

Hipertensão sistólica isolada e risco associado ao acidente vascular encefálico: implicações para o tratamento

Isolated systolic hypertension and risk of stroke: treatment implications

Roberto Dischinger Miranda¹, Rafael Alessandro Ferreira Gomes², Audes Magalhães Diógenes Feitosa², Marco Antonio Mota Gomes³, Carlos André Uehara¹

RESUMO

A hipertensão sistólica isolada (HSI) é uma condição frequente e está relacionada ao aumento na morbi-mortalidade, notadamente, por acidentes vasculares encefálicos (AVEs). A prevalência tanto da HSI como do AVE aumenta progressivamente com a idade. A redução monitorada da pressão arterial sistólica (PAS) mostrou-se benéfica e deve ser realizada de forma gradual, objetivando níveis pressóricos normais (PAS < 140 mmHg). Apesar de toda a evolução no tratamento medicamentoso, as medidas não farmacológicas de mudança no estilo de vida devem ser enfatizadas para todos os pacientes, visto que são conclusivamente eficazes. A maioria dos portadores de HSI necessita de tratamento com dois ou mais agentes anti-hipertensivos de diferentes classes. Dessa forma, a terapia combinada vem sendo recomendada e adotada com maior frequência e, atualmente, está indicada já como tratamento inicial, principalmente para os hipertensos em estágio 2 ou 3 ou para os que têm metas mais rígidas de controle (como os diabéticos), além daqueles cujas metas não foram alcançadas com monoterapias. Em idosos, deve-se manter vigilância maior quanto à queda da PA diastólica secundária ao tratamento da HSI, visto que valores menores que 65 mmHg podem estar associados a maior risco cardiovascular.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão sistólica isolada, acidente vascular encefálico, tratamento.

ABSTRACT

The isolated systolic hypertension (ISH) is a common condition and is related to higher stroke morbidity and mortality. Prevalence of both ISH and stroke increase progressively with age. The controlled reduction of BP was shown to be beneficial and should be done gradually, aiming, always, normal blood pressure (systolic BP < 140 mmHg). Despite the great evolution of the pharmacologic treatment, healthy life style with non-pharmacological treatment should be recommended for all patients. The majority of ISH patients will need two or more antihypertensive agents of different classes. Combined therapy, currently, is indicated as initial treatment for stage 2 and 3 hypertensive patients, for those with high cardiovascular risk (e.g. diabetics) or when monotherapy was not effective. In the elderly, surveillance should be maintained on the largest drop in diastolic BP secondary to treatment of ISH, as values lower than 65 mmHg can be associated to higher cardiovascular risk.

KEYWORDS

Systolic hypertension, stroke, treatment.

Recebido: 17/2/2009 Aceito: 19/3/2009

1 Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM) e Instituto Longevità, São Paulo, SP.

2 Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital São Salvador, Olinda, PE. Departamento de Hipertensão do RealCor – Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Recife, PE.

3 Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (Uncisal, Maceió, AL).

Correspondência para: Roberto Dischinger Miranda. Rua Estela, 515, cj. E-181 – 04011-002 – São Paulo, SP. Telefone: (11) 3459-0381, fax: (11) 3459-0384

E-mail: roberto.miranda@institutolongevita.com.br

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a doença cardiovascular mais prevalente e o principal fator de risco cardiovascular tratável, acometendo mais de um quinto da população brasileira e mundial¹. Sua prevalência cresce progressivamente com a idade, chegando a acometer 60% ou mais dos indivíduos idosos. Quanto maior a idade, maior a prevalência de hipertensão sistólica isolada (HSI)^{2,3}. Mulheres e negros apresentam maior frequência desse subtipo de hipertensão, quando comparados a homens e brancos, respectivamente⁴.

A incidência anual de AVE no mundo está em torno de 15 milhões de pessoas e, destes, um terço apresentará incapacidade permanente e outro terço morrerá após o evento agudo^{5,6}. Apesar de uma tendência declinante nas taxas de morte por AVE em nosso país, essa condição ainda persiste, sendo uma importante causa de óbito e morbidade, especialmente em mulheres e idosos^{7,8}. Os países em desenvolvimento já respondem pela maioria dos casos de AVE⁹.

