados das subanálises e análises pós-hoc, havendo apenas uma tendência ao benefício detectada nos resultados agregados dos estudos randomizados. Por este motivo, não é possível afirmar que a PAS entre 130 e 139 mmHg reduza o risco de AVE, morte cardiovascular e mortalidade total, mas apenas constatar que existem evidências sugestivas a favor destes benefícios.

As diferenças entre os achados referentes à faixa de PAS entre 130 e 139 mmHg demonstrados em nossa meta-análise daqueles descritos em nosso estudo de coorte podem ser decorrentes das diferenças nas características das populações avaliadas nos dois estudos. Ao excluir indivíduos com taxa de filtração glomerular reduzida, aqueles com comorbidades graves ou moradores de casas de repouso, os estudos randomizados costumam excluir muitos indivíduos frágeis durante o processo de seleção. Além disso, indivíduos com dificuldade de locomoção, característica tipicamente presente na população frágil, frequentemente não participam de estudos randomizados. A coorte Rotterdam, ao ter acompanhado os desfechos de seus participantes ainda que não pudessem comparecer ao centro de atendimento hospitalar, permite, portanto, a análise

de uma amostra de indivíduos mais representativos da população idosa. Neste sentido, a prevalência de indivíduos frágeis (48%) e de participantes com alto risco cardiovascular (70.4%) no nosso estudo foi mais elevada do que a prevalência observada em estudos randomizados (Lonn *et al.*, 2016; Williamson *et al.*, 2016b).

Uma grande questão que deve ser avaliada ao se discutir “curva em J” em estudos observacionais é a causalidade reversa. A causalidade reversa pode ser induzida pela inclusão, por exemplo, de participantes com insuficiência cardíaca. Em indivíduos com insuficiência cardíaca, níveis tensionais mais baixos podem refletir uma fração de ejeção mais reduzida, o que se associa a pior prognóstico. De maneira semelhante, a inclusão de participantes que não utilizam fármacos anti-hipertensivos pode induzir à causalidade reversa porque níveis tensionais mais baixos nestes indivíduos podem ser marcadores de gravidade de outras patologias (como demência, por exemplo). Em nosso estudo de coorte, a exclusão de pacientes com insuficiência cardíaca e daqueles que não utilizavam medicamentos anti-hipertensivos limitou o efeito da causalidade reversa que pode ter inserido viés em estudos prévios que avaliaram a associação entre níveis tensionais e morte por todas as causas (Odden *et al.*, 2012; Sabayan *et al.*, 2013; Peralta *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2016). Além disso, todas as análises foram cuidadosamente ajustadas para potenciais variáveis de confusão. Mesmo assim, trata-se de um estudo observacional e, portanto, a generalização destes resultados para intervenções na prática clínica é desencorajada.

Nossos achados demonstram a necessidade de se realizar estudos randomizados que avaliem o impacto sobre AVE, DAC, morte cardiovascular e mortalidade total dos diferentes níveis de PAS durante o tratamento anti-hipertensivo em indivíduos idosos. É importante que estes estudos proporcionem análises pré-especificadas para o subgrupo de idosos frágeis e que considerem os efeitos combinados entre PAD e PAS. No momento, três estudos estão recrutando idosos para analisar o impacto cardiovascular de diferentes alvos de PAS < 150 mmHg (Usami; Zanchetti *et al.*, 2014; Ramsey *et al.*, 2016). Dois destes estudos avaliarão pacientes já com doença cerebrovascular preestabelecida (Usami; Zanchetti *et al.*, 2014) e um fornecerá informações para a população geral de idosos (Ramsey *et al.*, 2016).

6.6 CONCLUSÕES

Esta tese de doutorado permitiu ilustrar a complexidade da discussão dos níveis tensionais ideais durante o tratamento medicamentoso anti-hipertensivo em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos de idade. A heterogeneidade da população idosa representa um grande desafio, e é possível que os níveis de PAS e PAD sejam diferentes de acordo com os indivíduos e os diferentes desfechos cardiovasculares. Mesmo assim, é provavelmente possível identificar um nível tensional universal abaixo do qual a maior parte dos pacientes hipertensos idosos se beneficiem (Kang e Wang, 2016).

