

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE MESTRADO ACADÊMICO

**FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE CARDIOVASCULAR E POR
TODAS AS CAUSAS EM IDOSOS LONGEVOS**

Maria Helena Werle

Orientador: Prof. Dr. Flávio Danni Fuchs

Porto Alegre

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

MARIA HELENA WERLE

**FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE CARDIOVASCULAR E POR
TODAS AS CAUSAS EM IDOSOS LONGEVOS**

Orientador: Prof. Dr. Flávio Danni Fuchs

Dissertação apresentada como
pré-requisito para obtenção do
título de Mestre em Medicina
Ciências Médicas, na
Universidade Federal do Rio
grande do Sul

Porto Alegre

2009

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos Professores Doutores Flávio Danni Fuchs, meu orientador, pelo auxílio, apoio, persistência, esclarecimentos e conhecimento científico transmitido. À Professora Doutora Sandra Costa Fuchs, , pela ajuda e apoio na realização deste projeto;

Ao Professor Doutor Emílio H. Moriguchi, idealizador, criador e Coordenador Geral do Projeto Veranópolis, pelo incentivo e apoio e por ter depositado sua confiança em minhas mãos, na continuidade deste projeto;

À Coordenadora Operacional do Projeto Veranópolis, Nutricionista e Mestre Neide Maria Bruscato, por toda a ajuda, atenção e paciência dispensada nestes três anos e pela sua dedicação incansável à pesquisa. A ela e toda a sua família, pela amizade e carinhosa acolhida em Veranópolis;

À Prefeitura do Município de Veranópolis, juntamente com as Secretarias de Saúde e de Assistência Social pelo apoio logístico;

Aos pacientes e seus familiares pela participação, tempo dispensado e paciência em receber-nos em suas residências e conceder-nos entrevistas;

Aos meus familiares, meu pai Benno, minha mãe Clarisse, às minhas irmãs Berenice – Geriatra e Mestre e Eunice, por todo apoio. Em especial, ao meu irmão, Benno Jr, pela amizade e incentivo sempre;

Aos meus amigos fiéis, pelo estímulo e apoio para a concretização deste projeto.

Ao meu amor, Bruno, por todo incentivo, paciência e compreensão;

Muito Obrigada!

RESUMO

Introdução: O envelhecimento populacional, vivenciado por países desenvolvidos e em desenvolvimento, desperta a necessidade de pesquisas sobre os idosos longevos (≥ 80 anos), pois este grupo etário apresenta características morfofisiológicas, psicológicas e socioeconômicas diferenciadas de outros indivíduos, inclusive idosos mais jovens (1). A prevalência e a incidência das doenças cardiovasculares (DCV) aumentam exponencialmente com a idade e são a maior causa de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo (2, 3). Durante a década de 90, identificou-se Veranópolis como o município com maior expectativa média de vida ao nascer deste Estado. O aumento da expectativa de vida nas últimas décadas requer a identificação de fatores de risco modificáveis para o surgimento de doenças cardiovasculares em indivíduos longevos, já que eles podem se comportar de maneira diferente dos idosos mais jovens.

Objetivo: Identificar fatores de risco para a mortalidade total e cardiovascular em indivíduos longevos.

Métodos: Foi realizado um estudo de coorte de todos os habitantes com 80 anos de idade ou mais em 1996, na cidade de Veranópolis, Brasil. As variáveis de exposição foram coletadas com procedimentos padronizados na sede clínica do estudo. Foram avaliadas extensamente características demográficas, antropométricas, físicas e médicas, incluindo pressão arterial, hipertensão arterial (PA $\geq 140/90$ mmHg), perfil lipídico, glicemia, diabetes, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, duração do sono e atividade física. A associação destas características com a mortalidade total e a mortalidade cardiovascular foi explorada em análises bivariadas com as variáveis categóricas e quartis das variáveis de exposição contínua e em modelos de regressão Cox.

Resultados: No total, 193 (91%) de 213 indivíduos longevos residentes em Veranópolis foram avaliados no estudo. O estado de saúde e causas de morte pôde ser verificado em 187 indivíduos (96,9%) da coorte original após um tempo médio de acompanhamento de $8,7 \pm 3,8$ anos. A idade média foi de $83,6 \pm 3,3$ anos. Houve uma maior prevalência de mulheres (63,6%), a média de IMC ficou dentro dos limites de sobrepeso ($26,7 \pm 4,7$) e quase todos tinham hipertensão (93%). Poucos eram fumantes atuais (6,7%) e tinham diabetes (17,6%), o montante do consumo de álcool foi de $208,3 \pm 183,7$ g por semana e a duração média do sono foi de $12,6 \pm 3,1$ horas. A hipertensão foi inversamente e independentemente associada com o risco de morte cardiovascular (HR 0,21, IC 95% 0,07 - 0,64, $P = 0,006$) e de mortalidade por todas as causas (HR 0,25, IC 95% 0,12 - 0,51, $P < 0,001$). A duração do sono (HR 0,83, IC 95% 0,73 - 0,95, $P = 0,007$) foi inversamente associada com o risco de morte cardiovascular, enquanto a Apo-I foi inversamente associado com o risco de mortalidade por todas as causas (HR 0,99, IC 95% 0,98 - 1,00, $P = 0,041$). A pressão arterial sistólica superior a 160 mmHg, não foi associada com o risco de mortalidade por causas cardiovasculares e total.

Conclusão: A hipertensão e o número maior de horas de sono protegem contra a mortalidade cardiovascular em indivíduos longevos. A proteção da pressão arterial elevada desaparece quando a pressão arterial sistólica é superior a 160 mmHg. A hipertensão arterial e os níveis elevados de ApoA-I são fatores protetores contra a mortalidade total em longevos.

Palavras-chave: longevos, mortalidade total, mortalidade cardiovascular, fatores de risco cardiovascular, pressão arterial, hipertensão arterial, lipídios, duração do sono.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	3
RESUMO.....	4
LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE SIGLAS E ABREVIações	8
INTRODUÇÃO	10
1. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
1.1 PERFIL DO ENVELHECIMENTO	14
1.2 FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR.....	17
1.2.1 FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NO IDOSO.....	17
1.3 DISLIPIDEMIA	19
1.3.1 COLESTEROL COMO UM PREDITOR DE RISCO CARDIOVASCULAR	22
1.3.2 MORBIDADE E MORTALIDADE APÓS OS 80 ANOS & DISLIPIDEMIA..	24
1.4 APOLIPOPROTEÍNAS: Apo A-I e Apo B	25
1.5 HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	27
1.5.1 HIPERTENSÃO SISTÓLICA ISOLADA.....	30
1.5.2 PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA.....	31
1.6 ATIVIDADE FÍSICA.....	37
1.7 ÁLCOOL	41
1.8 SONO	42
1.9 TABAGISMO.....	44
2. OBJETIVO	47
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
4. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS	61
5. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS.....	88
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	116

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	16
Figura 2	16
Figura 3 -	20
Figura 4	21
Figura 5	23
Figura 6	32
Figura 7	33
Figura 8	35
Figura 9	36
Figura 10.	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características selecionadas dos indivíduos na linha de base(<i>n</i> e % ou média ± D.P.) N = 187.....	110
Tabela 2: Mortalidade total e cardiovascular pela distribuição das características na linha de base.....	111
Tabela 3: Risco relativo para mortalidade cardiovascular incidente pela presença de fatores de risco cardiovascular selecionados.....	114
Tabela 4: Risco relativo para a mortalidade total incidente pela presença de fatores de risco cardiovascular selecionados.....	115
Table 1: Selected baseline characteristics of the individuals (<i>n</i> and % or mean ± S.D.) N = 187.....	81
Table 2: Total mortality and cardiovascular mortality by distribution of baseline characteristics.....	82
Table 3: Hazard ratio for incident cardiovascular deaths by the presence of selected cardiovascular risk factors.....	85
Table 4: Hazard ratio for total mortality by the presence of selected cardiovascular risk factors.....	86

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

APoA – I	Apolipoproteína A
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BRD	Bloqueio do Ramo Direito
CT	Colesterol Total
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCD	Doenças Crônico-Degenerativas
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	Diabetes Melito
ECG	Eletrocardiograma
ESC	European Society of Cardiology
AHA	American Heart Association
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Programa das Nações Unidas
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
TG	Triglicerídeos Plasmáticos

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional, vivenciado por países desenvolvidos e em desenvolvimento, desperta a necessidade de pesquisas sobre os idosos longevos (\geq 80 anos), pois este grupo etário apresenta características morfofisiológicas, psicológicas e socioeconômicas diferenciadas de outros indivíduos, inclusive idosos mais jovens (1)

A prevalência e a incidência das doenças cardiovasculares (DCV) aumentam exponencialmente com a idade e são a maior causa de morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo (2, 3). Globalmente, as DCVs são a primeira causa de morte. Estima-se que 17,5 milhões de pessoas morreram de doenças cardiovasculares em 2005, representando 30% de todas as mortes globais. Desses óbitos, 7,6 milhões foram devido a ataques cardíacos e 5,7 milhões devido a acidente vascular cerebral. Cerca de 80% destas mortes ocorreram em países de baixa renda média. Se as tendências atuais se mantiverem, até 2015 estima-se que 20 milhões de pessoas morrerão de doenças cardiovasculares, principalmente devido a infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais (AVC) (4).

A principal causa de morte no Rio Grande do Sul são as doenças cerebrovasculares, com 10,5%. Em segundo lugar, aparece o infarto agudo do miocárdio, responsável por 8,1% do total dos óbitos e, somado com as demais doenças isquêmicas do coração, são responsáveis por 11,5% do total das mortes, seguido das doenças crônicas das vias aéreas inferiores, com 6,7%, e das demais doenças cardíacas, com 6,0%. No Rio Grande do Sul, a mortalidade por doenças do aparelho circulatório foi de 33,4% na última estimativa, realizada em 2002 (5).

A média de idade da população está aumentando, sendo a faixa etária superior a 80 anos a que cresce mais rapidamente (6-8). De acordo com dados das Nações Unidas, em 1998, cerca de 66 milhões de pessoas tinham 80 anos ou mais. Esta faixa etária representa 1,1% da população mundial. De 1970 a 1998, enquanto a população mundial aumentou 60%, a população de 80 anos ou mais cresceu 147% (de 26,7 para 66 milhões). Feita esta projeção para 2.050, estima-se uma população seis vezes maior que a atual nessa faixa etária (370 milhões de pessoas) (8).

Durante a década de 90, identificou-se Veranópolis como o município com maior expectativa média de vida ao nascer deste Estado. Este índice, obtido a partir de dados de recontagem populacional e da mortalidade em 1996 (5), estimou uma longevidade média de 77,7 anos em Veranópolis, ao passo que, no mesmo período, a expectativa média de vida no Estado foi de 71,8 anos, do Brasil de 67,7 anos e de países desenvolvidos e industrializados como os Estados Unidos e o Japão foi, respectivamente, de 76,7 e 80,9 anos. Em 2006, a longevidade média no Brasil foi de 71,7 anos, no Japão 82,6, nos EUA 78,0, no Estado de 75,0 e em Veranópolis, no último censo (2000), foi de 75,51 anos (4).

Estudos avaliando os fatores de risco cardiovasculares em relação à morbidade e à mortalidade de idosos longevos já foram realizados em Veranópolis previamente. Observou-se, em uma coorte com seguimento de três anos de indivíduos com 80 anos ou mais, a falta de associação da mortalidade com os fatores de risco clássicos para as doenças cardiovasculares, como obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemia, tabagismo e sedentarismo. Foi observada associação inversa entre a mortalidade e níveis de PAD, CT, LDL-C e ApoA-I. Além disso, os resultados evidenciaram que a presença prévia de doença

circulatória (cardiopatias e AVC), assim como a presença de alterações eletrocardiográficas (BRD e HVE) foram marcadores independentes para mortalidade em indivíduos acima de 80 anos (9).

Considerando que as doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade nos idosos longevos e que indivíduos com 80 anos ou mais constituem um segmento em crescimento rápido na população brasileira e nos países desenvolvidos, é importante compreender melhor os fatores de risco, que parecem ser diferentes dos idosos mais jovens. Além disso, os estudos realizados até então não demonstraram a associação da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e do perfil lipídico com a mortalidade geral e a mortalidade cardiovascular em indivíduos longevos. Estudos observacionais de longo prazo como esse, podem ajudar a esclarecer essas questões.

REVISÃO DA LITERATURA

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 PERFIL DO ENVELHECIMENTO

A transição demográfica encontra-se em diferentes fases ao redor do mundo e, em conjunto com a transição epidemiológica, resultou no principal fenômeno demográfico do século XX, conhecido como envelhecimento populacional. Este fenômeno tem levado a uma reorganização do Sistema de Saúde, pois essa população exige cuidados específicos, devido às doenças crônicas que apresentam, além do fato de incorporarem inúmeras disfunções nos últimos anos de suas vidas.

Ao contrário do que se imagina comumente, o processo de envelhecimento populacional leva ao declínio da fecundidade e não ao declínio da mortalidade. Uma população torna-se mais idosa à medida que aumenta a proporção de indivíduos idosos e diminui a proporção de indivíduos mais jovens, ou seja, para que uma determinada população envelheça, é necessário haver também uma menor taxa de fecundidade. A transição demográfica originou-se na Europa e seu primeiro fenômeno foi a diminuição da fecundidade, observada na Revolução Industrial, fato este anterior ao aparecimento da pílula anticoncepcional. O aumento na expectativa de vida ocorreu de modo insidioso e lento e foi possível graças às melhores condições sociais e de saneamento, além do uso de antibióticos e de vacinas (9).

Na América Latina, principalmente nos países em desenvolvimento, observa-se hoje um fenômeno semelhante ao ocorrido na Europa, porém, com implicações diferentes. O primeiro diferencial em relação à transição demográfica europeia e latino-americana é o momento histórico no qual ambas ocorreram. No modelo Europeu, aconteceu significativo desenvolvimento social e aumento de renda. Na América Latina, em especial no Brasil, ocorreu um processo de urbanização sem

alteração da distribuição de renda. Entre os anos 1940 e 1960, o Brasil experimentou um declínio significativo da mortalidade, mantendo a fecundidade em níveis bastante altos, o que gerou uma população jovem quase estável e com rápido crescimento. A partir dos anos 60, a redução da fecundidade, que se iniciou nos grupos populacionais mais privilegiados e nas regiões mais desenvolvidas, generalizou-se rapidamente e desencadeou o processo de transição da estrutura etária. No futuro, teremos uma população quase estável, porém mais idosa e com uma taxa de crescimento baixíssima ou talvez até negativa (10).

Por outro lado, o grupo etário composto por pessoas acima de 65 anos cresceu de 3,5% em 1970, para 5,5% em 2000. Em 2050, este grupo etário deverá responder por aproximadamente 19% da população brasileira. Estes fatos levarão a uma drástica mudança do padrão na pirâmide populacional brasileira (Figura 1 e 2). Entretanto, é interessante observar o envelhecimento dentro da própria população idosa, pois se vê que, enquanto 17% dos idosos de ambos os sexos tinham 80 anos ou mais de idade em 1970, em 2050 corresponderão, provavelmente, a aproximadamente 28%. Na população feminina, o percentual das mais idosas passará de 18% para aproximadamente 30,8%. Assim, presenciaremos o “envelhecimento” da população idosa (10).

A população mais idosa será, em sua maioria, feminina. No ano de 2000, para cada cem mulheres idosas, havia 81 homens idosos e, em 2050, haverá provavelmente 76 idosos para cada cem idosas. No grupo acima de 80 anos, estima-se que, em 2050, teremos duas idosas para cada idoso (11).

A expectativa de vida do brasileiro subiu para 71,3 anos em ambos os gêneros em 2003 (0,8 anos a mais do que em 2000, estimada em 70,5 anos). Entre 1980 e 2003, a expectativa ao nascer, no Brasil, elevou-se em 8,8 anos: 7,9 anos

para os homens e 9,5 anos para as mulheres. Apesar da elevação, a expectativa de vida no Brasil ainda é considerada baixa, sendo de 72,6 anos no último censo (2007). O país é o octagésimo sexto colocado no *ranking* da ONU, considerando as estimativas para 192 países, no período 2000-2005 (12).

A expectativa de vida no Rio Grande do Sul passou de 68,8 anos em 1980 para 73,4 no período de 2001 a 2003 (homens 69,3 anos e mulheres 77,6 anos). O principal motivo da elevação da expectativa média de vida é o declínio da fecundidade, o avanço da medicina e a melhora na qualidade de vida (12).