Embora todos os componentes pressóricos (pressão arterial média, sistólica, diastólica e de pulso), ou sua composição, estejam implicados no aumento do risco cardiovascular, a elevação da PAS é que tem sido reconhecida como o principal fator de risco, particularmente, nos idosos^{4,5,10,11}.

O risco de AVE cresce continuamente com a elevação da PA acima de 115/75 mmHg (Figura 1)^{12,13}. A estratégia mais eficiente em reduzir os altos índices de morbi-mortalidade tem sido a prevenção baseada, principalmente, no controle adequado da PA. Uma redução de 10 mmHg na PAS nos indivíduos com idade entre 60 e 69 anos reduz o risco de AVE em 35% e naqueles com mais de 70 anos, entre 25% a 29%¹².

Vale lembrar a importância do controle de outros fatores de risco cardiovascular modificáveis bem estabelecidos, como a dislipidemia, o diabetes melito e o tabagismo.

MANEJO TERAPÊUTICO

Mudar hábitos de vida é muito difícil e por isso a adesão às medidas não farmacológicas é baixa. Nós médicos temos, porém, a obrigação de sempre questionar e reforçar a importância de se adotar um estilo de vida saudável. Dados recentes confirmaram que a manutenção de hábitos saudáveis pode reduzir até a metade o risco de AVE^{4,14}.

Quando a terapia farmacológica é necessária, esta deve ser introduzida gradualmente e a pressão alvo, atingida de forma progressiva em algumas semanas.

O estudo SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)¹⁵ foi o primeiro grande ensaio que verificou a eficácia do tratamento anti-hipertensivo na redução do risco de AVE em portadores de HSI. Outros estudos confirmaram esses achados (Tabela 1) e hoje são inquestionáveis os benefícios dessa intervenção.

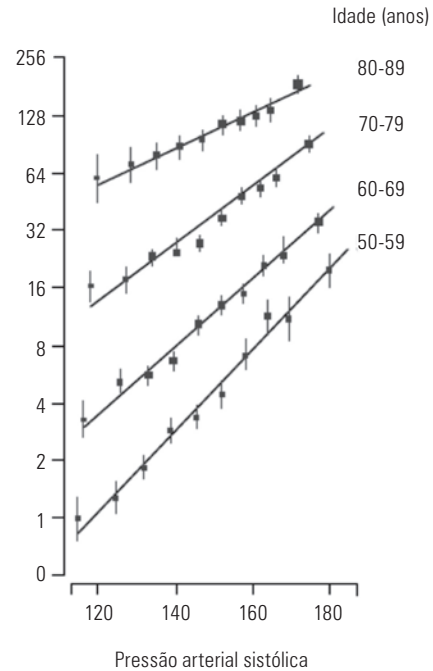


Figura 1. Mortalidade por acidente vascular cerebral em cada década de vida, conforme a pressão arterial sistólica usual, em escala logarítmica. A mortalidade por acidente vascular encefálico aumenta progressivamente com a elevação da PAS em todas as faixas etárias. Adaptado de *Lancet*. 2002;360:1903-13¹².

Alguns estudos sugerem ainda a possibilidade de prevenção da síndrome demencial^{16,17,18}, principalmente pela prevenção de AVEs, sendo este um benefício adicional que deve ser considerado na decisão terapêutica.

Recentemente foram comprovados esses benefícios nos hipertensos com mais de 80 anos idade, no estudo HYVET¹⁹, no qual foi utilizada a indapamida associada ou não com perindopril *versus* placebo. Houve redução tanto da incidência (34%) como da mortalidade por AVE (45%).

Alguns estudos sugerem que o bloqueio do sistema renina-angiotensina tem benefícios adicionais ao controle pressórico para prevenção do AVE, como o LIFE²⁰, o SCOPE²¹ e o MOSES²². Porém, outros não confirmam esses achados, como o PROGRESS²³, o ALLHAT²⁴, o VALUE²⁵, uma metanálise²⁶ e o recente PROFESS²⁷. Por outro lado, na maioria dos estudos, é muito difícil isolar a influência de pequenas diferenças atingidas na PA das obtidas nos desfechos clínicos. No estudo CAFE²⁸, um subestudo do ASCOT-BPLA²⁹, apesar da PAS braquial semelhante, o grupo que recebeu a associação ACa/IECA apresentou níveis mais baixos de pressão aórtica central que o grupo BB/diurético, o que poderia explicar, ao menos em parte, a menor incidência de AVE encontrada no primeiro grupo³⁰.