Nesta tese de doutorado, demonstramos que os resultados de estudos randomizados sugerem que a faixa de PAS entre 130 e 139 mmHg obtida durante o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial está associada à redução de AVE, morte cardiovascular e mortalidade por todas as causas. Não houve associação entre a faixa de PAS entre 130 e 139 mmHg e IAM. O reduzido número de estudos que compararam a faixa entre 140 e 149 mmHg com níveis ≥ 150 mmHg, bem como os dados conflitantes dos estudos que compararam níveis tensionais < 130 mmHg com níveis ≥ 130 mmHg comprometem a análise destes alvos de PAS em estudos randomizados.

Em nosso estudo de indivíduos hipertensos em tratamento medicamentoso acompanhados na coorte de Rotterdam, demonstramos que a faixa de PAS entre 140 e 149 mmHg está associada à maior redução do risco de AVE, e é a única associada à redução de morte cardiovascular e mortalidade por todas as causas. A combinação entre PAS 140 e 149 mmHg e PAD entre 70 e 79 ou 80 e 89 mmHg se associou a maior redução do risco de AVE e de morte cardiovascular. A redução do risco de eventos coronarianos se restringiu aos indivíduos com PAS 130 – 139 e 140 – 149 mmHg e PAD entre 80 e 89 mmHg. Em indivíduos frágeis, a faixa de PAS entre 140 e 149 mmHg se associou à redução do risco de AVE, mas não de morte cardiovascular ou de mortalidade por todas as causas.

Nossos resultados reforçam a necessidade de se realizar estudos randomizados que avaliem o impacto das diversas faixas de PAS < 150 mmHg sobre AVE, DAC, morte cardiovascular e mortalidade por todas as causas. Destaca, ainda, a importância da estratificação dos achados de acordo com a fragilidade e a consideração dos efeitos combinados entre PAD e PAS durante o tratamento anti-hipertensivo de indivíduos com

idade ≥ 60 anos de idade. Por hora, considerando que a recomendação de níveis de PAS < 140 mmHg pelas diretrizes é baseada em opinião de especialistas (Mancia *et al.*, 2013; James, 2014), os trabalhos desenvolvidos nesta tese proporcionam evidência superior para recomendar a faixa de PAS entre 130 e 139 mmHg em idosos não frágeis e reforçam a recomendação atual de manter PAS entre 140 e 149 mmHg na população geral de idosos, particularmente nos frágeis.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A interpretação dos achados desta tese sob a luz da literatura atual traz alguns pontos interessantes para discussão. Primeiramente, apenas dois estudos randomizados, Wei *et al* e SPRINT (Wei *et al.*, 2013; Williamson *et al.*, 2016b), demonstraram benefício em reduzir a pressão arterial para níveis inferiores a 140 mmHg. No estudo de Wei *et al*, as faixas de PAS e PAD avaliadas no grupo intervenção foram 130 a < 140 mmHg e 70 a < 79 mmHg, respectivamente (média de PAS/ PAD 135,7/ 76,2 mmHg) (Wei *et al.*, 2013). Os resultados do estudo SPRINT levam à interpretação de que as faixas de PAS e PAD avaliadas foram < 130 mmHg e < 70 mmHg, respectivamente (média de PAS/ PAD 123,4/ 62,0 mmHg) (Williamson *et al.*, 2016b). No entanto, existe grande discussão a respeito do método de aferição da pressão arterial utilizado pelo estudo SPRINT (Kjeldsen e Mancia, 2016). O método consagrado para aferição da pressão arterial em estudos clínicos é aquele realizado na presença de profissional de saúde, de forma semelhante ao realizado na prática médica ([VI Brazilian Guidelines on Hypertension], 2010). O método utilizado no estudo SPRINT foi a média de 3 aferições realizadas por dispositivo automático, em intervalos de 1 minuto, após 5 minutos de repouso, numa sala em que o paciente se encontrava sozinho, isto é, sem a observação de profissional de saúde (Williamson *et al.*, 2016b). A ausência de profissional de saúde durante a aferição da pressão arterial é um aspecto que deve ser levado em consideração ao se interpretar os resultados do estudo SPRINT. Já foi demonstrado em pacientes com monitorização intra-arterial da pressão, que a aferição dos níveis tensionais utilizando esfigmomanômetro no outro braço eleva a PAS em aproximadamente 10 mmHg e a PAD em cerca de 6 mmHg (Lund-Johansen, 1967). Também durante a monitorização intra-arterial da pressão, foi demonstrado que a presença do médico aumenta a pressão arterial média em cerca de 20 mmHg (Mancia *et al.*, 1983). Assim, as médias de PAS e PAD de 123,4 / 62 mmHg aferidas na ausência de profissional de saúde no estudo SPRINT poderiam representar níveis superiores a 130 / 70 mmHg na medida de consultório dos demais estudos, e tanto os resultados do estudo de Wei *et al* quanto os do SPRINT favoreceriam manter a PAS na faixa entre 130 e < 140 mmHg em indivíduos idosos.