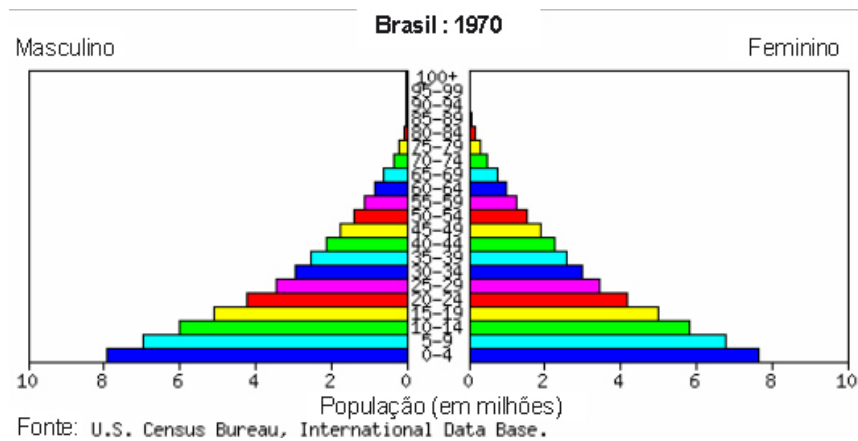


Figura 1

Legenda (Figura 1): Pirâmide populacional do Brasil em 1970, divisão por gênero e faixa etária

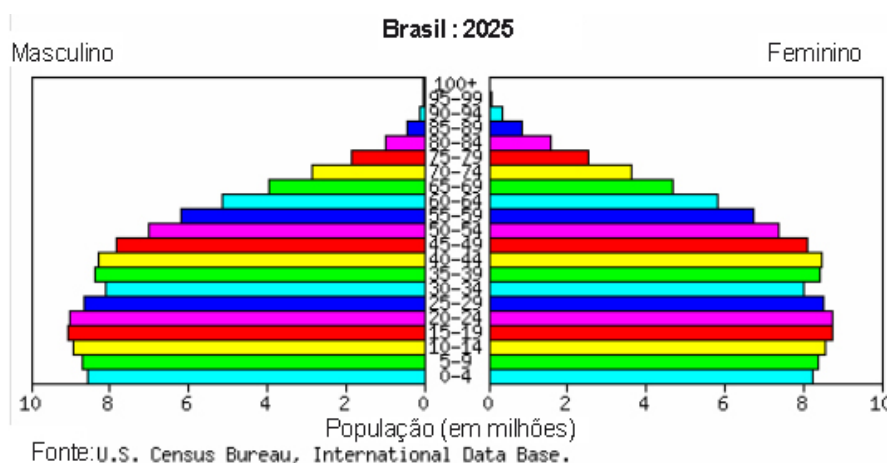


Figura 2

Legenda (Figura 2): Pirâmide populacional do Brasil – estimativa para 2025, divisão por gênero e faixa etária

1.2 FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

A doença coronariana é a principal causa de morte no Brasil desde 1970 (13). Inúmeros fatores de risco para doença coronariana têm sido identificados desde os trabalhos primordiais oriundos do Framingham Heart Study (14-16). Diversos levantamentos epidemiológicos constataram a elevada presença de fatores de risco na população brasileira, com padrões regionais distintos (13, 17-20) e relação inversa entre a situação econômica e a mortalidade cardiovascular (21, 22).

Estudos recentemente publicados com dados da população latino-americana evidenciam elevada prevalência de fatores de risco (23, 24). A América Latina tem experimentado uma grande transição demográfica, epidemiológica e nutricional durante as últimas três décadas, marcada pelo crescimento econômico, urbanização, queda na mortalidade infantil e doenças infecciosas e um aumento na expectativa de vida (25). Essa transição tem levado a um grande aumento da morbidade e da mortalidade atribuível às doenças cardiovasculares (26), e estudos prévios têm descrito a prevalência desses fatores de risco associados (27-29).

1.2.1 FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NO IDOSO

As doenças coronarianas e cerebrovasculares ainda são as causas de morte mais comuns nos países ocidentais. Um grande número de fatores de risco foi identificado em jovens e adultos de meia idade, tais como dislipidemia, hipertensão e diabetes. Sua prevalência e importância, no entanto, são menos claros nos idosos. Em termos de dislipidemia é questionável se a hipercolesterolemia é um fator de risco definitivo e se a mortalidade pode ser reduzida diminuindo LDL colesterol, já que o benefício nos longevos ainda não é conhecido. A pressão arterial sistólica

aumenta com a idade e é ainda controverso fator de risco em idosos. Semelhante ao tratamento de hipercolesterolemia, as drogas anti-hipertensivas revelaram efeitos benéficos em idosos até os 80 anos de idade, mas, o tratamento da pressão arterial em longevos não tem aceitação consensual. Diabetes e tolerância à glicose diminuída são algumas das doenças mais comuns em idosos, sendo considerados como fatores de risco importantes até a idade de 75 anos, porém, seu papel nos longevos ainda está sob debate. Os idosos parecem ter um perfil de risco diferente das pessoas mais jovens, especialmente nas idades extremas, e o papel preditivo dos fatores de risco clássicos não é claro. Por outro lado, o tratamento medicamentoso poderia reduzir a mortalidade e morbidade em pacientes com hipercolesterolemia ou hipertensão (30).

As pesquisas anteriores vinham demonstrando que comportamentos relacionados com a saúde e as influências genéticas desempenhavam um papel importante na sobrevivência excepcional do idoso. Estudos de centenários e seus descendentes têm demonstrado que o atraso na prevenção de doenças cardiovasculares e seus fatores de risco pode desempenhar um importante papel na longevidade, embora não seja possível prever quem sobrevive mais na velhice porque, em grande parte, estes estudos são de natureza transversal e concentram-se apenas sobre o estado de saúde atual do idoso e seus familiares. Idealmente, seria desejável saber quais são os fatores de risco cardiovascular modificáveis durante a meia idade e quais são importantes na predição de sobrevivência na velhice. The Framingham Heart Study (17), um estudo de coorte longitudinal baseado na comunidade, com caracterização fenotípica cardiovascular extensa dos participantes, a partir dos jovens, na vida adulta e grupos etários mais avançados, abordou essa questão. Outras investigações de potenciais fatores de risco para a

sobrevivência, tais como as feitas pelo Estudo em Saúde Cardiovascular (31) e do Honolulu Heart Study (32) têm-se centrado na importância de fatores de risco em uma idade mais avançada, ao invés da meia-idade.

Assim como no adulto, a história de doenças cardiovasculares em si é o mais forte preditor futuro de morbidade cardiovascular e mortalidade (33). A identificação dos fatores de risco clássicos para as doenças cardiovasculares inclui idade, gênero, pressão arterial sistólica, colesterol total, HDL, diabetes mellitus, tabagismo e eletrocardiograma com hipertrofia ventricular esquerda (14, 34, 35). Estudos observacionais com pessoas mais idosas, com 85 anos ou mais, têm mostrado que alguns destes fatores de risco tornam-se nebulosos, ou mesmo atuam no sentido inverso nesta idade (36-40).

Nos idosos, o número absoluto de eventos cardiovasculares e mortes que poderiam teoricamente ser evitados são substanciais, embora as reduções no risco relativo sejam pequenas (paradoxo da geriatria). (41) Alguns autores têm defendido vigorosamente medidas cardiovasculares preventivas neste grupo etário. (46-48) O debate sobre a baixa eficácia de intervenções preventivas primárias orientadas para os fatores de risco clássicos nesta faixa etária está também em curso, alimentando o argumento de que os métodos atuais de prevenção cardiovascular para as pessoas mais idosas podem não ser efetivos (42-46).

1.3 DISLIPIDEMIA

O risco absoluto para DAC aumenta dramaticamente com a idade tanto nos homens como nas mulheres (figura 3) e uma grande proporção de idosos, sabidamente, irá sofrer dessa doença. Em homens com mais de 65 anos, por exemplo, quase metade de todas as mortes é atribuída à DAC, comparativamente a

menos de 25% de todas as neoplasias e menos de 2% de todas as infecções. Uma proporção ainda maior de mortes é devido à DAC em mulheres mais velhas, 56 %, com menos de 20% devido ao câncer.

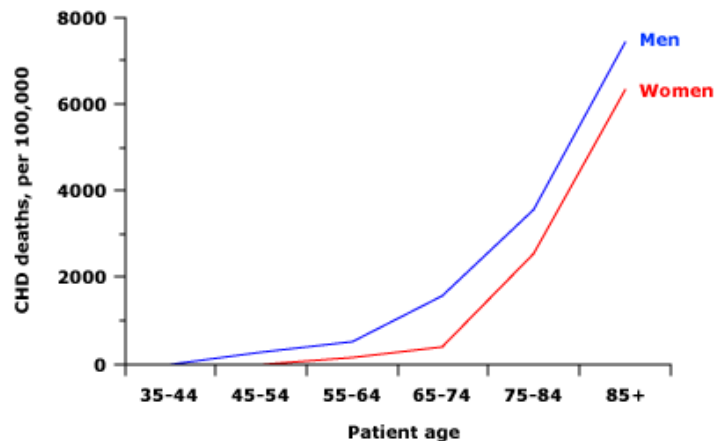


Figura 3 - Taxas de mortalidade por doença coronariana (DAC) em homens e mulheres com o aumento da idade. A taxa de mortalidade aumenta acentuadamente nos idosos. Adaptado de Sullivan, 1983 (47).

Legenda (Figura 3): CHD deaths – mortes por doenças coronarianas; patient age – idade do paciente; men – homens; women – mulheres.

As alterações no metabolismo das lipoproteínas estão relacionadas com o envelhecimento. Estudos longitudinais demonstraram que o aumento dos níveis de colesterol total no sexo masculino inicia após a puberdade e segue até os 50 anos de idade, seguido por um platô até os 70 anos, com a concentração sérica do colesterol, em seguida, caindo ligeiramente. Embora se suspeite que a última mudança possa ser um artefato resultante das mortes por DAC em homens hipercolesterolêmicos (48), o fator mais importante na alteração dos níveis de colesterol pode ser a mudança no peso (49). Os níveis de colesterol em mulheres são iguais aos dos homens na idade compreendida entre os 55 e os 60 anos e ultrapassam os homens em grupos etários mais avançados. A idade está

relacionada com as alterações na concentração do colesterol sérico, resultando principalmente num aumento no LDL-colesterol (figura 4) (48). Em contrapartida, os níveis séricos de HDL-colesterol não variam muito com a idade, sendo cerca de 10 mg / dl maior em mulheres do que homens.

Mudança nos níveis lipídicos com a idade

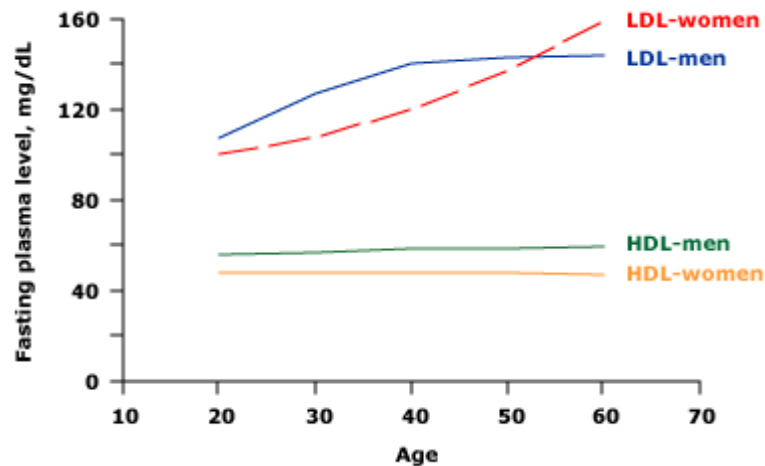


Figura 4 Mudanças nas concentrações plasmáticas do LDL-colesterol e HDL-colesterol com a idade em homens e mulheres. O LDL-colesterol se eleva com a idade, e este efeito é inicialmente mais proeminente nos homens, mas, após os 70 anos, os níveis de LDL são maiores nas mulheres. Adaptado de Heiss, Tamir, Davis, *et al*, 1980 (50).

Legenda (Figura 4): fasting plasma level – níveis plasmáticos sanguíneos; women – mulheres; men – homens; age – idade.

Os mecanismos responsáveis pelo progressivo aumento do LDL-colesterol até determinada faixa etária não foram totalmente explicados. Contudo, os dados suportam um papel primordial da diminuição na taxa das frações catabólicas do LDL-colesterol, sendo esta redução o possível motivo da diminuição da atividade hepática dos receptores de LDL (51).

1.3.1 COLESTEROL COMO UM PREDITOR DE RISCO CARDIOVASCULAR

A associação entre hipercolesterolemia e DAC, em homens e mulheres idosos tem sido demonstrada em um grande número de estudos (52-57). No Framingham Heart Study, por exemplo, o risco relativo de desenvolver DAC sintomática foi de 1,5 em homens e 2,3 em mulheres com um nível de colesterol total no percentil 90, quando comparados àqueles com uma concentração plasmática de colesterol abaixo de 200 mg / dL (53). Estes resultados foram confirmados em quase todos os outros grandes estudos epidemiológicos de homens mais velhos (52, 55, 57). O risco relativo de DAC variou entre 1,5 e 1,65 para indivíduos com um nível de colesterol total no quartil superior ou na faixa dos valores 10% superiores. Níveis baixos de HDL colesterol também se constituem em fator de risco. Isto foi demonstrado em um estudo de coorte prospectivo de 2.527 mulheres e 1.377 homens, que examinou o efeito do colesterol total e HDL colesterol na mortalidade por DAC em pessoas com mais de 70 anos (58). Em um seguimento de 4,4 anos, uma concentração elevada de colesterol total (> 240 mg) correlacionou-se significativamente com a mortalidade por DAC, em mulheres (RR = 1,8), mas não em homens (RR = 1,1). O Risco Relativo de mortalidade coronariana para aqueles com baixos níveis HDL (<35 mg / dL) foi de 4,9 em homens e 2,0 nas mulheres. O estudo Framingham e o Programa SHEP também constataram que tanto níveis elevados de LDL quanto níveis baixos de HDL colesterol foram fatores de risco significativos para a DAC nos idosos (52, 53, 55-57). Alguns relatórios têm observado uma curva U ou curva J em idosos em que os níveis de colesterol diminuídos estão paradoxalmente associados a um aumento do risco cardiovascular. Em um estudo longitudinal de 4.066 homens e mulheres idosos, por exemplo, a morte por doença coronariana aumentou em níveis séricos de colesterol inferiores a 160 mg/dL (59). Quando, no entanto, foram feitos

ajustes dos fatores de risco para a DAC (ferro sérico e albumina), considerando as comorbidades por doenças e fragilidade, o aumento do risco em valores inferiores de colesterol desapareceu.

Em virtude da morbidade e mortalidade por doença arterial coronariana aumentarem com a idade, o risco atribuível a valores altos de colesterol total é maior em idosos, embora o risco relativo diminua com a idade (ou seja, uma menor percentagem de um número maior de eventos resulta em um maior aumento no risco absoluto) (figura 5).

Alterações relacionadas com a idade de risco para DAC

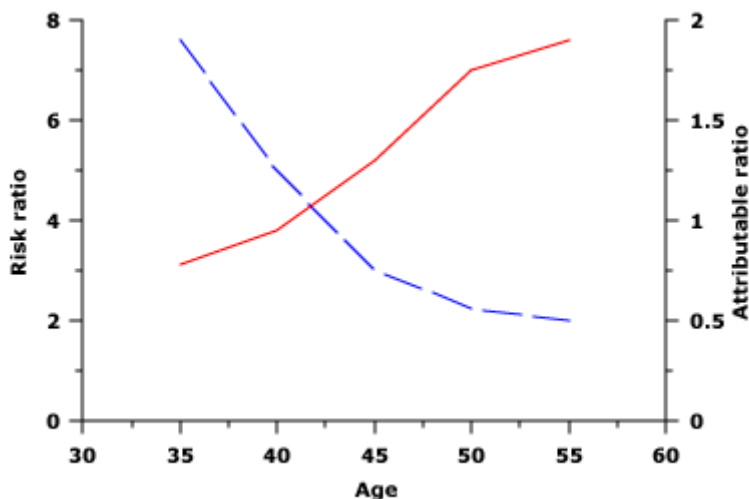


Figura 5 Mudanças na taxa de risco (linha tracejada) e no risco atribuível para doença arterial coronariana (DAC), com a idade (linha sólida). Embora o risco (risco relativo) diminua com a idade, o aumento da prevalência de DAC em pacientes mais idosos resulta em um aumento no risco atribuível (absoluto). Adaptado de Malenka, Baron, 1988 (60).

Legenda (Figura 5): Risk ratio – taxa de risco; attributable ratio – risco atribuível; age – idade.

O aumento do risco absoluto nos idosos sugere que o benefício da redução do colesterol deve ser maior do que em indivíduos mais jovens. Isto fica mais

importante, considerando-se que mais de 50 por cento dos idosos irá morrer de doença cardiovascular.

1.3.2 MORBIDADE E MORTALIDADE APÓS OS 80 ANOS & DISLIPIDEMIA

Em muitos dos principais estudos epidemiológicos publicados até agora não estão incluídas as pessoas com idade superior a 80 anos. A variabilidade individual aumenta com a idade avançada, e os resultados de estudos biológicos e de pessoas muito idosas podem mostrar resultados não convencionais (61). Além disso, a relação entre os níveis de colesterol e todas as causas de mortalidade em idosos-idosos tem revelado resultados contrastantes.

Alguns estudos epidemiológicos e clínicos têm demonstrado a importância da hipercolesterolemia como fator de risco cardiovascular (59) e sua correlação direta entre a redução nos níveis de colesterol e a redução da mortalidade em populações com menos de 65 anos (62). No entanto, essa correlação é controversa nos idosos e, particularmente, no idoso longo.

O estudo PROSPER (2002), um ensaio clínico randomizado, mostrou a utilidade da redução dos níveis de colesterol em idosos (70-82 anos) na redução do risco de doenças coronarianas, mas não em idosos longevos.

A relação inversa entre o colesterol total sérico e a mortalidade acumulada em 10 anos em pessoas com 85 anos ou mais foi demonstrada no estudo de coorte de Leiden (40). A relação entre eles mostrou-se linear com a mortalidade por todas as causas. No entanto, para três diferentes concentrações de colesterol não se demonstrou divergência significativa para a mortalidade cardiovascular. Os resultados, quando ajustados para gênero, pressão arterial sistólica e triglicérides, não demonstraram grandes alterações nos números. O risco relativo de acordo com

o colesterol total mostrou uma correlação em U invertido, indicando uma maior sobrevida em níveis maiores e menores do que níveis médios de colesterol, especialmente quando o 1º ano é excluído. Annelies Weverling-Rijnsburger e colegas atribuíram o inverso da relação entre mortalidade e sobrevivência à baixa mortalidade por câncer e infecção (41).