Neste momento, portanto, para a prevenção de eventos cerebrovasculares associados à HSI, é mais importante o

Tabela 1. Estudos clínicos de tratamento de hipertensão sistólica isolada com principais características e resultados

Estudo	Pacientes	Intervenção	Resultados
SHEP	4.736 pacientes ≥ 60 anos PAS 160-219 e PAD < 90 mmHg Seguimento 4,5 anos	Placebo ou clortalidona, associando-se atenolol ou reserpina s/n Alvo de PAS < 160 mmHg ou redução de 20 mmHg, se PAS inicial 160-179 mmHg	Redução no risco de AVE (36%), de eventos cardiovasculares globais (32%), de IAM (33%) e de IC (49%), e redução da massa de VE (-13% vs. 6%)
Syst-Eur ⁴²	4.695 pacientes ≥ 60 anos PAS 160-219 e PAD < 95 mmHg Seguimento 2 anos	Placebo ou nitrendipina, associando-se enalapril e hidroclorotiazida s/n Alvo de PAS < 150 mmHg, com redução de pelo menos 20 mmHg	Redução no risco de AVE (42%) e de eventos cardiovasculares globais (31%)
Syst-China ⁴³	2.394 pacientes ≥ 60 anos PAS 160-219 e PAD < 95 mmHg Seguimento 2 anos	Placebo ou nitrendipina, associando-se captopril e hidroclorotiazida s/n Alvo de PAS < 150 mmHg, com redução de pelo menos 20 mmHg	Redução no risco de AVE (38%), de eventos cardiovasculares globais (37%) e de mortalidade total (39%) e cardiovascular (39%)

SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program; Syst-Eur: Systolic Hypertension in Europe Trial; Syst-China: Systolic Hypertension in China Trial. Adaptado de Miranda RD, et al.⁴⁴

controle da pressão arterial que o uso de determinada classe de anti-hipertensivo^{31,32}. Entre os fármacos de primeira linha, a única exceção são os betabloqueadores que somente devem ser utilizados como terapia inicial se houver outras indicações precisas para seu uso, como arritmias, insuficiência cardíaca ou doença coronária³³.

As diretrizes brasileiras³³, americanas^{34,35} e europeias³⁶ de hipertensão, reconhecendo que em aproximadamente dois terços dos casos a monoterapia não é suficiente para o controle pressórico, recomendam então que combinação de dois medicamentos de classes distintas já deve ser considerada para a terapia inicial se os valores da PAS forem maiores ou iguais a 160 mmHg.

Essa conduta com certeza acelera a obtenção do controle pressórico recomendado, mas são necessários cuidados especiais nos pacientes com maior risco de hipotensão ortostática, como os idosos e os portadores de diabetes ou disfunção autonômica^{6,33}.

O recém-publicado estudo ACCOMPLISH³⁷ foi o primeiro estudo de desfechos clínicos a comparar duas combinações fixas iniciais e demonstrou menor incidência de eventos cardiovasculares com a combinação IECA/ACa quando comparada à combinação IECA/diurético.

Apesar dos claros benefícios obtidos com o tratamento da HSI, a taxa de controle pressórico permanece baixa, tanto na prevenção primária como secundária³⁸. Em uma coorte populacional com 27.936 indivíduos, tanto na prevenção primária como na secundária de AVE, o mau controle pressórico foi responsável por metade dos AVEs³⁹.

A inércia terapêutica⁴⁰ é um dos fatores determinantes da hipertensão não controlada. Caracteriza-se pela prescrição de

doses subótimas⁴¹ e/ou número insuficiente de anti-hipertensivos pelo fato de não se priorizar atingir as metas preconizadas.