O estudo HOPE-3 corrobora para a interpretação de que a redução da PAS para níveis < 130 mmHg durante o tratamento anti-hipertensivo não resulte em maior redução de eventos cardiovasculares do que manter a pressão entre 130 e 140 mmHg (Lonn *et al.*, 2016). No braço de avaliação da pressão arterial deste estudo, participantes com risco cardiovascular intermediário foram randomizados para uso da combinação de candesartana 16 mg com hidroclorotiazida 12,5 mg ou para uso de placebo. Ao final do estudo, o grupo intervenção atingiu níveis tensionais médios de 128,2 / 76,3 mmHg e o grupo placebo 133,9 / 79,1 mmHg. Entre indivíduos com idade > 65 anos, a intervenção não resultou em redução do desfecho composto por morte cardiovascular, IAM não fatal, AVE não fatal (HR 0,90, IC 95% 0,73 – 1,10) (Lonn *et al.*, 2016). Assim, pode-se entender que os achados do HOPE-3 favorecem manter a PAS na faixa entre 130 e 140 mmHg em indivíduos com idade > 65 anos.

No entanto, existe outra forma de interpretar as diferenças de resultados apresentados pelos estudos HOPE-3 e SPRINT (Lonn *et al.*, 2016; Williamson *et al.*, 2016b). A população avaliada pelos estudos foi diferente. Enquanto o estudo HOPE-3 incluiu apenas participantes com risco cardiovascular intermediário, o escore de Framingham médio dos participantes com mais de 75 anos de idade incluídos no estudo SPRINT foi de 24,2 %, o que demonstra o maior risco cardiovascular dos indivíduos incluídos neste estudo (Lonn *et al.*, 2016; Williamson *et al.*, 2016b). De fato, em nossa revisão sistemática é possível perceber este mesmo padrão. O estudo de Wei *et al.* (Wei *et al.*, 2013), que favoreceu o alvo de PAS entre 130 e 140 mmHg em lugar de manter a pressão entre 140 e < 150 mmHg, incluiu participantes com risco cardiovascular mais elevado, quando comparado aos estudos JATOS e VALISH, nos quais o alvo entre 130 e < 140 mmHg não foi superior a manter a PAS entre 140 e < 150 mmHg (Group, 2008; Ogihara *et al.*, 2010). Como consequência, nossa meta-análise de estudos randomizados detectou apenas tendência à redução de eventos associada à PAS 130 a < 140 mmHg. Similarmente, o motivo pelo qual nossa meta-análise de estudos pós-hoc e subanálises detectou redução de AVE, morte cardiovascular e morte por todas as causas associado à PAS 130 a < 140 mmHg pode ter sido o maior risco cardiovascular presente nos participantes avaliados nestes estudos.

Outro importante ponto a ser considerado nos resultados destes estudos em idosos, é que os níveis médios de pressão arterial diastólica atingida aferida em consultório foram superiores a 70 mmHg. Este achado de PAD final relativamente alta, em uma população na qual se esperaria maior prevalência de hipertensão sistólica isolada, pode refletir o fato de que os estudos randomizados costumam incluir um número bastante limitado de indivíduos frágeis. Uma subanálise não pré-especificada do estudo SPRINT, que avaliou 371 indivíduos frágeis, demonstrou perda da redução da mortalidade em indivíduos com velocidade de marcha < 0,8 m/s (HR 0,75, IC 85% 0,44 – 1,26)(Williamson *et al.*, 2016b). Neste sentido, o Estudo Rotterdam nos dá a oportunidade de avaliar uma amostra de idosos mais semelhantes aos atendidos na prática médica. Em nosso estudo, quase metade dos indivíduos incluídos eram frágeis, e observamos que a faixa de PAS entre 140 e < 150 mmHg foi a que se associou a maiores reduções de risco de AVE, morte cardiovascular e morte por todas as causas. Também observamos que no subgrupo de indivíduos frágeis, a associação entre PAS 140 e < 150 mmHg e redução de eventos se manteve apenas para o desfecho e AVE.