Em 2007, o estudo de coorte de Spada, com idosos longevos (63), demonstrou que os níveis de colesterol total no idoso longevo são mais baixos do que nos idosos mais jovens. Os níveis baixos de colesterol total no idoso longevo podem ser reflexo da seleção natural ou das contínuas transformações relacionadas com a idade no sistema homeostático. Estes resultados foram consistentes com estudos prévios que mostraram aumento do risco de morte associado com níveis baixos de colesterol total no idoso longevo (40).

Observa-se, então, que a relação entre os baixos níveis de colesterol total e a mortalidade aumenta com a idade. No entanto, se os níveis de colesterol baixos constituem um fator favorável ao risco aterogênico no idoso longevo, níveis abaixo do limite crítico de 160mg/dL não representam mais um fator de proteção, mas sim de fragilidade, sendo preditor de todas as causas de mortalidade (61).

1.4 APOLIPOPROTEÍNAS: Apo A-I e Apo B

A hipercolesterolemia, em particular as altas concentrações de LDL-colesterol, é geralmente aceita como um dos mais fortes fatores de risco cardiovascular para a doença aterosclerótica e a mortalidade, pelo menos em indivíduos com até 70 anos de idade(64). A hipertrigliceridemia, embora geralmente associada a um baixo HDL-colesterol, é reconhecida como um fator de risco independente para aterosclerose (65). Resultados de vários estudos têm sugerido que a dosagem da apolipoproteína

B (apoB), das lipoproteínas de densidade intermediária, lipoproteína (a) (64, 65) e apolipoproteína A-I (66-68) poderia melhorar a predição do risco de doença arterial coronariana.

Investiga-se se níveis séricos de apolipoproteínas podem auxiliar na estratificação do risco de doença arterial coronariana (DAC), bem como no potencial etiológico para as doenças. A dosagem das apolipoproteínas não requer jejum (69, 70), o que pode ajudar a evitar os possíveis erros que podem surgir quando se utilizam medidas de lipídeos calculados (por exemplo, o cálculo de LDL-colesterol utilizando a fórmula de Friedwald) (71, 72), e implica em métodos internacionalmente padronizados (73, 74). Tais considerações têm incentivado a investigação das apolipoproteínas em um grande número de estudos epidemiológicos.

Em uma revisão com 27 estudos retrospectivos para a avaliação das apolipoproteínas após o diagnóstico de DAC, observou-se correlação positiva entre o aumento dos níveis da ApoB e o risco de DAC. Além disso, os pacientes com DAC tinham níveis substancialmente inferiores de ApoA-I se comparados aos controles saudáveis (75).

Em 1985, iniciou-se o estudo AMORIS, um estudo de coorte que incluiu na sua avaliação 175.553 mil indivíduos, entre os quais, 4252 com idades ente 70 e 79 anos e 740 com 80 anos ou mais. Nesse estudo, finalizado em 2001, demonstrou-se (em análise ajustada para idade, colesterol total e triglicerídeos) que os valores de ApoB e da relação ApoB / ApoA-I associaram-se positivamente com o aumento do risco de infarto do miocárdio fatal nos homens e nas mulheres. A ApoA-I demonstrou proteção e, em análise multivariada, a relação da ApoB foi um forte preditor se comparado ao LDL-colesterol em ambos os sexos (70).

Mais recentemente, o estudo INTERHEART, de caso-controle, que envolveu cerca de 15 mil indivíduos com infarto do miocárdio (IM) e 15 mil controles de 52 países, com idade média de 59 ± 12 anos, identificou que a relação Apo B / A foi um dos mais fortes preditores da doença arterial coronariana entre os vários fatores de risco antropométricos e psicossociais prevalentes já estabelecidos (76).

Na meta-análise de Thompson, dados de 23 estudos foram analisados, dentre eles 14 incluindo indivíduos acima de 60 anos, sugerindo que existam associações moderadamente fortes entre os níveis basais de ApoA-I, ApoB e ApoB/ApoA e o risco de doença coronariana (77).

1.5 HIPERTENSÃO ARTERIAL

A Hipertensão Arterial é um problema comum em indivíduos idosos (idade maior que 60 a 65 anos), atingindo uma prevalência elevada, de 60 a 80 por cento (78, 79). Nos Estados Unidos, por exemplo, a hipertensão arterial foi observada em 67 por cento dos adultos com idades compreendidas entre os 60 anos ou mais que eram participantes do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (79). Um dos tópicos abordados neste estudo foi o risco de uma pessoa idosa previamente normotensa desenvolver hipertensão. Esta questão foi abordada em dois relatórios do Estudo de Framingham, que analisou a incidência da hipertensão arterial (definida como pressão arterial maior que 140/90 mmHg ou uso de droga anti-hipertensiva) durante um período de quatro anos entre os indivíduos que inicialmente tinham pressão arterial ótima (inferior a 120/80 mmHg), normal (120-129/80-84 mmHg) ou normal alta (130-139/85-89 mmHg) (80). Nesse estudo, houve

um aumento progressivo da freqüência de desenvolvimento de hipertensão arterial em pacientes acima de 65 anos (16, 26 e 50 por cento, respectivamente) (81).

Na maior meta-análise de dados observacionais disponíveis hoje (61 estudos e quase 1 milhão de indivíduos sem doença cardiovascular, dos quais 70% são provenientes da Europa) (82) tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica atuaram de forma independente e similar na predição de mortalidade por acidente vascular cerebral e mortalidade coronariana. A contribuição da pressão de pulso foi pequena, especialmente em indivíduos com idade inferior a 55 anos, mas, em contrapartida, em pacientes hipertensos de meia idade (83, 84) e idosos (85, 86) com fatores de risco cardiovascular ou condições clínicas associadas, a pressão de pulso mostrou um forte valor preditivo para eventos cardiovasculares (83-86).

Nos últimos anos, a relação direta do risco cardiovascular com a pressão arterial sistólica e diastólica tornou-se mais complicada pelas conclusões de estudos observacionais de que, em indivíduos idosos, o risco é diretamente proporcional à pressão arterial sistólica e, em determinados níveis de sistólica, é inversamente proporcional a pressão arterial diastólica (44, 87, 88), com um forte valor preditivo da pressão de pulso (sistólica menos diastólica) (83-86).

Em uma coorte que investigou a associação entre a pressão arterial e a mortalidade em pessoas com idades compreendidas entre os 85 ou mais, com 601 participantes e 9 anos de seguimento, quando ajustados para a idade, sexo, estado funcional, e doenças coexistentes (diagnóstico prévio de infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, demência, câncer, acidente vascular cerebral ou hipertensão), mostrou que baixos níveis de pressão arterial sistólica (PA) foram associados com risco de morte (39). Em uma coorte retrospectiva recente, onde foram analisados pacientes com 80 anos de idade ou mais, com hipertensão, dos

quais 84,5% estavam recebendo medicação anti-hipertensiva, foi relatada uma menor sobrevida para aqueles com níveis de pressão arterial sistólica inferior a 140 mm Hg, mesmo após ajuste para os preditores de mortalidade conhecidos (38), e a pressão arterial diastólica teve uma associação tipo curva em formato de U com o risco de morte cardiovascular. O diagnóstico de hipertensão foi de proteção contra o risco de mortalidade total e teve a mesma tendência em relação à mortalidade cardiovascular. Estas tendências não foram substancialmente modificadas com a exclusão dos participantes com doença cardiovascular na avaliação inicial e das pessoas com câncer ou que desenvolveram câncer durante o follow-up. As evidências provenientes de estudos epidemiológicos foram explicadas por uma revisão fisiopatológica profunda. Com o aumento da idade, há mudanças estruturais e funcionais generalizadas na circulação arterial que contribuem para alterações no fluxo sanguíneo regional e progressão da aterogênese, podendo levar a anormalidades microvasculares (89). Níveis suficientemente elevados de pressão arterial podem ser necessários para garantir a adequada perfusão cardíaca e cerebral.

As conclusões de estudos de coorte foram confirmadas em alguns, mas não em todos os ensaios clínicos. Dois grandes ensaios clínicos mostraram que o benefício do tratamento da pressão arterial alta em relação a todas as causas de mortalidade foi perdido em longevos (≥ 80 anos) e, nestes indivíduos, a mortalidade foi de fato maior no grupo tratado (90-92). Por outro lado, o tratamento anti-hipertensivo foi capaz de prevenir complicações cardiovasculares, tais como o acidente vascular cerebral e eventos cardíacos (92).

Uma meta-análise restrita a pessoas muito idosas participantes de ensaios clínicos sugeriu que o benefício - uma redução em 36% no risco de acidente

vascular cerebral - pode ser compensado por eventuais efeitos negativos, dando um aumento quase significativo, em 14%, no risco de morte por qualquer causa ($P = 0,05$) (93).

Os resultados preliminares do Hypertension Very Elderly Trial (HYVET) sugeriram que o excesso de mortalidade por todas as causas do grupo tratado pode ter superado o benefício da redução do número de acidentes vasculares cerebrais (93). Os resultados finais, no entanto, mostraram que uma redução de 15 mmHg na pressão arterial sistólica foi associada com uma redução significativa nos acidentes vasculares cerebrais fatais (6,5 versus 10,7 por cento) e uma redução significativa em quase todos os acidentes vasculares cerebrais. Além disso, a mortalidade total foi reduzida de 59,6 por cento no grupo placebo para 47,2 por cento no grupo tratado (44).

1.5.1 HIPERTENSÃO SISTÓLICA ISOLADA

A Hipertensão sistólica isolada (ISH) tem sido geralmente definida como uma pressão arterial sistólica (PA) superior a 160 mmHg, com uma PA diastólica inferior a 90 mmHg (94-96). No entanto, assim como foi dito no sétimo relatório do Joint National Committee (97) e apoiado por outros peritos (98, 99), uma pressão sistólica de 140 mmHg é o limite superior do normal em todas as idades. A ISH ocorre principalmente em pacientes mais idosos. Dados do Estudo de Framingham e do National Health and Nutrition Examination Survey mostraram que a pressão sistólica aumenta e a pressão diastólica diminui após os 60 anos em ambos os indivíduos, normotensos e hipertensos não tratados (99), e que a ISH é responsável por 60 a 75 por cento dos casos da hipertensão arterial nos idosos (99, 100). Além disso, as

pressões sistólica e de pulso podem ser os principais preditores de desfecho nos idosos (101). A elevação na pressão de pulso em pacientes com ISH ocorre principalmente devido à diminuição da elasticidade arterial. A ISH também pode resultar de um aumento do débito cardíaco devido à anemia, hipertireoidismo, insuficiência aórtica, fístula artério-venosa ou doença de Paget óssea (45), e está associada com um aumento de duas a quatro vezes do risco de infarto do miocárdio, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção renal, acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular (98, 102). Mesmo nos pacientes que também têm pressão diastólica elevada, o risco cardiovascular se correlaciona mais estreitamente com a PA sistólica do que com a PA diastólica (103).

1.5.2 PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA

Entre os pacientes idosos, o risco de doenças coronarianas varia diretamente com as pressões sistólica e de pulso e inversamente com a pressão diastólica (menores valores de pressão diastólica estão associados ao aumento do risco)(Figura 6 e 7) (95, 101, 104, 105). A importância relativa da pressão sistólica, diastólica e da pressão de pulso é diferente em pacientes mais jovens (101, 105). No entanto, as observações relativas aos piores resultados em pacientes idosos com pressões diastólicas mais baixas vêm primeiramente de estudos populacionais e de ensaios clínicos através da pressão basal sem tratamento. No estudo SHEP, por exemplo, a média dos valores basais da pressão arterial foi de 170/77 mmHg e da pressão arterial alvo foi de 143/68 mmHg no grupo tratado e 155/72 no grupo do placebo, com idade média de 72 anos. (106) Apesar da redução atingida na pressão diastólica, o grupo tratado apresentou significativamente melhores resultados. A

mesma PA sistólica média e PA diastólica alta (143/78 mmHg) foi atingida no grupo tratado no estudo HYVET, com pessoas muito idosas (idade média de 84) (44).

Efeito misto da pressão arterial sistólica e diastólica na mortalidade cardiovascular

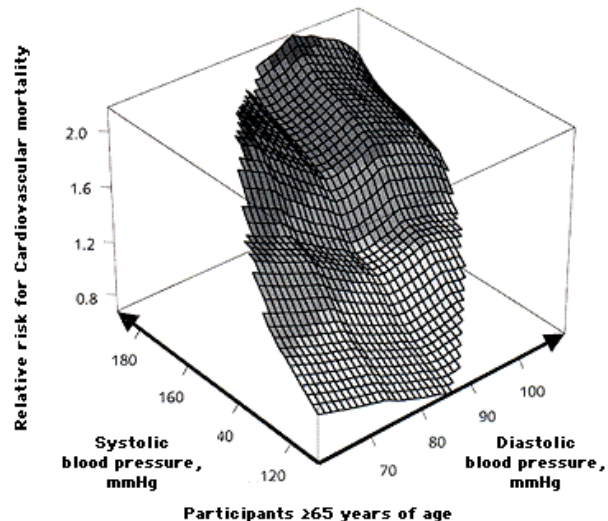


Figura 6 Participantes do NHANES II, com ≥ 65 anos. A figura mostra uma superfície tridimensional representando o risco relativo de mortalidade cardiovascular (eixo vertical), com diferentes combinações da pressão arterial diastólica (seta eixo diagonal direita) e da pressão arterial sistólica (seta eixo diagonal esquerda). Para uma determinada pressão arterial diastólica, por exemplo, o efeito de diferentes pressões arteriais sistólicas pode ser avaliado seguindo a superfície do risco ao longo das linhas paralelas ao eixo da pressão arterial sistólica. Este efeito é conhecido como o efeito condicional da pressão arterial sistólica. O contrário pode ser feito para um valor fixo de pressão arterial sistólica. Adaptado de Pastor-Barriuso *et al*, 2003 (104).

Legenda (Figura 6): relative risk cardiovascular mortality – risco relativo para mortalidade cardiovascular; systolic blood pressure – pressão arterial sistólica; diastolic blood pressure – pressão arterial diastólica; participants ≥ 65 years of age – participantes com 65 anos ou mais;

Efeito misto da pressão arterial sistólica e diastólica na mortalidade por todas as causas

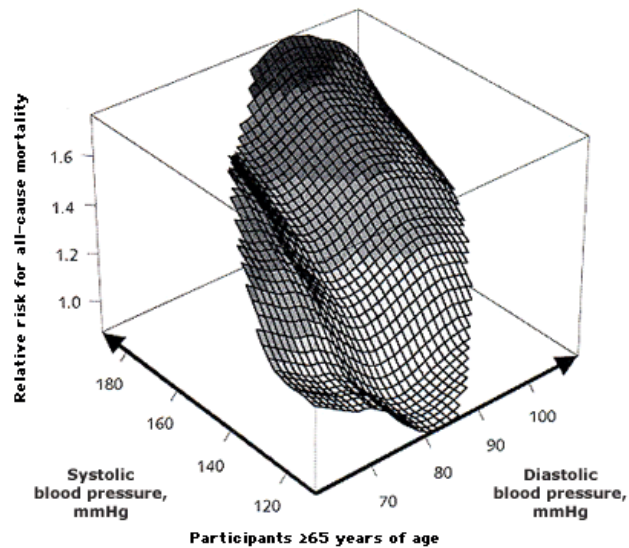


Figura 7 Participantes do NHANES II, com 65 \geq anos. A figura mostra uma superfície tridimensional representando o risco relativo de mortalidade por todas as causas (eixo vertical), com diferentes combinações da pressão arterial diastólica (seta eixo diagonal direita) e da pressão arterial sistólica (seta eixo diagonal esquerda). Para uma determinada pressão arterial diastólica fixa, por exemplo, o efeito de diferentes pressões arteriais sistólicas pode ser avaliado seguindo a superfície do risco ao longo linhas paralelas ao eixo da pressão arterial sistólica. Este efeito é conhecido como efeito condicional da pressão arterial sistólica. O contrário pode ser feito para um valor fixo da pressão arterial sistólica. Adaptado de Pastor-Barriuso *et al*, 2003 (104).

Legenda (Figura 7): relative risk all cause mortality – risco relativo para mortalidade total; systolic blood pressure – pressão arterial sistólica; diastolic blood pressure – pressão arterial diastólica; participants ≥ 65 years of age – participantes com 65 anos ou mais;

Uma análise a partir do estudo SHEP encontrou um aumento significativo da ocorrência de eventos cardiovasculares no grupo tratamento ativo quando a PA diastólica foi ≤ 60 mmHg (87). Em outros relatos de pacientes tratados, um aumento no risco de acidente vascular cerebral iniciou com a pressão diastólica inferior a 65 mmHg em um relatório do estudo observacional Rotterdam (88) e, no estudo INVEST, com doentes hipertensos e doença arterial coronariana, mostrou um risco aumentado de infarto do miocárdio que iniciou na pressão diastólica entre 61 e 70 mmHg e um aumento de aproximadamente 2,5 vezes maior em pressões diastólicas ≤ 60 mmHg (107). Estas observações não demonstram haver relação de causa e

efeito entre pressões diastólicas mais baixas e os eventos adversos. Em uma meta-análise que incluiu dois ensaios de hipertensão sistólica isolada, uma curva em forma de J para mortalidade foi observada tanto com a pressão sistólica (figura 8) como com a pressão diastólica (figura 9) (84). No entanto, uma curva J foi observada em pacientes tratados e não tratados e não era específico para a mortalidade cardiovascular. Os autores concluíram que a curva J é provavelmente explicada pela má saúde associada com a menor pressão arterial, e não um efeito adverso da terapia anti-hipertensiva.