META PRESSÓRICA E FENÔMENO DA "CURVA EM J"

A autorregulação vascular mantém o fluxo cerebral constante, apesar das flutuações da pressão arterial sistêmica. Esse mecanismo perde a eficácia nos extremos de PA e tem sua faixa de atuação desviada com o aumento sustentado da PA. Com a redução da PA nos portadores de HSI, ocorre redução inquestionável do risco cardiovascular. Porém, abaixo de determinado nível pressórico, o risco cardiovascular poderia aumentar. Esse mecanismo se comportaria como uma "curva em J"⁴⁵.

Algumas evidências sugerem a existência desse fenômeno em pacientes com doença coronária crônica com aumento de risco quando a PAD diminui para níveis inferiores a 85 mmHg e, para AVE, quando a PAD está menor que 65 mmHg^{31,46}. Em uma subanálise do estudo SHEP, em pacientes cuja PAD foi reduzida a valores menores que 55 mmHg, o risco relativo para eventos cardiovasculares quase dobrou. Deve-se lembrar a importância do tratamento agressivo de outros fatores de risco, caso presentes⁴⁶.

No entanto, alguns autores contestam a existência da "curva em J", pois a maior mortalidade em pacientes com níveis tão baixos de PAD poderia ser explicada por condições mórbidas associadas, como cardiomiopatia e doença maligna, que não foram adequadamente controladas nos ensaios clínicos⁴⁶. Vários estudos de coorte e ensaios clínicos sugerem uma associação contínua linear, e não em um formato de "curva em J", entre a pressão arterial e o AVE^{12,13}, podendo haver ainda um platô no qual não haveria diminuição nem aumento de risco.

Em uma análise do estudo Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study (WASID)⁴⁷, que incluiu apenas portadores de doença arterial intracraniana, demonstrou-se que apenas os níveis pressóricos elevados, mas não os níveis baixos, correlacionaram-se com aumento no risco de AVE recorrente, incluindo no território do vaso estenótico.

Como regra geral então a PAD, associada ao tratamento da HSI, deve ser mantida em níveis não inferiores a 65 mmHg, mas visando atingir a meta pressórica da PAS (< 140 mmHg)^{45,46,48}.

Para evitar o tratamento inadequado tanto dos portadores de hipertensão do avental branco como de hipertensão mascarada, deve-se, sempre que possível, utilizar a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) ou a monitorização residencial da pressão arterial (MRPA). Além disso, esses métodos demonstraram ser melhores preditores de eventos cerebrovasculares que a medida de consultório⁴⁹⁻⁵¹, permitindo melhor adequação do tratamento e prevenção mais eficaz de AVE.

CONCLUSÃO

Existem evidências claras que o aumento isolado da PAS está associado a maior risco de eventos cerebrovasculares. Também está bem demonstrado que seu tratamento reduz a incidência e/ou reincidência desses eventos. Apesar disso, as taxas de normalização da pressão sistólica ainda são baixas. Somente com o monitoramento contínuo, a utilização criteriosa das medidas não farmacológicas e dos medicamentos anti-hipertensivos, com a persistência do médico e a participação ativa do paciente, será possível atingir o desejado controle pressórico, assim como a necessária redução dos AVEs.