Considerando todos os pontos acima discutidos, concluímos o alvo de PAS entre 140 e < 150 mmHg ainda é o mais indicado na população idosa geral. Entre os idosos não-frágeis, particularmente quando os níveis de PAD são > 70 mmHg e o risco cardiovascular é elevado, a redução da PAS para níveis entre 130 e < 140 mmHg provavelmente traz benefício adicional. Ainda não está claro se a redução da PAS para níveis < 130 mmHg resulta em redução adicional de eventos cardiovasculares, e o potencial para aumento de eventos adversos associados à redução da pressão arterial (e.g. “curva em J” e efeitos colaterais induzidos pelos medicamentos) devem ser considerados para a tomada de decisão.

A fragilidade parece melhor do que o uso de um simples valor de corte para idade na identificação de subgrupos de idosos que se beneficiam de níveis tensionais diferentes durante o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial. Futuros estudos randomizados com análises pré-especificadas de indivíduos frágeis, poderão ser capazes de demonstrar o que Jules Renard afirmou há mais de um século: “Não é a sua idade, é como você envelhece”.

REFERÊNCIAS

BANGALORE, S. et al. 2014 eighth joint national committee panel recommendation for blood pressure targets revisited: Results from the invest study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 64, n. 8, p. 784-793, 2014. Disponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84907960427&partnerID=40&md5=0f9083e736b827bee7a59fe1ae5e44f3>>.

BECKETT, N. S. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. **N Engl J Med**, v. 358, n. 18, p. 1887-98, May 1 2008. ISSN 0028-4793.

CRUICKSHANK, J. M.; THORP, J. M.; ZACHARIAS, F. J. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. **Lancet**, v. 1, n. 8533, p. 581-4, Mar 14 1987. ISSN 0140-6736 (Print)

0140-6736.

DORRESTEIJN, J. A. et al. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. **Hypertension**, v. 59, n. 1, p. 14-21, Jan 2012. ISSN 0194-911x.

ESBENSEN, A. J. et al. Reliability and validity of an assessment instrument for anxiety, depression, and mood among individuals with mental retardation. **J Autism Dev Disord**, v. 33, n. 6, p. 617-29, Dec 2003. ISSN 0162-3257 (Print)

0162-3257.

FABER, M. J.; BURGERS, J. S.; WESTERT, G. P. A sustainable primary care system: lessons from the Netherlands. **J Ambul Care Manage**, v. 35, n. 3, p. 174-81, Jul-Sep 2012. ISSN 0148-9917.

FOWKES, F. G. et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. **Jama**, v. 300, n. 2, p. 197-208, Jul 09 2008. ISSN 0098-7484.

FRIED, L. P. et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. **Ann Epidemiol**, v. 1, n. 3, p. 263-76, Feb 1991. ISSN 1047-2797 (Print)

1047-2797.

FRIED, L. P. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 56, n. 3, p. M146-56, Mar 2001. ISSN 1079-5006 (Print)

1079-5006.

GARCIA-GONZALEZ, J. J. et al. A frailty index to predict the mortality risk in a population of senior Mexican adults. **BMC Geriatr**, v. 9, p. 47, Nov 03 2009. ISSN 1471-2318.

GOGGINS, W. B. et al. Frailty index as a measure of biological age in a Chinese population. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 60, n. 8, p. 1046-51, Aug 2005. ISSN 1079-5006 (Print)

1079-5006.

GROUP, J. S. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). **Hypertens Res**, v. 31, n. 12, p. 2115-27, Dec 2008. ISSN 0916-9636 (Print)

0916-9636 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139601> >.

GROUP, S. R. et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. **N Engl J Med**, v. 373, n. 22, p. 2103-16, Nov 26 2015. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26551272> >.

GROUP, W. B. Indicadores do Desenvolvimento Mundial. 2014. Disponível em: < https://www.google.com.br/publicdata/explore?ds=d5bncppjof8f9 &met_y=sp_dyn_le00_in&idim=country:NLD:LUX:USA&hl=pt&dl=pt >.