Ausência da curva J verdadeira na Pressão Arterial Sistólica

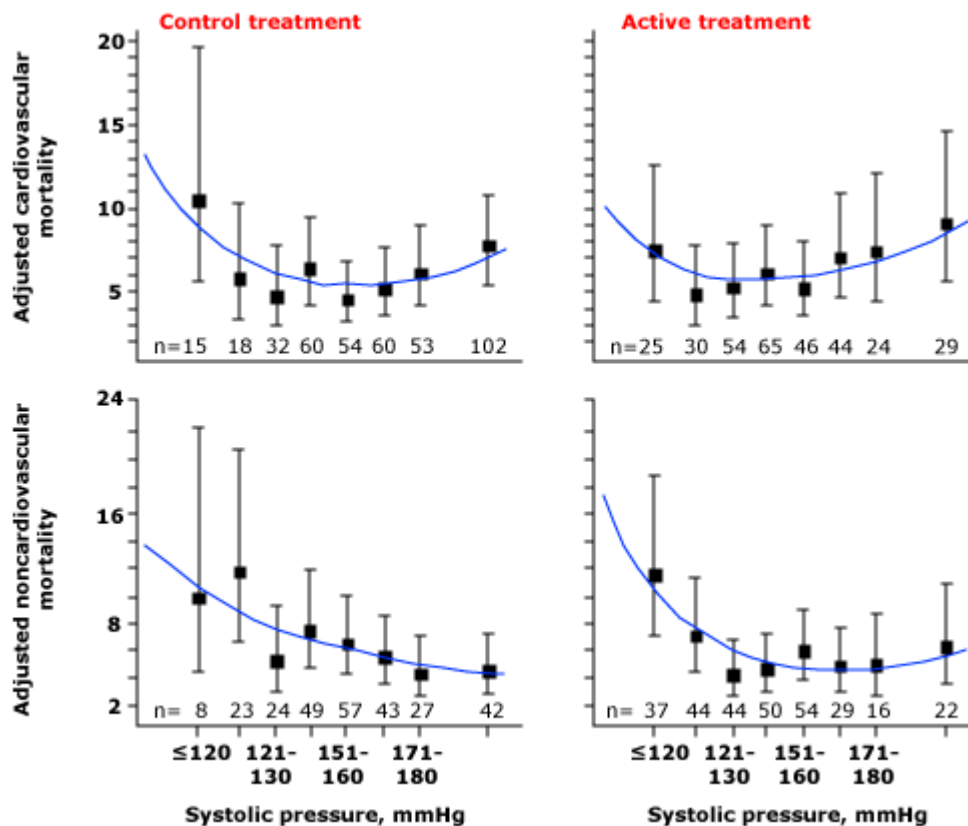


Figura 8 Taxas de idade e sexo ajustadas (por cada 1000 pacientes/ano, as barras mostram o intervalo de confiança de 95 por cento) de acordo com a pressão sistólica atingida no grupo tratado e controle em uma meta-análise de sete ensaios clínicos randomizados de pacientes hipertensos. O número de ocorrências é mostrado abaixo de cada compasso. Entre os pacientes tratados, a mortalidade cardiovascular inicialmente apresentou quedas nos valores de pressões sistólicas abaixo 180 mmHg e, em seguida, sobe novamente (painel superior direito). No entanto, uma relação semelhante é observada com a mortalidade não-cardiovascular (painel inferior direito) e no grupo controle (painéis à esquerda). Para a mortalidade não cardiovascular, pacientes sem tratamento mostraram uma forte relação negativa. Tal como acontece com a pressão arterial diastólica, a pressão arterial sistólica apresenta risco mínimo em valores mais baixos nos doentes tratados do que nos controles. Adaptado de Boutitie, Gueyffier, Pocock et al, 2002 (84).

Legendas (Figura 8): adjusted noncardiovascular mortality – mortalidade não-cardiovascular ajustada; adjusted cardiovascular mortality – mortalidade cardiovascular ajustada; systolic pressure – pressão arterial sistólica; control treatment – grupo controle; active treatment – grupo tratado

Ausência da curva J verdadeira na Pressão Arterial Diastólica

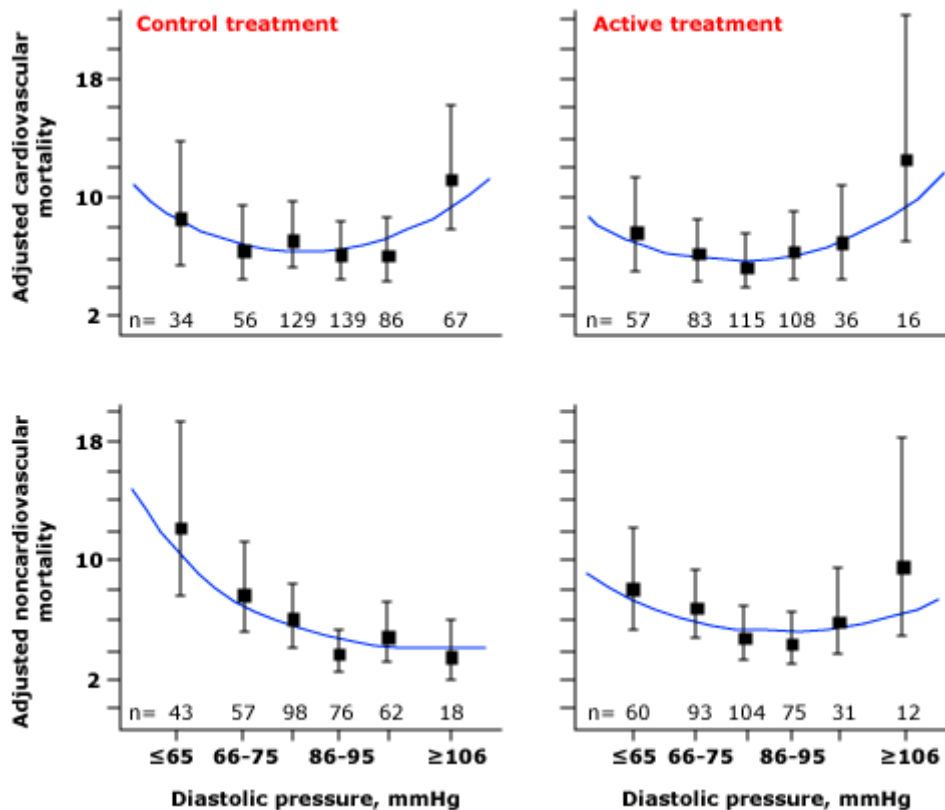


Figura 9 Taxas de idade e sexo ajustadas (a cada 1000 pacientes/ano, as barras mostram o intervalo de confiança de 95 por cento) de acordo com a pressão diastólica atingida no grupo tratado e controle em uma meta-análise de sete ensaios clínicos randomizados de pacientes hipertensos. O número de ocorrências é mostrado abaixo de cada compasso. Entre os pacientes tratados, a mortalidade cardiovascular apresentou inicialmente quedas até os valores alcançados de pressões diastólicas abaixo de 106 mmHg e, em seguida, subiu novamente (painel superior direito). No entanto, uma relação semelhante é observada com a mortalidade não-cardiovascular (painel inferior direito) e no grupo controle (painéis à esquerda). Assim, o aumento da mortalidade em baixas pressões diastólicas se deve, provavelmente, a má saúde subjacente, em vez de um efeito adverso da terapia anti-hipertensiva. Adaptado de Boutitie, Gueyffier, Pocock et al, 2002 (84).

Legendas (Figura 9): adjusted noncardiovascular mortality – mortalidade não-cardiovascular ajustada; adjusted cardiovascular mortality – mortalidade cardiovascular ajustada; diastolic pressure – pressão arterial diastólica; control treatment – grupo controle; active treatment – grupo tratado

1.6 ATIVIDADE FÍSICA

A atividade física regular há muito tempo tem sido considerada como um componente importante de um estilo de vida saudável. Essa impressão foi reforçada por evidências científicas associando a atividade física regular a um vasto leque de benefícios para a saúde física e mental (108-111). Estudos epidemiológicos têm demonstrado efeito protetor da atividade física para várias doenças crônicas, incluindo a doença arterial coronariana (DAC) (110-112), hipertensão (113-115), diabetes mellitus tipo 2 (116-118). Outros estudos epidemiológicos têm demonstrado que os baixos níveis de atividade física habitual e de aptidão física estão associados com o aumento significativo das taxas de mortalidade por todas as causas (111, 119).

Há ainda debate sobre o quanto de atividade física é necessário para o benefício da saúde e se os efeitos da atividade física são diferentes nos subgrupos da população, por exemplo, homens e mulheres, ou idosos e jovens (120-124). Há consenso geral acerca dos benefícios do aumento da atividade física como medida de prevenção contra as doenças cardiovasculares (125-127). O impacto da atividade física na saúde pública pode ser especialmente importante nos idosos, que estão em alto risco de desenvolver doenças cardiovasculares e são frequentemente sedentários (128). Para aqueles que foram sedentários até a velhice, pode ser mais difícil se engajar em atividades físicas rigorosas em virtude do aumento do risco de lesões ou infarto do miocárdio (127, 129, 130).

Segundo Kay-Tee, moderados níveis de atividade física total realizada por homens e mulheres (45-79 anos) foram associados à redução do risco de mortalidade e doenças cardiovasculares (131).

No estudo de Gert, foi avaliada a relação entre a frequência e a duração da atividade física com os fatores de risco cardiovascular em indivíduos (50-69 anos) de ambos os sexos. Foi observado que, em idosos sedentários, mesmo realizando quantidades menores do que as recomendadas de atividade física houve melhora do perfil de risco cardiovascular (132).

Segundo Powell, a falta de atividade física tem sido reconhecida como um fator de risco independente para desenvolvimento prematuro da doença arterial coronariana (DAC) (133). Foi estimado que aproximadamente 12% da mortalidade nos Estados Unidos está relacionada à falta de atividade física regular e que a inatividade física está associada a pelo menos um aumento de duas vezes no risco de eventos coronarianos (133).

Segundo a coorte de Sherman, que avaliou 285 homens e mulheres com 75 anos ou mais sem doença cardiovascular em relação aos níveis de atividade física basal em quartis (após ajustes para fatores de risco cardiovascular, DPOC e neoplasia) as mulheres no segundo quartil mais ativo tiveram muito menor risco de mortalidade em 10 anos (RR 0.24, 95% IC 0.12 - 0.51), não havendo nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os homens. Além disso, houve um aparente excesso de morte súbita no grupo das mulheres mais ativas, entretanto, este grupo viveu mais tempo do que as mulheres menos ativas. Foi observado que as mulheres com 75 anos ou mais que eram mais ativas viveram mais tempo, porém, este benefício pode ser atenuado pelas mulheres extremamente ativas. (134)

O exame da atividade física na coorte de Framingham revelou uma população sedentária. A mortalidade total e a mortalidade por causas cardiovasculares e doença coronariana isquêmica foram inversamente relacionadas com a atividade física nos homens. O efeito de ser sedentário nas taxas de mortalidade foi bastante

modesto comparado com os efeitos dos fatores de risco, mas, na mortalidade por doenças coronarianas isquêmicas, eles persistiram quando os fatores de risco foram levados em consideração. Nas mulheres, o efeito não foi visível. Nas isquemias, doenças arteriais periféricas e insuficiência cardíaca observou-se uma relação inversa, mas não com significância estatística, com uma associação estatisticamente significativa na incidência de doença coronariana isquêmica e todas as formas de doenças cardiovasculares quando analisadas juntas. Pouca correlação foi observada entre atividade física leve e a presença de um maior número de fatores de risco (135).

No estudo de Paffenberger, foi avaliado os anos adicionais de vida em função da idade associada à adoção ou manutenção de um bom nível de atividade física (4,5 equivalentes metabólicos, ou METS) e outras características entre 1962 ou 1966 e 1977, tal como estimativa de taxas de mortalidade entre os 10.269 alunos do sexo masculino de Harvard a partir de 1977 até 1985. A prorrogação de vida foi maior em homens mais jovens com a cessação do tabagismo, isoladamente ou, em particular, com o exercício e o efeito de cada fator foi ajustado para as diferenças de outros fatores (136).

No estudo de Laukkanen, que analisou as relações do exercício cardiorrespiratório, medido pelo consumo máximo de oxigênio e a duração do teste ergométrico no início do estudo em indivíduos sem doença cardiovascular prévia com a mortalidade total, cardiovascular e não-cardiovascular em homens com 42, 48,54 ou 60 anos de idade, observou-se que o exercício cardiorespiratório teve uma associação forte e inversa com a mortalidade total, cardiovascular e não-cardiovascular e o consumo máximo de oxigênio e a duração do teste ergométrico foram os mais fortes preditores de mortalidade (137).

Mais recentemente, no estudo de caso-controle INTERHEART, já citado anteriormente, em indivíduos com idade média de 59 ± 12 anos, observou-se que a falta de atividade física regular representou 12 por cento do risco atribuível de um primeiro infarto agudo do miocárdio na população (figura 10) e que exercícios moderados tem um efeito protetor contra a doença coronária e a mortalidade por todas as causas (76).

Revisando-se a literatura, não se encontram estudos relacionando a atividade física à mortalidade total e cardiovascular em idosos acima de 80 anos ou estes estudos não possuem números significativos de indivíduos nesta faixa etária.

Melhora da sobrevida com o exercício

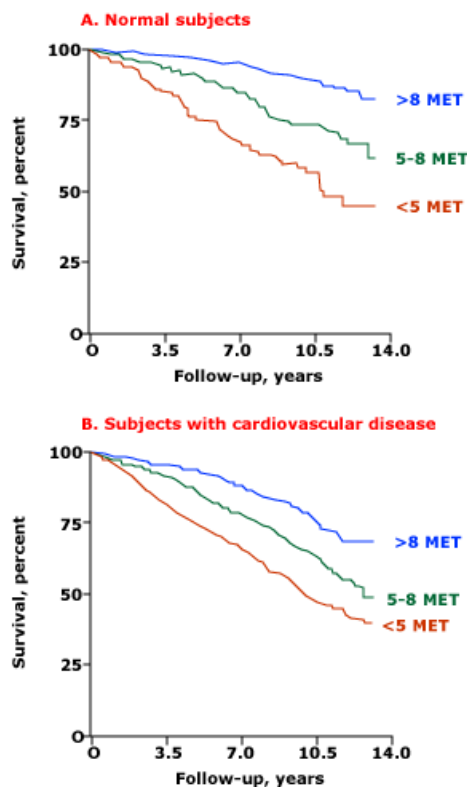


Figura 10. Curvas de sobrevida em homens que realizaram teste ergométrico, seguidos durante uma média de 6,2 anos. Em ambos os indivíduos normais e aqueles com doenças cardiovasculares, a capacidade máxima do exercício foi um preditor independente para a mortalidade. Para cada aumento de um MET (equivalente metabólico) na capacidade de realizar exercícios houve aumento de 12 por cento. Adaptado de Myers, Prakash, Froelicher, et al, 2002 (138).

Legenda (Figura 10): survival,percent – sobrevivência em porcentagem; follow-up, years – seguimento em anos; normal subjects – indivíduos normais; subjects with cardiovascular disease – indivíduos com doença cardiovascular

1.7 ÁLCOOL

Com o envelhecimento do corpo humano ocorrem alterações fisiológicas que sugerem o aumento da sensibilidade ao álcool: a quantidade de água corporal diminui e o teor de gordura aumenta. Como o álcool é mais solúvel em água, as pessoas mais velhas tendem a ter maiores concentrações sangüíneas de álcool com qualquer dose (139). Evidências sugerem que o envelhecimento compromete a habilidade do corpo para lidar com o álcool (140), no entanto, estudos epidemiológicos mostram que o consumo de quantidades moderadas em idosos pode ser benéfico sendo, em particular, protetor sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular. Foram observadas curvas em forma de U relacionadas com o consumo de álcool (141, 142), apoiadas por grandes meta-análises (143). Outros estudos, no entanto, argumentam que a curva em U é um artefato dos grupos demográficos encontrados entre os bebedores moderados, considerando que não é o uso do álcool que leva aos benefícios para a saúde, mas sim os fatores sociais e comportamentais que mantêm o uso moderado sem levar ao abuso do álcool (144-148).

A diminuição do risco de doenças coronarianas que está associada com a ingestão moderada de álcool é atribuída ao aumento dos níveis de HDL (149), efeitos homeostáticos favoráveis (150) e redução da resposta inflamatória (151). No estudo de Hilda, foi avaliada a ingestão total de etanol e o consumo de determinados tipos de bebidas e sua associação com os lipídeos séricos em indivíduos idosos (60-80 anos) com DAC. Observou-se que o consumo moderado de álcool pode elevar o

HDL-colesterol em pacientes utilizando hipolipemiantes após infarto do miocárdio (152). A verdadeira associação entre o consumo de bebidas alcoólicas e a incidência de eventos coronarianos ainda não foi revelada, e pode ser nula (153).

O consumo moderado de álcool também tem sido associado com a melhora da função cognitiva (154) e diminuição da demência nos idosos (155), podendo até ser recomendado de maneira preventiva na meia-idade e na velhice (156). Entretanto, outros estudos contradizem essa hipótese, sugerindo que os usuários de quantidades moderadas possam simplesmente estar sendo protegidos por outros efeitos benéficos associados, como o estilo de vida (156, 157).

Segundo Fuchs, o consumo elevado de bebidas alcoólicas aumenta a pressão arterial na população (158). O efeito varia com o gênero, e a magnitude está associada à quantidade de etanol e à frequência de ingestão (159). Além disso, o efeito do consumo leve a moderado de etanol não está definitivamente estabelecido nos adultos e, também, nos idosos.