REFERÊNCIAS

- Olmos RD, Lotufo PA. Epidemiologia da hipertensão arterial no Brasil e no mundo. *Rev Bras Hipertens*. 2002; 9:21-3.
- Ramos LR, Toniolo J, Cendoroglo MS, Garcia JT, Najas MS, Perracini M, et al. Two-year follow-up study of elderly residents in Sao Paulo, Brazil (Epidoso Project): Methodology and preliminary results. *Rev Saúde Pública*. 1998;33:397-407.
- Wolz M, Cutler J, Roccella EJ, Rohde F, Thom T, Burt V. Statement from the National High Blood Pressure Education Program: prevalence of hypertension. *Am J Hypertens*. 2000;13:103-4.
- Kocemba J, Kawecka-Jaszcz K, Gryglewska B, Grodzicki T. Isolated systolic hypertension: pathophysiology, consequences and therapeutic benefits. *J Hum Hypertens*. 1998;12:621-6.
- Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1269-76.
- Pedely L, Gorelick PB. Management of hypertension and cerebrovascular disease in the elderly. *Am J Med*. 2008;121:S23-S31.
- Minelli C, Fen LF, Minelli DPC. Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matão, Brazil: a population-based prospective study. *Stroke*. 2007;38:2906-11.
- <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php> DATASUS. Mortalidade hospitalar em maiores de sessenta anos no ano de 2007. Acessado em: 2/4/2008.
- Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70025-0
- Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009; 119(2):243-50.
- Schillaci G, Pirro M, Mannarino E. Assessing cardiovascular risk: should we discard diastolic blood pressure? *Circulation*. 2009; 119(2):210-2.
- Prospective Studies Collaboration. 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*. 2002;360:1903-13.
- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens*. 2003;21:707-16.
- Myint PK, Luben RN, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw KT. (EPIC Norfolk): prospective population study European Prospective Investigation of Cancer over 11 years' follow-up in Norfolk cohort of first ever stroke in 20 040 men and women combined effect of health behaviours and risk. *BMJ*. 2009;338:b349. Doi:10.1136/bmj.b349.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of systolic hypertension in elderly program (SHEP). *JAMA*. 1991;265:3255-64.
- PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:1069-75.
- Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens*. 2005;18(8):1052-9.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeau S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002; 162(18):2046-52.
- Beckett NSMB, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *NEJM*. 2008;358(18):1887-98.
- Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, et al., for the LIFE Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA*. 2002;288:1491-8.
- Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, et al., for the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly Study Group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1175-80.
- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al., for the MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36:1218-26.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;35:1033-41.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*. 2002;288:2981-97.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2022-31.
- Boutitie F, Oprisiu R, Achard JM, et al. Does a change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II. *J Hypertens*. 2007;25:1543-53.
- Yusuf S, Diener H-C, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008;359. DOI: 10.1056/NEJ-Moa0804593.
- Williams B, Lacy PS, Thom S, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213-25.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
- Miranda RD, Souza JAG, Feitosa AM, Campos-Filho J, Uehara CA. Hipertensão no idoso – Visão atual. 2008;18(2).
- Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35:1024-33.

32. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.
33. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2006; 13(4):256-312.
34. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al*. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
35. Calhoun DA, *et al*. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension. Publish ahead of print, published online before print, 7 April 2008. Disponível em: <http://hyper.ahajournals.org>.
36. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2007;28:1462-536.
37. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, *et al*. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-28.
38. Pozzan R, Brandão AA, Magalhães ME, Freitas EV, Brandão AP. O controle da pressão arterial como questão central no tratamento da hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2003;10:253-9.
39. Li C, Engström G, Hedblad B, Berglund G, Jazon L. Blood pressure control and risk of stroke – A population-based prospective cohort study. *Stroke*. 2005;36:725-30.
40. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, *et al*. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001; 135:825-34.
41. Amar J, Chamontin B, Genes N, *et al*. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention?. *J Hypertens*. 2003;21:1199.
42. Stassen JA, Fagard R, Thijs L. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic hypertension in Europe (SYST-EUR). *Lancet*. 1997;350:757-64.
43. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 1998;16:1823-9.
44. Miranda RD, Perrotti TC, Bellinazzi VR, Nóbrega TM, Cendoroglo MS, Toniolo-Neto J. Hipertensão arterial no idoso: peculiaridades na fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Hipertens*. 2002;9(3):293-300.
45. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 1999;159:2004-9.
46. Freitas EV, Brandão AA, Magalhães MEC, Pozzan R, Brandão AP. Qual a pressão arterial diastólica aceitável no tratamento de hipertensão sistólica isolada? *Rev Bras Hipertens*. 2007;14(1):25-8.
47. Turan TN, Cotsoni G, Lynn MJ, Chaturvedi S, Chimowitz M, for the Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) trial investigators. *Circulation*. 2007;115:2969-675.
48. Kaplan NM. What is goal blood pressure for the treatment of hypertension? *Arch Intern Med*. 2001;161:1480-2.
49. Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K, *et al*. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2000;18:847-54.
50. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, *et al*. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension*. 2005;45:203-8.
51. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, *et al*. Cardiovascular prognosis of “masked hypertension” detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*. 2004;291(11):1342-9.