HERMANS, H. et al. Feasibility, reliability and validity of the Dutch translation of the Anxiety, Depression And Mood Scale in older adults with intellectual disabilities. **Res Dev Disabil**, v. 33, n. 2, p. 315-23, Mar-Apr 2012. ISSN 0891-4222.

HOFMAN, A. et al. The Rotterdam Study: 2010 objectives and design update. **Eur J Epidemiol**, v. 24, n. 9, p. 553-72, 2009. ISSN 0393-2990.

HOFMAN, A. et al. The Rotterdam Study: objectives and design update. **Eur J Epidemiol**, v. 22, n. 11, p. 819-29, 2007. ISSN 0393-2990 (Print)

0393-2990.

HOFMAN, A. et al. The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update. **Eur J Epidemiol**, v. 30, n. 8, p. 661-708, Aug 2015. ISSN 0393-2990.

HOFMAN, A. et al. The Rotterdam Study: 2014 objectives and design update. **Eur J Epidemiol**, v. 28, n. 11, p. 889-926, Nov 2013. ISSN 0393-2990.

HOFMAN, A. et al. The Rotterdam Study: 2012 objectives and design update. **Eur J Epidemiol**, v. 26, n. 8, p. 657-86, Aug 2011. ISSN 0393-2990.

INDEX, E. H. C., 2015. Disponível em: <
http://www.healthpowerhouse.com/files/EHCI_2015/EHCI_2015_report.pdf>.

JAMES, P. A. O., S.; CARTER; CUSHMAN, W.C.; DENNISON-HIMMELFARB, C.; HANDLER, J.; ET AL. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. **JAMA**, 2014.

JONES, D. et al. Evaluation of a frailty index based on a comprehensive geriatric assessment in a population based study of elderly Canadians. **Aging Clin Exp Res**, v. 17, n. 6, p. 465-71, Dec 2005. ISSN 1594-0667 (Print)

1594-0667.

KANG, Y. Y.; WANG, J. G. The J-Curve Phenomenon in Hypertension. **Pulse (Basel)**, v. 4, n. 1, p. 49-60, Jul 2016. ISSN 2235-8676 (Print)

2235-8668.

KJELDSEN, S. E. et al. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. **J Hypertens**, v. 18, n. 5, p. 629-642, 2000. ISSN 0263-6352. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L30303495>>.

KJELDSEN, S. E.; MANCIA, G. Unobserved automated office blood pressure measurement in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT): systolic blood pressure treatment target remains below 140 mmHg. **Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother**, v. 2, n. 2, p. 79-80, Apr 2016.

KOLLER, M. T. et al. Development and validation of a coronary risk prediction model for older U.S. and European persons in the Cardiovascular Health Study and the Rotterdam Study. **Ann Intern Med**, v. 157, n. 6, p. 389-97, Sep 18 2012. ISSN 0003-4819.

KRONMAL, R. A. et al. Properties of the random zero sphygmomanometer. **Hypertension**, v. 21, n. 5, p. 632-7, May 1993. ISSN 0194-911X (Print)

0194-911x.

KULMINSKI, A. M. et al. Cumulative deficits and physiological indices as predictors of mortality and long life. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 63, n. 10, p. 1053-9, Oct 2008. ISSN 1079-5006 (Print)

1079-5006.

LAWTON, M. P.; BRODY, E. M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. **Gerontologist**, v. 9, n. 3, p. 179-86, Autumn 1969. ISSN 0016-9013 (Print)

0016-9013.

LEENING, M. J. et al. Methods of data collection and definitions of cardiac outcomes in the Rotterdam Study. **Eur J Epidemiol**, v. 27, n. 3, p. 173-85, Mar 2012. ISSN 0393-2990.

LEENING, M. J. et al. Heart disease in the Netherlands: a quantitative update. **Neth Heart J**, v. 22, n. 1, p. 3-10, Jan 2014. ISSN 1568-5888 (Print)

1568-5888.

LEWINGTON, S. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, v. 360, n. 9349, p. 1903-13, Dec 14 2002. ISSN 0140-6736 (Print)

0140-6736.

LONN, E. M. et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. **N Engl J Med**, v. 374, n. 21, p. 2009-20, May 26 2016. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking).