Nos idosos, os benefícios da ingestão moderada de álcool devem ser avaliados juntamente com os riscos que o uso pode oferecer às síndromes geriátricas, como alteração cognitiva, depressão, quedas e fratura de costelas. Os efeitos negativos geralmente se referem ao uso excessivo, que pode levar à pancreatite, cirrose e cardiomiopatia alcoólica (160), além da alteração de marcha, quedas, problemas de memória, depressão e distúrbios do sono (161-163).

1.8 SONO

Os distúrbios relacionados com o sono são mais prevalentes na população idosa. A alta prevalência de comorbidades médicas e psicossociais e a polifarmácia,

ao invés do envelhecimento em si, são as principais razões para isso. Um fator importante, muitas vezes pouco avaliado e considerado pelos médicos, é a forte relação bidirecional entre os distúrbios do sono e os problemas graves de saúde nos idosos. A hipertensão arterial, a depressão, as doenças cardiovasculares e as doenças cerebrovasculares são exemplos de doenças que são mais propensas a se desenvolver nos indivíduos com distúrbios do sono (164), e as mais frequentes em idosos com queixas de sono.

No estudo de Ikehara, foram examinadas as associações entre sexo e a duração do sono com a mortalidade por doenças cardiovasculares e por outras causas. Além disso, avaliou-se o sono de curta e longa duração com o aumento da mortalidade por doença cardiovascular, doença não-cardiovascular e todas as causas de mortalidade para ambos os sexos, produzindo uma relação em forma de U com a mortalidade total (165). No estudo de Empana, foi avaliada a sonolência diurna excessiva e sua relação com a sobrevivência nos idosos. O risco de mortalidade para a sonolência diurna excessiva em idosos com 65 anos ou mais, foi independentemente associado com a mortalidade total e a mortalidade cardiovascular (152).

No estudo de Eguchi, observou-se que o sono de curta duração está associado com o risco cardiovascular incidente e o sono de curta duração é mais fortemente preditor de doença cardiovascular futura (166). No estudo de Gangwisch, que explorou as diferenças de idade em relação à duração e mortalidade do sono em análises estratificadas por idade, ambos os sonos de curta e longa duração, foram associados positivamente com a mortalidade. O sono de curta duração está associado com saúde pior, mas há pouca evidência de que o sono de longa duração tenha efeitos adversos para a saúde. Estudos epidemiológicos têm publicado

análises multivariadas estratificadas por idade. Uma curva em forma de U foi encontrada apenas em indivíduos idosos, tanto no sono de curta (RR = 1,27, CI 95% 1,06-1,53) como de longa duração (RR = 1,36, CI 95% 1,15-1,60. O estudo concluiu que o sono de longa duração teve pouca probabilidade de contribuir para a mortalidade, e foi mais uma consequência das condições médicas relacionadas com a idade e as alterações do sono (167).

1.9TABAGISMO

O tabagismo, uma das principais causas de mortalidade, é considerado o maior fator de risco de doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica e neoplasia pulmonar. Muitos estudos sugerem que a nicotina induz a vasoconstrição (não somente em artérias coronarianas, mas também em vasos periféricos), hipertensão arterial e efeitos pro-aterogênicos, devido ao aumento da ativação plaquetária, aumento na concentração de ácidos graxos e alterações na estrutura e proliferação das células endoteliais (168).

O fumo e a obesidade são os dois fatores de risco cardiovascular com inequívoco aumento global nas últimas décadas. O uso do tabaco é atualmente generalizado na maioria das populações em países industrializados e em desenvolvimento e tem sido causalmente associado com a mortalidade por múltiplas doenças cardiovasculares (169-172). As estimativas recentes da mortalidade cardiovascular atribuível ao tabagismo foram baseadas em todas as doenças cardiovasculares combinadas (173).

No estudo de Majid Ezzati, concluiu-se que 1 em cada 10 mortes por causa cardiovascular no mundo em 2000 foi atribuída ao cigarro. Em 2000, foram estimadas 1.62 milhões de mortes cardiovasculares no mundo, sendo 11% do total,

devido ao cigarro. Destes, 1.17 milhões foram entre homens e 400 mil entre as mulheres. As doenças coronarianas isquêmicas corresponderam a 54% das mortes cardiovasculares atribuídas ao fumo, seguidas pelas doenças cerebrovasculares, que corresponderam a 25% dos casos. Na faixa etária com mais de 80 anos, o risco relativo, comparando-se fumantes e não-fumantes, para doenças isquêmicas coronarianas e cerebrovasculares foi estatisticamente significativo em homens e mulheres, mesmo ajustando-se para outros fatores de risco cardiovascular (174).

No estudo de Damiano (21-85 anos), observou-se que o número de cigarros/dia e anos de fumo são variáveis relevantes na avaliação dos efeitos do tabagismo na saúde vascular. Além disso, a presença de diabetes e hipertensão estreitou a associação entre o tabagismo e o risco cardiovascular (175).

Segundo George Howard, os tabagistas ativos e passivos (45-64 anos) estão associados com a progressão do índice de aterosclerose. O fato de o número de carteiras de cigarro e não a quantidade de cigarros atual versus a quantidade no passado ter sido associada com a progressão da aterosclerose, sugeriu que alguns dos efeitos adversos do cigarro podem ser cumulativos e irreversíveis (176).

OBJETIVO

2. OBJETIVO

Investigar a associação entre fatores de risco cardiovascular e mortalidade cardiovascular e por qualquer causa em idosos longevos (idade \geq 80 anos).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hayflick L. How and Why We Age. New York: Ballantine; 1994.
2. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007 Feb 6;115(5):e69-171.
3. McDermott MM. The international pandemic of chronic cardiovascular disease. *JAMA*. 2007 Mar 21;297(11):1253-5.
4. WHO. Chronic Diseases and Health Promotion. 2009 [updated 2009; cited 2009 21/07]; Available from: <http://www.who.int/chp/en/>.
5. MS. Informações de Saúde. 2009 [updated 2009; cited]; Available from: www.datasus.com.br.
6. Chauhan MS, Kuntz RE, Ho KL, Cohen DJ, Popma JJ, Carrozza JP, Jr., et al. Coronary artery stenting in the aged. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Mar 1;37(3):856-62.
7. Dalrymple-Hay MJ, Alzetani A, Aboel-Nazar S, Haw M, Livesey S, Monro J. Cardiac surgery in the elderly. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 Jan;15(1):61-6.
8. Franken RA, Taddei CG, Maia IG, Wajngarten M, Batlouni M, Souja JEM. Diretrizes do Grupo de Estudos em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79:1-46.
9. Marafon LP, Cruz IBMd, Schwanke CHA, Moriguchi EH. Preditores cardiovasculares da mortalidade em idosos longevos. *Cadernos de Saúde Pública*. 2003;19:799-807.
10. Carvalho JAMd, Rodríguez-Wong LL. A transição da estrutura etária da população brasileira na primeira metade do século XXI. *Cadernos de Saúde Pública*. 2008;24:597-605.
11. Chaimowicz F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. *Revista de Saúde Pública*. 1997;31:184-200.
12. IBGE. Censo demográfico de 2000. 2001 [updated 2001; cited 2009]; Available from: <http://www.ibge.gov.br>.
13. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961 Jul;55:33-50.
14. Dawber TR, Kannel WB, McNamara PM, Cohen ME. An epidemiologic study of apoplexy ("strokes"). Observations in 5,209 adults in the Framingham Study on Association of Various Factors in the Development of Apoplexy. *Trans Am Neurol Assoc*. 1965;90:237-40.
15. Freund KM, Belanger AJ, D'Agostino RB, Kannel WB. The health risks of smoking. The Framingham Study: 34 years of follow-up. *Ann Epidemiol*. 1993 Jul;3(4):417-24.
16. Lessa I, Mendonca GA, Teixeira MT. [Non-communicable chronic diseases in Brazil: from risk factors to social impact]. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1996 May;120(5):389-413.
17. Feio CMA, Fonseca FAH, Rego SS, Feio MNB, Elias MC, Costa EAS, et al. Lipid profile and cardiovascular risk in two Amazonian populations. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2003;81:596-9.

18. Kannel WB, Eaker ED. Psychosocial and other features of coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J.* 1986 Nov;112(5):1066-73.
19. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation.* 2007 Mar 6;115(9):1067-74.
20. Lessa I. Trends in Productive Years of Life Lost to Premature Mortality Due to Coronary Heart Disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2002;79:617-22.
21. De Ruijter W, Assendelft WJ, Macfarlane PW, Westendorp RG, Gussekloo J. The additional value of routine electrocardiograms in cardiovascular risk management of older people. *Scand J Prim Health Care.* 2008;26(3):147-53.
22. Ishitani LH, Franco Gda C, Perpetuo IH, Franca E. [Socioeconomic inequalities and premature mortality due to cardiovascular diseases in Brazil]. *Rev Saude Publica.* 2006 Aug;40(4):684-91.
23. Albala C, Vio F, Kain J, Uauy R. Nutrition transition in Latin America: the case of Chile. *Nutr Rev.* 2001 Jun;59(6):170-6.
24. Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, et al. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J.* 2003 Aug;146(2):331-8.
25. PAHO. Health in the Americas. Washington Health Organization; 1997.
26. Jadue L, Vega J, Escobar MC, Delgado I, Garrido C, Lastra P, et al. [Risk factors for non communicable diseases: methods and global results of the CARMEN program basal survey]. *Rev Med Chil.* 1999 Aug;127(8):1004-13.
27. Arroyo P, Loria A, Fernandez V, Flegal KM, Kuri-Morales P, Olaiz G, et al. Prevalence of pre-obesity and obesity in urban adult Mexicans in comparison with other large surveys. *Obes Res.* 2000 Mar;8(2):179-85.
28. Bautista LE, Orostegui M, Vera LM, Prada GE, Orozco LC, Herran OF. Prevalence and impact of cardiovascular risk factors in Bucaramanga, Colombia: results from the Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention Programme (CINDI/CARMEN) baseline survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006 Oct;13(5):769-75.
29. Castanho VS, Oliveira LS, Pinheiro HP, Oliveira HC, de Faria EC. Sex differences in risk factors for coronary heart disease: a study in a Brazilian population. *BMC Public Health.* 2001;1:3.
30. Terry DF, Pencina MJ, Vasan RS, Murabito JM, Wolf PA, Hayes MK, et al. Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham Heart Study participants. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Nov;53(11):1944-50.
31. Reed DM, Foley DJ, White LR, Heimovitz H, Burchfiel CM, Masaki K. Predictors of healthy aging in men with high life expectancies. *Am J Public Health.* 1998 Oct;88(10):1463-8.
32. de Souza MF, Alencar AP, Malta DC, Moura L, Mansur AP. Serial temporal analysis of ischemic heart disease and stroke death risk in five regions of Brazil from 1981 to 2001. *Arq Bras Cardiol.* 1981:735-40.
33. Kagan A, Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N. The Framingham study: a prospective study of coronary heart disease. *Fed Proc.* 1962 Jul-Aug;21(4)Pt 2:52-7.
34. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol.* 2002 Mar-Apr;11(2):101-7.
35. van Bommel T, Gussekloo J, Westendorp RG, Blauw GJ. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertens.* 2006 Feb;24(2):287-92.

36. Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ*. 1998 Jun 13;316(7147):1780-4.
37. Mulrow CD, Cornell JA, Herrera CR, Kadri A, Farnett L, Aguilar C. Hypertension in the elderly. Implications and generalizability of randomized trials. *JAMA*. 1994 Dec 28;272(24):1932-8.
38. Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME, Silliman RA, Borzecki AM. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Mar;55(3):383-8.
39. Rastas S, Pirttila T, Viramo P, Verkkoniemi A, Halonen P, Juva K, et al. Association between blood pressure and survival over 9 years in a general population aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Jun;54(6):912-8.
40. Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet*. 1997 Oct 18;350(9085):1119-23.
41. Kannel WB. Cardiovascular disease preventive measures for the older patient: an epidemiologic perspective. *Am J Geriatr Cardiol*. 2006 Nov-Dec;15(6):382-8.
42. Sniderman AD. Lipoprotein(a) and atherogenesis: a puzzle inside a riddle within an enigma. *Clin Invest Med*. 2002 Jun;25(3):89-91.
43. Ali R, Alexander KP. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in older adults: a review of the evidence. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007 Mar;5(1):52-63.
44. 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. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1887-98.
45. Chobanian AV. Clinical practice. Isolated systolic hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2007 Aug 23;357(8):789-96.
46. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Nov 23;360(9346):1623-30.
47. Sullivan JL. The sex difference in ischemic heart disease. *Perspect Biol Med*. 1983 Summer;26(4):657-71.
48. Ferrara A, Barrett-Connor E, Shan J. Total, LDL, and HDL cholesterol decrease with age in older men and women. The Rancho Bernardo Study 1984-1994. *Circulation*. 1997 Jul 1;96(1):37-43.
49. Ericsson S, Eriksson M, Vitols S, Einarsson K, Berglund L, Angelin B. Influence of age on the metabolism of plasma low density lipoproteins in healthy males. *J Clin Invest*. 1991 Feb;87(2):591-6.
50. Heiss G, Tamir I, Davis CE, Tyroler HA, Rifkind BM, Schonfeld G, et al. Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations: the lipid research clinics program prevalence study. *Circulation*. 1980 Feb;61(2):302-15.
51. Castelli WP, Wilson PW, Levy D, Anderson K. Cardiovascular risk factors in the elderly. *Am J Cardiol*. 1989 May 2;63(16):12H-9H.
52. Agner E, Hansen PF. Fasting serum cholesterol and triglycerides in a ten-year prospective study in old age. *Acta Med Scand*. 1983;214(1):33-41.
53. Benfante R, Reed D. Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly? *JAMA*. 1990 Jan 19;263(3):393-6.
54. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Field TS, Wallace RB, et al. HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA*. 1995 Aug 16;274(7):539-44.

55. Frost PH, Davis BR, Burlando AJ, Curb JD, Guthrie GP, Jr., Isaacsohn JL, et al. Serum lipids and incidence of coronary heart disease. Findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Circulation*. 1996 Nov 15;94(10):2381-8.
56. Houterman S, Verschuren WM, Hofman A, Witteman JC. Serum cholesterol is a risk factor for myocardial infarction in elderly men and women: the Rotterdam Study. *J Intern Med*. 1999 Jul;246(1):25-33.
57. Rubin SM, Sidney S, Black DM, Browner WS, Hulley SB, Cummings SR. High blood cholesterol in elderly men and the excess risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 1990 Dec 15;113(12):916-20.
58. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Ferrucci L, Glynn RJ, et al. Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Ann Intern Med*. 1997 May 15;126(10):753-60.
59. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA*. 1987 Apr 24;257(16):2176-80.
60. Malenka DJ, Baron JA. Cholesterol and coronary heart disease. The importance of patient-specific attributable risk. *Arch Intern Med*. 1988 Oct;148(10):2247-52.
61. Thomas HP. [Classical cardiovascular risk factors: predictive value and treatment of the elderly. The rocky road to evidence-based medicine]. *Z Gerontol Geriatr*. 2001 Apr;34(2):147-52.
62. Evans MP, Fleming KC, Evans JM. Hormone replacement therapy: management of common problems. *Mayo Clin Proc*. 1995 Aug;70(8):800-5.
63. Spada RS, Toscano G, Cosentino FI, Iero I, Lanuzza B, Tripodi M, et al. Low total cholesterol predicts mortality in the nondemented oldest old. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;44 Suppl 1:381-4.
64. Pyorala K, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. European recommendations revised and reinforced. *Eur Heart J*. 1998 Oct;19(10):1413-5.
65. Gotto AM Jr, Assmann G, Carmena R. The ILIB lipid handbook for clinical practice: blood lipids and coronary heart disease. 2 ed. New York; 2000.
66. Francis MC, Frohlich JJ. Coronary artery disease in patients at low risk--apolipoprotein AI as an independent risk factor. *Atherosclerosis*. 2001 Mar;155(1):165-70.
67. Garfagnini A, Devoto G, Rosselli P, Boggiano P, Venturini M. Relationship between HDL-cholesterol and apolipoprotein A1 and the severity of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1995 Apr;16(4):465-70.
68. O'Brien T, Nguyen TT, Hallaway BJ, Hodge D, Bailey K, Holmes D, et al. The role of lipoprotein A-I and lipoprotein A-I/A-II in predicting coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995 Feb;15(2):228-31.
69. Durrington PN. Can measurement of apolipoprotein B replace the lipid profile in the follow-up of patients with lipoprotein disorders? *Clin Chem*. 2002 Mar;48(3):401-2.
70. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001 Dec 15;358(9298):2026-33.
71. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502.

72. Sniderman AD. How, when, and why to use apolipoprotein B in clinical practice. *Am J Cardiol.* 2002 Oct 17;90(8A):48i-54i.
73. Marcovina SM, Albers JJ, Henderson LO, Hannon WH. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. III. Comparability of apolipoprotein A-I values by use of international reference material. *Clin Chem.* 1993 May;39(5):773-81.
74. Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Mei JV, Henderson LO, Hannon WH. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. IV. Comparability of apolipoprotein B values by use of International Reference Material. *Clin Chem.* 1994 Apr;40(4):586-92.
75. Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HB, Jr. Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1994 Jun 15;120(12):1012-25.
76. 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.* 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
77. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 2006 May;259(5):481-92.
78. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension.* 1995 Mar;25(3):305-13.
79. Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, Carroll M, Yoon S. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Jul;55(7):1056-65.
80. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2001 Nov 17;358(9294):1682-6.
81. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA.* 2002 Feb 27;287(8):1003-10.
82. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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 Dec 14;360(9349):1903-13.
83. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S, Lacy CR. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med.* 2001 Mar 12;161(5):685-93.
84. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med.* 2002 Mar 19;136(6):438-48.
85. Staessen JA, Richart T, Verdecchia P. Reducing blood pressure in people of different ages. *BMJ.* 2008 May 17;336(7653):1080-1.

86. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Jr., Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA*. 1998 Mar 18;279(11):839-46.
87. 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 Sep 27;159(17):2004-9.
88. Voko Z, Bots ML, Hofman A, Koudstaal PJ, Witteman JC, Breteler MM. J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension*. 1999 Dec;34(6):1181-5.
89. Blacher J, Safar M. Specific aspects of high blood pressure in the elderly. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2002 Sep;3 Suppl 1:S10-5.
90. Amery A, Birkenhager W, Brixko R, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Efficacy of antihypertensive drug treatment according to age, sex, blood pressure, and previous cardiovascular disease in patients over the age of 60. *Lancet*. 1986 Sep 13;2(8507):589-92.
91. Goodwin JS. Embracing complexity: A consideration of hypertension in the very old. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 Jul;58(7):653-8.
92. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, et al. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med*. 1998 Aug 10-24;158(15):1681-91.
93. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet*. 1999 Mar 6;353(9155):793-6.
94. National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Hypertension in the Elderly. *Hypertension* 1194;23(275).
95. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000 Mar 11;355(9207):865-72.
96. NICE. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. 2009 [updated 2009; cited 2009 21/01]; Available from: <http://www.nice.org.uk>.
97. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560-72.
98. Izzo JL, Jr., Levy D, Black HR. Clinical Advisory Statement. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension*. 2000 May;35(5):1021-4.
99. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension*. 2001 Mar;37(3):869-74.
100. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996 May 22-29;275(20):1571-6.
101. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9):1245-9.

102. Young JH, Klag MJ, Muntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol*. 2002 Nov;13(11):2776-82.
103. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992 Jul;152(7):1490-500.
104. Pastor-Barriuso R, Banegas JR, Damian J, Appel LJ, Guallar E. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med*. 2003 Nov 4;139(9):731-9.
105. Protogerou AD, Safar ME, Iaria P, Safar H, Le Dudal K, Filipovsky J, et al. Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease. *Hypertension*. 2007 Jul;50(1):172-80.
106. 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). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991 Jun 26;265(24):3255-64.
107. 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? *Ann Intern Med*. 2006 Jun 20;144(12):884-93.
108. Dishman RK. Psychological effects of exercise for disease resistance and health promotion. In: Watson RR, Eisinher M, editors. *Exercise and Disease*. Boca Raton, Fla: CRC Press; 1992. p. 179-207.
109. Marcus R, Drinkwater B, Dalsky G, Dufek J, Raab D, Slemenda C, et al. Osteoporosis and exercise in women. *Med Sci Sports Exerc*. 1992 Jun;24(6 Suppl):S301-7.
110. Morris JN, Clayton DG, Everitt MG, Semmence AM, Burgess EH. Exercise in leisure time: coronary attack and death rates. *Br Heart J*. 1990;63:325-34.
111. Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med*. 1986 Mar 6;314(10):605-13.
112. Leon AS, Connett J, Jacobs DR, Jr., Rauramaa R. Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death. The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA*. 1987 Nov 6;258(17):2388-95.
113. American College of Sports Medicine. Position Stand. Physical activity, physical fitness, and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 1993 Oct;25(10):i-x.
114. Blair SN, Goodyear NN, Gibbons LW, Cooper KH. Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. *JAMA*. 1984 Jul 27;252(4):487-90.
115. Paffenbarger RS, Jr., Wing AL, Hyde RT, Jung DL. Physical activity and incidence of hypertension in college alumni. *Am J Epidemiol*. 1983 Mar;117(3):245-57.
116. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS, Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1991 Jul 18;325(3):147-52.
117. Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA*. 1992 Jul 1;268(1):63-7.

118. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Krolewski AS, et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet*. 1991 Sep 28;338(8770):774-8.
119. Blair SN, Kohl HW, 3rd, Paffenbarger RS, Jr., Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA*. 1989 Nov 3;262(17):2395-401.
120. Lee IM. Physical activity in women: how much is good enough? *JAMA*. 2003 Sep 10;290(10):1377-9.
121. Lee IM, Skerrett PJ. Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation? *Med Sci Sports Exerc*. 2001 Jun;33(6 Suppl):S459-71; discussion S93-4.
122. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002 Sep 5;347(10):716-25.
123. Manson JE, Lee IM. Exercise for women--how much pain for optimal gain? *N Engl J Med*. 1996 May 16;334(20):1325-7.
124. Morris JN, Chave SP, Adam C, Sirey C, Epstein L, Sheehan DJ. Vigorous exercise in leisure-time and the incidence of coronary heart-disease. *Lancet*. 1973 Feb 17;1(7799):333-9.
125. Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, editors. *Physical Activity Fitness and Health: International Proceedings and Consensus Statement*. Champaign, IL: Human kinetics; 1994.
126. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995 Feb 1;273(5):402-7.
127. US Department of Health and Human Services. *Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; 1996.
128. Wagner EH, LaCroix AZ, Buchner DM, Larson EB. Effects of physical activity on health status in older adults. I: Observational studies. *Annu Rev Public Health*. 1992;13:451-68.
129. Koplan JP, Siscovick DS, Goldbaum GM. The risks of exercise: a public health view of injuries and hazards. *Public Health Rep*. 1985 Mar-Apr;100(2):189-95.
130. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med*. 1984 Oct 4;311(14):874-7.
131. Khaw KT, Jakes R, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N, et al. Work and leisure time physical activity assessed using a simple, pragmatic, validated questionnaire and incident cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk prospective population study. *Int J Epidemiol*. 2006 Aug;35(4):1034-43.
132. Mensink GB, Ziese T, Kok FJ. Benefits of leisure-time physical activity on the cardiovascular risk profile at older age. *Int J Epidemiol*. 1999 Aug;28(4):659-66.
133. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health*. 1987;8:253-87.
134. Sherman SE, D'Agostino RB, Cobb JL, Kannel WB. Does exercise reduce mortality rates in the elderly? Experience from the Framingham Heart Study. *Am Heart J*. 1994 Nov;128(5):965-72.

135. Kannel WB, Sorlie P. Some health benefits of physical activity. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1979 Aug;139(8):857-61.
136. Paffenbarger RS, Jr., Blair SN, Lee IM, Hyde RT. Measurement of physical activity to assess health effects in free-living populations. *Med Sci Sports Exerc*. 1993 Jan;25(1):60-70.
137. Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa R, Kuhanen R, Venalainen JM, Salonen R, et al. Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men. *Arch Intern Med*. 2001 Mar 26;161(6):825-31.
138. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002 Mar 14;346(11):793-801.
139. Dufour M, Fuller RK. Alcohol in the elderly. *Annu Rev Med*. 1995;46:123-32.
140. Kalant H. Pharmacological interactions of aging and alcohol. In: Gomberg E, Hegedius A, Zucker R, editors. *Alcohol Problems and Aging*. NIAAA Research Monograph No. 33. Bethesda: National Institutes of Health (Pub. No. 98-4163); 1998.
141. Marmot MG. Alcohol and coronary heart disease. *Int J Epidemiol*. 2001 Aug;30(4):724-9.
142. Tolstrup J, Jensen MK, Tjonneland A, Overvad K, Mukamal KJ, Gronbaek M. Prospective study of alcohol drinking patterns and coronary heart disease in women and men. *BMJ*. 2006 May 27;332(7552):1244-8.
143. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med*. 2004 May;38(5):613-9.
144. Krahn D, Freese J, Hauser R, Barry K, Goodman B. Alcohol use and cognition at mid-life: the importance of adjusting for baseline cognitive ability and educational attainment. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003 Jul;27(7):1162-6.
145. Landolfi R, Steiner M. Ethanol raises prostacyclin in vivo and in vitro. *Blood*. 1984 Sep;64(3):679-82.
146. Shaper AG. Alcohol and mortality: a review of prospective studies. *Br J Addict*. 1990 Jul;85(7):837-47; discussion 49-61.
147. Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Cohen NM, Wale CJ, Thomson AG. British Regional Heart Study: cardiovascular risk factors in middle-aged men in 24 towns. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Jul 18;283(6285):179-86.
148. Toivanen J, Ylikorkala O, Viinikka L. Ethanol inhibits platelet thromboxane A2 production but has no effect on lung prostacyclin synthesis in humans. *Thromb Res*. 1984 Jan 1;33(1):1-8.
149. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*. 1999 Dec 11;319(7224):1523-8.
150. Salem RO, Laposata M. Effects of alcohol on hemostasis. *Am J Clin Pathol*. 2005 Jun;123 Suppl:S96-105.
151. Pai JK, Hankinson SE, Thadhani R, Rifai N, Pischon T, Rimm EB. Moderate alcohol consumption and lower levels of inflammatory markers in US men and women. *Atherosclerosis*. 2006 May;186(1):113-20.
152. de Jong HJ, de Goede J, Oude Griep LM, Geleijnse JM. Alcohol consumption and blood lipids in elderly coronary patients. *Metabolism*. 2008 Sep;57(9):1286-92.
153. Fuchs FD, Chambless LE. Is the cardioprotective effect of alcohol real? *Alcohol*. 2007 Sep;41(6):399-402.
154. Kalmijn S, van Boxtel MP, Verschuren MW, Jolles J, Launer LJ. Cigarette smoking and alcohol consumption in relation to cognitive performance in middle age. *Am J Epidemiol*. 2002 Nov 15;156(10):936-44.

155. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA, Jr., Stampfer MJ, Willett WC, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med*. 2003 Jan 9;348(2):109-18.
156. Goldberg IJ. To drink or not to drink? *N Engl J Med*. 2003 Jan 9;348(2):163-4.
157. Lieber CS. Alcohol and health: a drink a day won't keep the doctor away. *Cleve Clin J Med*. 2003 Nov;70(11):945-6, 8, 51-3.
158. Miremadi S, Sniderman A, Frohlich J. Can measurement of serum apolipoprotein B replace the lipid profile monitoring of patients with lipoprotein disorders? *Clin Chem*. 2002 Mar;48(3):484-8.
159. Stranges S, Wu T, Dorn JM, Freudenheim JL, Muti P, Farinero E, et al. Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension: a population-based study. *Hypertension*. 2004 Dec;44(6):813-9.
160. Oslin DW. Late-life alcoholism: issues relevant to the geriatric psychiatrist. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004 Nov-Dec;12(6):571-83.
161. Gambert S, Katsoyannis K. Alcohol-related medical disorders of older heavy drinkers. In: Beresford T, Gomberg E, editors. *Alcohol and Aging*. New York: Oxford University Press; 1995. p. 70-81.
162. Kivela SL, Nissinen A, Ketola A, Punsar S, Puska P, Karvonen M. Alcohol consumption and mortality in aging or aged Finnish men. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(1):61-8.
163. Liberto JG, Oslin DW, Ruskin PE. Alcoholism in older persons: a review of the literature. *Hosp Community Psychiatry*. 1992 Oct;43(10):975-84.
164. Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA, Ancoli-Israel S, Buysse DJ, Kryger MH, et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009 May;57(5):761-89.
165. Ikehara S, Iso H, Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep*. 2009 Mar 1;32(3):295-301.
166. Eguchi K, Pickering TG, Schwartz JE, Hoshida S, Ishikawa J, Ishikawa S, et al. Short sleep duration as an independent predictor of cardiovascular events in Japanese patients with hypertension. *Arch Intern Med*. 2008 Nov 10;168(20):2225-31.
167. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Opler MG, et al. Sleep duration associated with mortality in elderly, but not middle-aged, adults in a large US sample. *Sleep*. 2008 Aug 1;31(8):1087-96.
168. Didilescu AC, Hanganu SC, Galie N, Greabu M, Totan A, Stratul SI, et al. [The role of smoking in changing essential parameters in body homeostasis]. *Pneumologia*. 2009 Apr-Jun;58(2):89-94.
169. Doll R, Peto R, Wheatly K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relations to smoking: 40 years' observation on male British doctors. *BMJ*. 1994;309:901-11.
170. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C, Jr. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet*. 1992 May 23;339(8804):1268-78.
171. Thun MJ, Apicella LF, Henley SJ. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom. *JAMA*. 2000 Aug 9;284(6):706-12.
172. US Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, Ga: USDHHS, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004.

173. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*. 2003 Sep 13;362(9387):847-52.
174. Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ, Lopez AD. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation*. 2005 Jul 26;112(4):489-97.
175. Baldassarre D, Castelnuovo S, Frigerio B, Amato M, Werba JP, De Jong A, et al. Effects of timing and extent of smoking, type of cigarettes, and concomitant risk factors on the association between smoking and subclinical atherosclerosis. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):1991-8.
176. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*. 1998 Jan 14;279(2):119-24.

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

4. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Risk factors for cardiovascular and total mortality in a cohort of very elderly individuals in Southern Brazil

ABSTRACT

Background: The rise in the life expectancy in the last decades requires the identification of modifiable risk factors for the occurrence of cardiovascular disease in very elderly individuals.

Objective: To identify risk factor for all cause and cardiovascular mortality in very elderly individuals.

Methods: This was a cohort study of individuals with 80 years of age. Extensive demographic, anthropometric, physical and medical characteristics were evaluated, including blood pressure, hypertension (BP \geq 140/90 mmHg), lipid profile, glucose, diabetes, smoking habits, alcohol consumption, duration of sleep and physical activity.

Results: The vital status and cause of death could be ascertained in 187 individuals (96.9%) of the original cohort after a mean follow-up of 8.7 ± 3.8 years. The mean age was 83.6 ± 3.3 years. Hypertension was inversely and independently associated with the risk of cardiovascular (HR 0.21, 95% CI 0.70 – 0.64, P=0.006) and all cause mortality (HR 0.25, 95% CI 0.12 – 0.51, P<0.001). Duration of sleep (HR 0.83, 95% CI 0.73 – 0.95, P=0.007) was inversely associated with the risk of cardiovascular death, while apoA-I was inversely associated with the risk of all cause mortality (HR 0.99, 95% CI 0.98 – 1.00, P=0.041). Systolic blood pressure higher than 160 mmHg was not associated with the risk of cardiovascular and all cause mortality.

Conclusion: Hypertension and longer sleeping hours protect against cardiovascular mortality. The protection of high blood pressure disappears for systolic blood higher than 160 mmHg. Hypertension and high levels of ApoA- I are protective factors against total mortality in very elderly individuals.

Keywords: very elderly, all cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular risk factors, blood pressure, hypertension, blood lipids, sleep duration.

Introduction

The rise in life expectancy in the last decades has increased the proportion of very elderly individuals worldwide. Very elderly people frequently require medical assistance and special care for problems typical of this age stratum (1). Compared to younger elderly subjects, healthy very elderly individuals are at higher risk of presenting a first cardiovascular and those who had had such an event are at an even higher risk of having a second event. Therefore, the identification of modifiable risk factors for the occurrence of cardiovascular outcomes in very elderly individuals is desirable.

The association between blood pressure (BP), cardiovascular and all-cause morbidity and mortality was strongly established in meta-analysis of more than 1 million individuals with more than 50,000 deaths by cardiovascular disease (2). In this study, the association of blood pressure levels with cardiovascular events was flattened with increasing age, but it was still positive even in individuals older than 80 years of age. The positive association between systolic and diastolic blood pressure in the very elderly individual, however, has been debated. There are a few cohort studies with very elderly individuals. In some studies, the mortality rate has been highest in people with the lowest BP (inverse association) (3-10), and others have found a positive linear relationship (11-13) and still others have identified a J- or U-shaped association (14-18). A recent retrospective cohort analysis of patients 80 years of age or older with hypertension, of whom 84.5% were receiving antihypertensive medication, reported a shorter survival for those with systolic blood pressure levels below 140 mm Hg, even after adjustment for known predictors of death (19). The benefit of blood pressure reduction in the very elderly was doubtful, and an increase in total mortality in treated patients was reported by meta-analysis of Gueyffer (20).

The HYVET trial, however, demonstrated that treating high blood pressure in the very elderly reduced the incidence of total mortality (20).

Others classic risk factors for all-cause and coronary heart disease (CHD) mortality in the oldest-old are important in these subjects. Studies have reported association between diabetes (21), and low physical activity (22) with both mortality from CHD and all-cause mortality, and have suggested that all-cause mortality is lower in individuals with very low BMI. For both total mortality and mortality from CHD, substantial negative associations persisted suggesting that exercise was more than a marker for less morbidity at baseline (23-26) and diabetes remains important at the oldest-old ages, and may be particularly hazardous in a population who is experiencing a general increase in frailty (27). Hypercholesterolemia, particularly high concentrations of LDL-cholesterol, is generally accepted as a major risk factors for cardiovascular disease and mortality in subjects until the age of 70 years (28). The importance of lipid abnormalities in the very elderly has been debated. It was observed that the relationship between low levels of total cholesterol and mortality increases with age and that, in contrast, levels of cholesterol below the critical limit of 160mg/dL not represent an additional factor of protection, but frailty, and predictor of all causes of mortality. (61)

The power of classic risk factors to accurately predict risk of cardiovascular disease seems to diminish with advancing age (29, 30). Observational studies in the oldest individuals (≥ 85 years) have shown that some of these risk factors become nebulous, or even act in the reverse direction, at this age (31-35). Results of several studies have suggested that the determination of apolipoprotein B (apoB), the intermediate-density lipoprotein, lipoprotein (a) (28, 36) and apolipoprotein AI (Apo AI) (HDL) (37-39) could improve the prediction of the risk of coronary artery disease.

Moreover, hypertension, depression, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease are examples of diseases that are more likely to develop in individuals with sleep disorders (40), which are frequent in the elderly (41).