LUND-JOHANSEN. Hemodynamics in early essential hypertension. **Acta Med Scand**, v. 181, n. Suppl 482, p. 2-101, 1967.

MAHONEY, F. I.; BARTHEL, D. W. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. **Md State Med J**, v. 14, p. 61-5, Feb 1965. ISSN 0025-4363 (Print)

0025-4363.

MALACHIAS, M. et al. **Arq Bras Cardiol**, v. 107, n. 3 Suppl 3, p. 1-6, Sep 2016a. ISSN 0066-782x.

_____. **Arq Bras Cardiol**, v. 107, n. 3 Suppl 3, p. 64-66, Sep 2016b. ISSN 0066-782x.

MANCIA, G. et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. **Lancet**, v. 2, n. 8352, p. 695-8, Sep 24 1983. ISSN 0140-6736 (Print)

0140-6736.

MANCIA, G. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur Heart J**, v. 34, n. 28, p. 2159-219, Jul 2013. ISSN 1522-9645 (Electronic)

0195-668X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771844> >.

MESSERLI, F. H. et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? **Ann Intern Med**, v. 144, n. 12, p. 884-93, Jun 20 2006. ISSN 0003-4819.

MITNITSKI, A. et al. Transitions in cognitive status in relation to frailty in older adults: a comparison of three frailty measures. **J Nutr Health Aging**, v. 15, n. 10, p. 863-7, Dec 2011. ISSN 1279-7707.

MITNITSKI, A. et al. Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality. **J Am Geriatr Soc**, v. 53, n. 12, p. 2184-9, Dec 2005. ISSN 0002-8614 (Print)

0002-8614.

MORLEY, J. E. et al. Frailty consensus: a call to action. **J Am Med Dir Assoc**, v. 14, n. 6, p. 392-7, Jun 2013. ISSN 1525-8610.

MUSINI VM, T. A., BASSET K, WRIGHT JM. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews. **The Cochrane Library**, n. 1, 2012.

O'DONNELL, M. J. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. **Lancet**, v. 376, n. 9735, p. 112-23, Jul 10 2010. ISSN 1474-547X (Electronic)

0140-6736 (Linking).

ODDEN, M. C. et al. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. **Arch Intern Med**, v. 172, n. 15, p. 1162-8, Aug 13 2012. ISSN 0003-9926.

OGIHARA, T. et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. **Hypertension**, v. 56, n. 2, p. 196-202, 2010. ISSN 0194-911X. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L50954100>

<http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.146035> >.

OKIN, P. M. et al. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. **J Hypertens**, v. 30, n. 4, p. 802-810, 2012. ISSN 0263-6352 1473-5598. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51867822>

<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283516499> >.

ORGANIZATION, W. H., 2015. Disponível em: < www.who.int/features/factfiles/ageing. >. Acesso em: August 26.

PERALTA, C. A. et al. Systolic and diastolic blood pressure, incident cardiovascular events, and death in elderly persons: the role of functional limitation in the Cardiovascular Health Study. **Hypertension**, v. 64, n. 3, p. 472-80, Sep 2014. ISSN 0194-911x.

PRIORI, S. G. et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. **Eur Heart J**, v. 22, n. 16, p. 1374-450, Aug 2001. ISSN 0195-668X (Print)

0195-668x.

PROBSTFIELD, J. L. 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). **J AM MED ASSOC**, v. 265, n. 24, p. 3255-3264, 1991. ISSN 0098-7484. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L21204014>

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.265.24.3255> >.

RAMSEY, T. M. et al. Recruitment strategies and challenges in a large intervention trial: Systolic Blood Pressure Intervention Trial. **Clin Trials**, v. 13, n. 3, p. 319-30, Jun 2016. ISSN 1740-7745.

REUTERS. Toward Higher-Performance Health Systems: Adults' Health Care Experiences In Seven Countries, 2007. 2007. Disponível em: <
<http://www.reuters.com/article/us-usa-healthcare-last-idUSTRE65M0SU20100623> >.

RODGERS, A. et al. Perindopril-based blood pressure lowering in individuals with cerebrovascular disease: Consistency of benefits by age, sex and region. **J Hypertens**, v. 22, n. 3, p. 653-659, 2004. ISSN 0263-6352. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L38368501>

<http://dx.doi.org/10.1097/00004872-200403000-00030> >.