In Brazil, life expectancy has steadily increased in the last decades, and is nowadays reaching the length observed in developed countries. In our State, the current life expectancy is 75 years of age. Veranópolis, a city with inhabitants predominantly of Italian origin, is among the cities with higher life expectancy. A cohort of all inhabitants of Veranópolis with 80 or more years of age was launched in 1994 to investigate risk factors for cardiovascular events. The first follow-up evaluation was done in 1999 (42). In this report, we present the association between several risk factors for cardiovascular disease and the incidence of total mortality and mortality by cardiovascular causes after a mean follow-up of 8.7 ± 3.8 years.

Methods

Design: a prospectively planned cohort study.

Study population

Individuals with 80 or more years of age living in the city of Veranópolis, in the year of 1994. The population at the time of baseline evaluation was of 18.122 inhabitants, and 213 had 80 years or more according to the population census done by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). The population of Veranópolis has been stable and the rate of migration, particularly among the elderly, is almost nil.

Ascertainment of baseline characteristics

All very elderly individuals were invited to be submitted to an extensive evaluation in the clinic of the study. Waist circumference was measured above the iliac crest and below the lowest rib margin at minimum respiration. Hip circumference was measured at the widest point over the buttocks. Weight was measured with subjects minimally clothed without shoes, using digital scales and recorded to the nearest 100 g. Height was measured in a standing position, without shoes, using tape meter, while the shoulders were in a normal position. BMI was calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared. Blood pressure was measured with a mercury blood pressure sphygmomanometer (Erka, Germany) with a cuff appropriate for arm circumference, with the individuals sitting for at least 5min before starting the measurements. Two measures were taken, keeping up intervals of approximately 30 min between. The emergence of the sounds was used to identify the systolic blood pressure and the disappearance (phase V Korotkof) to identify the diastolic blood pressure. The Osler's maneuver was employed to exclude pseudo hypertension.

Hypertension was defined by systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg. The characterization as hypertensive of individuals with normal blood pressure but using blood pressure-lowering drugs almost did not change the proportion of individuals with hypertension by blood pressure levels, since the majority had high blood pressure even under drug treatment. Systolic hypertension was defined by SBP ≥ 160 mmHg.

Diabetes was characterized by a prior medical diagnosis, use of specific medications for the treatment of diabetes or blood glucose levels of blood glucose > 126 mg/dL.

The following blood tests were performed in biochemical analysis: glucose, uric acid, total cholesterol, HDL-c, LDL-c, Lp (a) and triglycerides. Blood samples were collected from subjects after an overnight fasting (12 h or more). Total cholesterol, HDL-c, TG, and glucose were determined by enzymatic colorimetric methods using commercial kits and LDL-c was calculated according to the Friedewald equation for values of triglycerides below 400mg/dl (samples with triglyceride values greater than 400mg/dl were excluded) (5, 12).

The variables of cardiovascular risk evaluated related to lifestyle were physical activity, alcohol intake and smoking. Physical activity was measured by calculating the energy expenditure in kilocalories per week (kcal / week) spent in the execution of various activities, using the code of intensity of Taylor et al. or McArdle et al. as an index of specific energy expenditure in kcal / min for different physical activities (43-45).

Usual intake of alcohol was assessed by the amount of alcohol ingested per week and was determined through the quantity-frequency method, based on the kind of beverage consumed, in grams per week, using standard measures of wine, beer and distilled. In calculating the amount of ethanol consumed (in g/week), it was assumed that 140mL of wine contain 15,4g of ethanol, 350mL of beer contain 14g of ethanol and 35mL of liquor contain 15,75g of ethanol. Individuals were stratified into three categories: non-drinkers, moderate drinkers (men \leq 210g/week and women \leq 105g/week) and heavy drinkers (men > 210g/week and women > 105g/week) (42,

46, 47). Individuals were classified as current smokers if they smoked at least one cigarette/day currently or stopped smoking by less than two years.

Ascertainment of incident outcomes

The vital status of all participants was ascertained in home visits conducted between 2006 and 2009. The exact day of death was recorded. The cause of death was identified in death certificates. When the death certificates were doubtful, the cause of death was confirmed or specified through interviews with close family members, interviews of family physicians, specialists and by checking hospital records just before the death. All information were gathered and evaluated by a family physician and by a gerontologist participating in the study. The causes of death were classified into four groups in accordance with the WHO ICD-10: deaths by circulatory causes, malignancy, infections, trauma and others causes. The deaths by cardiovascular causes included ICD-10 classified in the I-00 to I-99 codes.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the statistical program SPSS version 16.0. Comparison of total and cardiovascular mortality by quartiles of continuous variables or categorical variables was done by the χ^2 test and tested for linear trend when appropriate. The association between the incidence of all cause and cardiovascular mortality by baseline selected risk factors was analyzed by means of Cox proportional hazards regression models, including time to event and adjusting for age (model 1) and by a full set of potential risk factors (model 2). Deaths by other

causes were censored in the models with cardiovascular deaths as outcome. Hazard ratios and their corresponding 95% confidence intervals were calculated. Models were run for the whole sample and excluding participants who reported cardiovascular disease in the baseline or cancer at baseline and during the follow-up.

Ethical aspects

At the time of the baseline data collection the protocol was approved by the Ethics Committee of the São Lucas Hospital – Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul. The follow-up study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Rio Grande do Sul. The participants or their relatives signed an informed consent to participate.

Results

There were 213 individuals with at least 80 years of age living in Veranópolis in 1996. In the total, 193 (91%) were evaluated in the baseline. The vital status and cause of death could be ascertained in 187 individuals (96.9%) of the original cohort between 2006 and 2009. The baseline characteristics of the participants are shown in **table 1**. There was a higher prevalence of women, the average BMI was within overweight limits and a large proportion had hypertension. Just a few were current smokers and had diabetes, but the amount of alcohol consumption and the hours of sleeping were impressive.

The relationship between the distribution of several characteristics evaluated at baseline, divided into quartiles or categories, and all cause and cardiovascular mortality is shown in **table 2**. In relation to total mortality, there was significant and

linear association with age, a significant inverse association with diastolic blood pressure and a significant and inverse association with the levels of ApoA-I. Furthermore, there was a trend for an inverse association between the number of hours of sleep and BMI and a trend for a direct association with diabetes mellitus. The hazard ratios for cardiovascular mortality by quartiles or categories of risk factors (table 2) were similar to all cause mortality but most lost statistical significance. Total sleep persisted inversely associated with the risk of cardiovascular death, diastolic blood pressure showed a trend for an inverse relationship and LDL-cholesterol showed a trend for a non-linear relationship.

Risks of cardiovascular death by selected cardiovascular risk factors, adjusting for age and for a full set of cardiovascular risk factors, are presented in **table 3**. There was an inverse association of risk for cardiovascular death with total hours of sleep both in the model adjusted for age and the model adjusting for the full set of risk factors. The diagnosis of hypertension at baseline showed a strong and independent protective association with the risk of cardiovascular death. Blood glucose levels were associated only in the model adjusted for age. Systolic hypertension (systolic blood pressure ≥ 160 mmHg, independently of diastolic blood pressure values) was not associated with the risk of cardiovascular death after adjustment for the full set of confounders (HR 1.07, 95% CI 0.52 – 2.22, P=0.847). Excluding participants with evidence of cardiovascular disease at baseline did not change substantially the estimates, but only total hours of sleep remained significantly associated (HR 0.82, 95% CI 0,68 – 0.98, P=0.034) and hypertension lost its formal significance (HR 0.27, 95% CI 0,03 – 2.26, P=0.225). Excluding participants with a previous diagnosis of cancer and those who developed cancer during the follow-up did not change the estimates at all.

In Cox regression models with mortality by any cause as outcome (**table 4**), ApoA-I and hypertension were inversely and independently associated with the outcome. Systolic hypertension was not associated with risk for all cause mortality after adjustment for confounding (HR 0.99, 95% CI 0.64 – 1.54, P=0.970).

Discussion

In this cohort study of very elderly individuals, with very few losses and with a long follow-up, it was possible to identify risk and protective factors for all cause and cardiovascular mortality. Hypertension emerged as an independent protective factor both for total and cardiovascular mortality. Hours of sleep were inversely associated with the risk of cardiovascular and total deaths, while Apo-A-I was inversely associated with the risk of death by any cause.

Our findings are in accordance with the results of most cohort studies that identified an inverse relationship between blood pressure and risk of death by cardiovascular cause or any cause in people with 80 years of age and older (8, 11-18, 22, 33, 34, 48). In a cohort to investigate the association between blood pressure and mortality in people aged 85 and older, with 601 participants and 9 years of follow-up, after adjusting for age, sex, functional status, and coexisting diseases (earlier-diagnosed myocardial infarction, congestive heart failure, dementia, cancer, stroke or hypertension), low systolic blood pressure (BP) was associated with higher risk of death (33). In a more recent retrospective cohort analysis of patients 80 years of age or older with hypertension, of whom 84.5% were receiving antihypertensive medication, reported a shorter survival for those with systolic blood pressure levels below 140 mm Hg, even after adjustment for known predictors of death (32). Diastolic blood pressure had an U-shape association with the risk of cardiovascular

death in our study. The diagnosis of hypertension was protective against the risk of total mortality and had the same trend in regard to cardiovascular mortality. These trends were not substantially modified with the exclusion of participants with cardiovascular disease in the baseline evaluation and of individuals with cancer or who developed cancer during the follow-up.

The evidences from epidemiological studies might be explained by a physiopathological background. With increasing age, there are generalized structural and functional changes in arterial circulation that contribute to alterations in regional blood flow and progression of atherogenesis and may lead to microvascular abnormalities (49). High BP may be necessary to guarantee adequate cardiac and cerebral perfusion.

The findings of cohort studies were confirmed in some but not all clinical trials. Two large clinical trials showed that the benefit of treatment of high SBP in regard to all cause mortality was lost in very old (≥ 80 years) subjects and that mortality was actually higher in the treatment group (50-52). On the other side, antihypertensive treatment was able to prevent cardiovascular complications, such as stroke, and cardiac events (52).

A meta-analysis restricted to few very elderly participants of clinical trials suggested that the benefit — a 36% reduction in the risk of stroke — might be offset by possible adverse effects, given a nearly significant increase, by 14%, in the risk of death from any cause ($P = 0.05$) (20).

Preliminary results from the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) suggest that excess all-cause mortality in the active treatment group may have outweighed the benefit from reduction in stroke events (20). The final results,

however, were impressive, and showed that a reduction of 15 mmHg in systolic blood pressure in participants treated with perindopril and indapamide in comparison with the control group was associated with a significant reduction in fatal stroke (6.5 versus 10.7 percent) and an almost significant reduction in all strokes (12.4 versus 17.7 percent, $P < 0.06$). Death from all causes was reduced from 59.6 percent in the placebo group to 47.2 percent in the active treatment group (53).

The conflicting results of the cohort studies and of some clinical trials with the results of the HYVET trial are hard but not impossible to explain. Blood pressure is a risk for cardiovascular events both when it is very low and very high. In the HYVET trial were enrolled participants with at least 160 mmHg (mean 173/91 mmHg) and the goal was to reach systolic blood pressure lower than 150 mmHg. In our cohort, the risks of individuals with very low blood pressure probably overcome the risks of high blood pressure, explaining the protection of blood pressure higher than 140 mmHg or 90 mmHg. With systolic hypertension defined by values ≥ 160 mmHg, independently of diastolic blood pressure, there was no statistically significant association with all cause and cardiovascular mortality.

The classic risk factors for cardiovascular disease, including age, sex, systolic blood pressure, total and high density lipoprotein cholesterol, diabetes mellitus, smoking, and electrocardiogram based left ventricular hypertrophy (29, 54, 55) are included in The Framingham risk score, that was originally validated for people aged up to 75 years, but has nevertheless been much used in older populations, in the absence of an appropriate alternative (56). However, the power of classic risk factors to accurately predict risk of cardiovascular disease seems to diminish with advancing age (29, 30). Observational studies in the oldest people (≥ 85 years) have shown that some of these risk factors become nebulous, or even act in the reverse direction, at

this age (31-35). In the Thompson study, suggests the existence of moderately strong associations between baseline levels of each of apoAI, apoB, and apoB/A and risk of coronary heart disease (57). In our cohort, only the levels of ApoA- I were inversely and independently associated with all cause mortality. In our cohort, only the levels of ApoA- I were inversely and independently associated with all cause mortality.

Hypertension, depression, cardiovascular disease and cerebrovascular disease have been associated with sleep disorders (40), which are frequent in the elderly and in the very elderly. Two recent studies examined the sex-specific associations between sleep duration with all cause mortality and from cardiovascular disease in adults and in elderly individuals (49–78 years). In the study of Ikehara, there was an increased mortality from cardiovascular disease and all causes for both sexes, in short and long sleep duration, with a U-shaped relationship (58). In the study of Eguchi, it was observed that short duration of sleep is associated with incident CVD risk (70.4 ± 9.9 years) (59). In the study of Gangwisch, a cohort study, a U-shaped relationship between sleep duration and mortality was found only when there was stratified analysis for age in elderly subjects (60-86 years), with both short sleep duration and long sleep duration having significantly higher HRs, concluding that the long sleep duration was associated with a consequence of medical conditions and age-related sleep changes (60). In our cohort, the duration of sleep had a significant protective association with all cause and cardiovascular mortality, agreeing in part with the studies mentioned, despite the difference of age with most studies.

Our study has some limitations that deserve mention. Because of the low statistical power, we did include individuals with previous cardiovascular disease in

the baseline evaluation in the main analysis, which may have enhanced the probability that risk factors for such condition became significant. The analysis without such individuals, however, confirmed, in general, the trends observed in the whole sample. The sample size was small and therefore a beta error may have occurred, as in the evaluation of risks associated with smoking habits and diabetes. On the other side, the extensive evaluation of cardiovascular risk factors, including lipids, alcohol consumption, physical activity and others, together with a high rate of follow-up completion, can be recognized as strengths of our investigation.

In conclusion, hypertension, defined by blood pressure equal or higher than 140/90 mmHg, and longer sleeping hours protect against cardiovascular mortality of very elderly individuals. The protection of high blood pressure disappears for systolic blood higher than 160 mmHg. Hypertension and high levels of ApoA-I are protective factors against total mortality in very elderly individuals. The recommendation to employ 140/90 mmHg as a threshold for the diagnosis of hypertension for all patients may be not applicable to very elderly subjects.

References:

1. Suzman RM, Manton KG, Willis DP. Introducing the oldest old. In: Suzman RM, Willis DP, Manton KG, editors. *The Oldest Old*. New York: Oxford University Press Inc; 1992.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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 Dec 14;360(9349):1903-13.
3. Guo Z, Viitanen M, B W. Low blood pressure and five-year mortality in Stockholm cohort of very old: Possible confounding by cognitive impairment and other factors. *Am J Public Health*. 1997;623-8.
4. Hakala SM, Tilvis RS, Strandberg TE. Blood pressure and mortality in an older population. A 5-year follow-up of the Helsinki Ageing Study. *Eur Heart J*. 1997 Jun;18(6):1019-23.
5. Jensen E, Dehlin O, Hagberg B, Samuelsson G, Svensson T, Lidfeldt J. Blood pressure in relation to medical, psychological and social variables in a population of 80-year-olds. Survival during 6 years. *J Intern Med*. 1997 Mar;241(3):205-12.
6. Langer RD, Ganiats TG, Barrett-Connor E. Paradoxical survival of elderly men with high blood pressure. *BMJ*. 1989;298:1356-8.
7. Lindberg O, Tilvis RS, Strandberg TE, Valvanne J, Sairanen S, Ehnholm C, et al. Impacts of components of the metabolic syndrome on health status and survival in an aged population. *Eur J Epidemiol*. 1997 Jun;13(4):429-34.
8. Mattila K, Haavisto M, Rajala S, Heikinheimo R. Blood pressure and five year survival in the very old. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 Mar 26;296(6626):887-9.
9. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Nov 23;360(9346):1623-30.
10. Tilvis RS, Hakala SM, Valvanne J, Erkinjuntti T. Postural hypotension and dizziness in a general aged population: a four-year follow-up of the Helsinki Aging Study. *J Am Geriatr Soc*. 1996 Jul;44(7):809-14.
11. Blazer DG, Landerman LR, Hays JC, Grady TA, Havlik R, Corti MC. Blood pressure and mortality risk in older people: comparison between African Americans and whites. *J Am Geriatr Soc*. 2001 Apr;49(4):375-81.
12. Glynn RJ, Field TS, Rosner B, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Evidence for a positive linear relation between blood pressure and mortality in elderly people. *Lancet*. 1995 Apr 1;345(8953):825-9.
13. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Cushman M, Savage PJ, Levine D, et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med*. 2001 May 14;161(9):1183-92.
14. Lindholm L, Lanke J, B B. U-shaped association between mortality and blood pressure in a thirteen-year prospective study. *Fam Pract*. 1986;3-8.