ROTTERDAM-RIJNMONDINCIJFERS. Disponível em: <
<https://rotterdam.buurtmonitor.nl> >.

SABAYAN, B. et al. High blood pressure, physical and cognitive function, and risk of stroke in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. **Stroke**, v. 44, n. 1, p. 15-20, Jan 2013. ISSN 0039-2499.

SCHOUFOUR, J. D. et al. Development of a frailty index for older people with intellectual disabilities: results from the HA-ID study. **Res Dev Disabil**, v. 34, n. 5, p. 1541-55, May 2013. ISSN 0891-4222.

_____. Predicting 3-year survival in older people with intellectual disabilities using a Frailty Index. **J Am Geriatr Soc**, v. 63, n. 3, p. 531-6, Mar 2015. ISSN 0002-8614.

SHENG, C. S. et al. Albuminuria in relation to the single and combined effects of systolic and diastolic blood pressure in Chinese. **Blood Press**, v. 22, n. 3, p. 158-64, Jun 2013. ISSN 0803-7051.

STAESSEN, J. et al. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: Report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. **BR MED J**, v. 298, n. 6687, p. 1552-1556, 1989. ISSN 0267-0623. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L19149797>>.

TANNA, M. S.; BANGALORE, S. Antihypertensive therapy and the J-curve: fact or fiction? **Curr Hypertens Rep**, v. 17, n. 2, p. 6, Feb 2015. ISSN 1522-6417.

USAMI, H. Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome Study (RESPECTS). Disponível em: <
<http://www.respect-study.com/>>. Acesso em: 19-03.

VAN HATEREN, K. J. et al. Frailty and the relationship between blood pressure and mortality in elderly patients with type 2 diabetes (Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care-34). **J Hypertens**, v. 33, n. 6, p. 1162-6, Jun 2015. ISSN 0263-6352.

[VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. 1 Suppl, p. 1-51, Jul 2010. ISSN 0066-782x.

WEI, Y. et al. Effects of Intensive Antihypertensive Treatment on Chinese Hypertensive Patients Older Than 70 Years. **J Clin Hypertens**, v. 15, n. 6, p. 420-427, 2013. ISSN 1524-6175 1751-7176. Disponível em: <
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52527911>

<http://dx.doi.org/10.1111/jch.12094>>.

WHITE, A. D. et al. Community surveillance of coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: methods and initial two years' experience. **J Clin Epidemiol**, v. 49, n. 2, p. 223-33, Feb 1996. ISSN 0895-4356 (Print) 0895-4356.

WHITE, C. L. et al. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience. **J Am Geriatr Soc**, v. 63, n. 4, p. 722-9, Apr 2015. ISSN 0002-8614.

WIEBERDINK, R. G. et al. Trends in stroke incidence rates and stroke risk factors in Rotterdam, the Netherlands from 1990 to 2008. **Eur J Epidemiol**, v. 27, n. 4, p. 287-95, Apr 2012. ISSN 0393-2990.

WILLIAMSON, J. D. et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, May 19 2016a. ISSN 1538-3598 (Electronic)

0098-7484 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27195814> >.

_____. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 315, n. 24, p. 2673-82, May 19 2016b. ISSN 1538-3598 (Electronic)

0098-7484 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27195814> >.

YUSUF, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**, v. 364, n. 9438, p. 937-52, Sep 11-17 2004. ISSN 0140-6736.

ZANCHETTI, A. et al. Blood pressure and LDL-cholesterol targets for prevention of recurrent strokes and cognitive decline in the hypertensive patient: design of the European Society of Hypertension-Chinese Hypertension League Stroke in Hypertension Optimal Treatment randomized trial. **J Hypertens**, v. 32, n. 9, p. 1888-97, Sep 2014. ISSN 1473-5598 (Electronic)

0263-6352 (Linking).

ZHANG, X. E.; CHENG, B.; WANG, Q. Relationship between high blood pressure and cardiovascular outcomes in elderly frail patients: A systematic review and meta-analysis. **Geriatr Nurs**, Jul 1 2016. ISSN 0197-4572.

ZHANG, Y. et al. Is a systolic blood pressure target < 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. **Eur Heart J**, v. 32, n. 12, p. 1500-1508, 2011. ISSN 0195-668X 1522-9645. Disponível em:

<
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L361992452>

<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr039> >.