15. Okumiya K, Matsubayashi K, Wada T, Fujisawa M, Osaki Y, Doi Y, et al. A U-shaped association between home systolic blood pressure and four-year mortality in community-dwelling older men. *J Am Geriatr Soc.* 1999 Dec;47(12):1415-21.
16. Port S, Garfinkel A, Boyle N. There is a non-linear relationship between mortality and blood pressure. *Eur Heart J.* 2000 Oct;21(20):1635-8.
17. Siegel D, Kuller L, Lazarus NB. 1987. *Am J Epidemiol.* Predictors of cardiovascular events and mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program pilot project:385-99.
18. Taylor JO, Cornoni-Huntley J, Curb JD, Manton KG, Ostfeld AM, Scherr P, et al. Blood pressure and mortality risk in the elderly. *Am J Epidemiol.* 1991 Sep 1;134(5):489-501.
19. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke.* 2004 Apr;35(4):1024.
20. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet.* 1999 Mar 6;353(9155):793-6.
21. Thomsen KK, Larsen S, M S. Do CHD risk factors still count in the aged? A follow-up survey of the 1914 population in Glostrup. *Am J Geriatr Cardiol.* 1995;4:20-35.
22. Langer RD, Klauber MR, Criqui MH, EL B-C. Exercise and survival in the very old. *Am J Geriatr Cardiol.* 1994:24-34.
23. Abbott RD, Levy D, WB K. Cardiovascular risk factors and graded tread-mill exercise endurance in healthy adult: The Framingham Offspring Study. *Am J Cardiol* 1989. 1989:342-6.
24. Holme I, Helgeland A, Hjermann I, Leren P, Lund-Larsen PG. Physical activity at work and at leisure in relation to coronary risk factors and social class. A 4-year mortality follow-up. The Oslo study. *Acta Med Scand.* 1981;209(4):277-83.
25. Sedgwick AW, Thomas DW, Davies M, Baghurst K, Rouse I. Cross-sectional and longitudinal relationships between physical fitness and risk factors for coronary heart disease in men and women: "the Adelaide 1000". *J Clin Epidemiol.* 1989;42(3):189-200.
26. Young DR, Haskell WL, Jatulis DE, Fortmann SP. Associations between changes in physical activity and risk factors for coronary heart disease in a community-based sample of men and women: the Stanford Five-City Project. *Am J Epidemiol.* 1993 Aug 15;138(4):205-16.
27. Fraser GE, Shavlik DJ. Risk factors for all-cause and coronary heart disease mortality in the oldest-old. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med.* 1997 Oct 27;157(19):2249-58.
28. Wood D. European and American recommendations for coronary heart disease prevention. *Eur Heart J.* 1998 Feb;19 Suppl A:A12-9.
29. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol.* 2002 Mar-Apr;11(2):101-7.
30. Kannel WB, D'Agostino RB. The Importance of Cardiovascular Risk Factors in the Elderly. *Am J Geriatr Cardiol.* 1995 Mar;4(2):10-23.

31. Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ*. 1998 Jun 13;316(7147):1780-4.
32. Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME, Silliman RA, Borzecki AM. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Mar;55(3):383-8.
33. Rastas S, Pirttila T, Viramo P, Verkkoniemi A, Halonen P, Juva K, et al. Association between blood pressure and survival over 9 years in a general population aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Jun;54(6):912-8.
34. van Bemmel T, Gussekloo J, Westendorp RG, Blauw GJ. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertens*. 2006 Feb;24(2):287-92.
35. Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet*. 1997 Oct 18;350(9085):1119-23.
36. Gotto AMJ, Assmann G, Carmena R. *The ILIB lipid handbook for clinical practice: blood lipids and coronary heart disease*. 2nd ed. New York: International Lipid Information Bureau; 2000.
37. Francis MC, Frohlich JJ. Coronary artery disease in patients at low risk--apolipoprotein AI as an independent risk factor. *Atherosclerosis*. 2001 Mar;155(1):165-70.
38. Garfagnini A, Devoto G, Rosselli P, Boggiano P, Venturini M. Relationship between HDL-cholesterol and apolipoprotein A1 and the severity of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1995 Apr;16(4):465-70.
39. O'Brien T, Nguyen TT, Hallaway BJ, Hodge D, Bailey K, Holmes D, et al. The role of lipoprotein A-I and lipoprotein A-I/A-II in predicting coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995 Feb;15(2):228-31.
40. Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA, Ancoli-Israel S, Buysse DJ, Kryger MH, et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009 May;57(5):761-89.
41. Empana JP, Dauvilliers Y, Dartigues JF, Ritchie K, Gariépy J, Jouven X, et al. Excessive daytime sleepiness is an independent risk indicator for cardiovascular mortality in community-dwelling elderly: the three city study. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1219-24.
42. Marafon LP, Cruz IBMd, Schwanke CHA, Moriguchi EH. Preditores cardiovasculares da mortalidade em idosos longevos. *Cadernos de Saúde Pública*. 2003;19:799-807.
43. Dipietro L, Caspersen CJ, Ostfeld AM, Nadel ER. A survey for assessing physical activity among older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 1993 May;25(5):628-42.
44. McArdle W, Katch F, Katch V. *Exercise Physiology. Energy, Nutrition and Human Performance*. 1981.
45. Taylor HL, Jacobs DR, Jr., Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis*. 1978;31(12):741-55.

46. Fuchs FD, Chambless LE, Folsom AR, Eigenbrodt ML, Duncan BB, Gilbert A, et al. Association between alcoholic beverage consumption and incidence of coronary heart disease in whites and blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2004 Sep 1;160(5):466-74.
47. Steffens AA, Moreira LB, Fuchs SC, Wiehe M, Gus M, Fuchs FD. Incidence of hypertension by alcohol consumption: is it modified by race? *J Hypertens*. 2006 Aug;24(8):1489-92.
48. Satish S, Freeman DH, Jr., Ray L, Goodwin JS. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2001 Apr;49(4):367-74.
49. Blacher J, Safar M. Specific aspects of high blood pressure in the elderly. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2002 Sep;3 Suppl 1:S10-5.
50. Amery A, Birkenhager W, Brixko R, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Efficacy of antihypertensive drug treatment according to age, sex, blood pressure, and previous cardiovascular disease in patients over the age of 60. *Lancet*. 1986 Sep 13;2(8507):589-92.
51. Goodwin JS. Embracing complexity: A consideration of hypertension in the very old. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 Jul;58(7):653-8.
52. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, et al. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med*. 1998 Aug 10-24;158(15):1681-91.
53. 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. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1887-98.
54. Kagan A, Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N. The Framingham study: a prospective study of coronary heart disease. *Fed Proc*. 1962 Jul-Aug;21(4)Pt 2:52-7.
55. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961 Jul;55:33-50.
56. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991 Jan;83(1):356-62.
57. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2006 May;259(5):481-92.
58. Ikehara S, Iso H, Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep*. 2009 Mar 1;32(3):295-301.
59. Eguchi K, Pickering TG, Schwartz JE, Hoshida S, Ishikawa J, Ishikawa S, et al. Short sleep duration as an independent predictor of cardiovascular events in Japanese patients with hypertension. *Arch Intern Med*. 2008 Nov 10;168(20):2225-31.

60. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Opler MG, et al. Sleep duration associated with mortality in elderly, but not middle-aged, adults in a large US sample. *Sleep*. 2008 Aug 1;31(8):1087-96.

Table 1: Selected baseline characteristics of the individuals (*n* and % or mean \pm S.D.) N = 187.

	N (%)
Woman	119 (63.6)
Current Smokers	12 (6.7)
Age (years)	83.6 \pm 3.3
Body Mass Index (Kg/m ²)	26.7 \pm 4.7
Waist Hip Ratio	0.89 \pm 0.07
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	90.5 \pm 12.8
Systolic Blood Pressure (mmHg)	168.1 \pm 25.1
Hypertension (BP \geq 140/90 mmHg)	174 (93)
Pulse Pressure (mmHg)	77.5 \pm 21.4
ApoA – I (mg/dL)	165.4 \pm 33.7
ApoB -100 (mg/dL)	87.5 \pm 21.0
Total Cholesterol (mg/dL)	211.6 \pm 47.4
LDL (mg/dL)	139.1 \pm 42.5
HDL (mg/dL)	45.5 \pm 12.6
Triglycerides (mg/dL)	137.2 \pm 65.6
Blood glucose (mg/dL)	96.4 \pm 27.3
Diabetes mellitus ^a	32 (17.6)
Physical Activity (Kcal/week)	5538.2 \pm 4718.4
Total Sleep (hours)	12.6 \pm 3.1
Alcohol consumption (g/week)	208.3 \pm 183.7
Years of schooling	2.3 \pm 2.6

a: Based on a diagnosis made by a physician, or blood glucose level \geq 126 or use of medication for diabetes

Table 2: Total mortality and cardiovascular mortality by distribution of baseline characteristics.

Characteristics	Deaths any cause			Cardiovascular deaths		
	N (%)	P value	P for linear trend	N (%)	P value	P for linear trend
Age (years)^a		.021	.002		.185	.173
1 (80-81)	28 (60.9)			9 (19.6)		
2 (81-83)	34 (72.3)			14 (29.8)		
3 (83-85)	38 (80.9)			19 (40.4)		
4 (86-94)	41 (87.2)			14 (29.8)		
Sex		.095			.904	
Women (N:119)	85 (71.4)			36 (30.3)		
Men (N:68)	56 (82.4)			20 (29.4)		
Years of Schooling^b		.162	.911		.606	.498
0 (N: 49)	37 (75.5)			13 (26.5)		
1 – 3 (N: 92)	79 (85.9)			32 (34.8)		
> 4 (N: 25)	18 (72.0)			8 (32.0)		
Smoking		.173			.815	
No (N: 166)	123 (74.1)			50 (30.1)		
Yes (N:12)	11 (91.7)			4 (33.3)		
Alcohol (g/week)^c		.750	.981		.323	.247
Abstemious (N:93)	69 (74,2)			23 (35,4)		
Moderate drinkers (N:44)	35 (79,5)			17 (50,0)		
Heavy drinkers (N:49)	36 (73,5)			16 (45,7)		
Physical Activity (kcal/week)^a		.193	.140		.447	.332
≤ 2357	33 (76.7)			10 (23.3)		
2358 – 4452	34 (77.3)			12 (27.3)		
4453 – 7329	35 (79.5)			17 (38.6)		
> 7330	27 (61.4)			13 (29.5)		
Total Sleep (hours)^a		.063	.037		.084	.012
1 (8-11)	34 (79.1)			16 (37.2)		
2 (11-12)	34 (79.1)			14 (32.6)		
3 (12-14)	34 (79.1)			11 (25.6)		
4 (14-23)	25 (73.8)			6 (14)		
Diastolic Blood Pressure (mmHg)^a		.044	.055		.259	.076
≤ 81.66	41 (89.1)			19 (41.3)		
81.67 – 90.60	35 (74.5)			13 (27.7)		
90.61 – 99.00	30 (63.8)			13 (27.7)		
> 99.01	35 (74.5)			11 (23.4)		
Systolic Blood Pressure (mmHg)^a		.373	.314		1.000	.949
≤ 150.66	39 (84.8)			14 (30.4)		
150.67 – 166.25	33 (70.2)			14 (29.8)		
166.26 – 187.33	34 (72.3)			14 (29.8)		
> 187.34	35 (74.5)			14 (29.8)		

Pulse pressure (mmHg) ^a		.515	.515		.950	.612
≤ 64.00	37 (80.4)			13 (28.3)		
64.01 – 78.00	32 (68.1)			13 (27.7)		
78.01 – 91.67	37 (78.7)			15 (31.9)		
> 91.68	35 (74.5)			15 (31.9)		
Body Mass Index (Kg/m²)^a		.080	.012		.148	.357
≤ 22.90	40 (87.0)			15 (32.6)		
22.91 – 25.80	36 (76.6)			13 (27.7)		
25.81 – 30.00	35 (74.5)			19 (40.4)		
> 30.01	30 (63.8)			9 (19.1)		
Waist Hip ratio ^a		.473	.940		.715	.764
≤ 0.84	37 (80.4)			16 (34.8)		
0.85 – 0.90	31 (67.4)			12 (26.1)		
0.91 – 0.95	35 (74.5)			12 (25.5)		
> 0.96	37 (78.7)			15 (31.9)		
ApoA – I (mg/dL) ^a		.004	.001		.268	.220
≤ 140.0	43 (93.5)			17 (37.0)		
141.0 – 160.0	33 (71.7)			12 (26.1)		
161.0 – 190.0	35 (74.5)			17 (36.2)		
> 191.0	29 (61.7)			10 (21.3)		
ApoB – 100 (mg/dL) ^a		.541	.205		.175	.351
≤ 71.00	39 (83.0)			17 (36.2)		
72.0 – 87.0	34 (73.9)			16 (34.8)		
88.0 – 100.0	33 (71.7)			8 (17.4)		
> 101.0	33 (71.7)			15 (32.6)		
Glucose (mg/dL) ^a		.569	.482		.781	.623
≤ 82	38 (82.6)			15 (32.6)		
83 - 91	33 (70.2)			13 (27.7)		
92 – 102	35 (74.5)			16 (34.0)		
> 103	35 (74.5)			12 (25.5)		
Diabetes mellitus		.077			.521	
Yes (N:150)	109 (72,7)			43 (28.7)		
No (N: 32)	28 (87,5)			11 (34.4)		
Total Cholesterol (mg/dL) ^a		.676	.609		.374	.612
≤ 174.08	38 (80.9)			18 (38.3)		
174.09 – 209.87	33 (70.2)			11 (23.4)		
209.88 – 239.00	36 (76.6)			12 (25.5)		
> 239,01	34 (73.9)			15 (32.6)		
LDL (mg/dL) ^a		.114	.407		.092	.559
≤ 108,85	40 (87.0)			19 (41.3)		
108.86 – 132.67	30 (65.2)			10 (21.7)		
132.68 – 166.98	35 (76.1)			10 (21.7)		
> 166.99	34 (75.6)			16 (35.6)		
HDL (mg/dL) ^a		.114	.109		.941	.660
≤ 36.22	40 (87.0)			14 (30.4)		
36.23 – 43.29	35 (76.1)			15 (32.6)		

43.30 – 51.82	30 (65.2)		14 (30.4)		
> 51.83	34 (75.6)		12 (26.7)		
Triglycerides (mg/dL) ^a		.750	.850	.857	.549
≤ 95.41	37 (78.7)		15 (42.9)		
95.42 – 124.94	34 (73.9)		15 (46.9)		
124.95 – 153.59	33 (70.2)		12 (37.5)		
> 153.60	36 (78.3)		13 (38.2)		

a: Quartiles (in some analyses the participants don't sum 187 due to missing variables)

b: Arbitrarily defined in face of the low formal education

c: Moderate drinkers: intake of < 210 g/week for men and < 105g/week for women; heavy drinkers :intake ≥ 210 g/week for men and ≥ 105 g/week for women.

Table 3: Hazard ratio for incident cardiovascular deaths by the presence of selected cardiovascular risk factors

	Cardiovascular Deaths			
	Hazard ratio (95% CI) ^a	P value	Hazard ratio (95% CI) ^b	P value
Age (years)	.99 (0.92 – 1.08)	.897	.996 (0.91 – 1.01)	.938
Sex (M)	1.04 (0.59 – 1.84)	.886	1.18 (0.56 – 2.24)	.752
Total sleep (hours)	.86 (0.77 – 0.97)	.012	.83 (0.73 – 0.95)	.007
Current Smokers	.94 (0.34 – 2.70)	.938	.74 (0.19 – 2.91)	.672
Body mass index (Kg/m ²)	.96 (.91 – 1.02)	.203	.96 (0.89 – 1.04)	.910
LDL – Cholesterol (mg/dL)	.99 (0.99 – 1.00)	.641	1.00 (0.992 – 1.009)	.910
HDL – Cholesterol (mg/dL)	.99 (0.97 – 1.07)	.581	1.01 (0.97 – 1.05)	.501
ApoA – I (mg/dL)	.99 (0.98 – 1.00)	.132	.99 (0.98 – 1.01)	.189
Glucose (mg/dL)	1.009 (1.001 – 1.018)	.034	.99 (0.98 – 1.02)	.818
Diabetes mellitus	1.43 (0.73 – 2.80)	.294	1.14 (0.44 – 2.95)	.781
Hypertension (mmHg)	.31 (0.13 – 0.73)	.008	.21 (0.70 – 0.64)	.006

a: Adjusted for age

b: Adjusted for the full set of variables in the table

Table 4: Hazard ratio for total mortality by the presence of selected cardiovascular risk factors

Deaths any cause

	Hazard ratio (95% IC) ^a	P value	Hazard ratio (95% IC) ^b	P value
Age (years)	1.02 (0.97 – 1.07)	.504	1.02 (.96 – 1.08)	.489
Sex (M)	1.33 (0.94 – 1.88)	.111	1.33 (0.88 – 2.02)	.169
Total sleep (hours)	.95 (0.90 – 1.01)	.115	.95 (0.89 – 1.02)	.128
Current Smokers	1.12 (0.60 – 2.07)	.732	.88 (0.41 – 1.89)	.745
Body mass index (Kg/m ²)	.97 (0.94 – 1.10)	.154	.97 (0.93 – 1.02)	.224
LDL – Cholesterol (mg/dL)	.998 (0.994 – .003)	.460	1.001 (0.996 – 1.006)	.630
HDL – Cholesterol (mg/dL)	.99 (0.98 – 1.00)	.220	1.009 (0.99 – 1.03)	.477
ApoA – I (mg/dL)	.99 (0.988 – 0.998)	.007	.99 (0.98 – 1.00)	.041
Glucose (mg/dL)	1.01 (1.000 – 1.002)	.069	1.002 (0.991 – 1.012)	.782
Diabetes mellitus	1.38 (0.90 – 2.09)	.135	1.33 (0.73 – 2.40)	.251
Hypertension (mmHg)	.40 (0.22 – 0.73)	.003	.25 (0.12 – 0.51)	<.001

a: Adjusted for age

b: Adjusted for the full set of variables in the table

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

5. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

Os fatores de risco para mortalidade total e cardiovascular em
uma coorte de indivíduos longevos no Sul do Brasil

RESUMO

Introdução: O aumento da expectativa de vida nas últimas décadas requer a identificação dos fatores de risco modificáveis para o surgimento de doenças cardiovasculares em indivíduos longevos.

Objetivo: Identificar os fatores de risco para a mortalidade total e cardiovascular em indivíduos longevos.

Métodos: Estudo de coorte com indivíduos ≥ 80 anos. Foram avaliadas a pressão arterial, hipertensão arterial (PA $\geq 140/90$ mmHg), perfil lipídico, glicemia, diabetes, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, duração do sono e atividade física.

Resultados: O estado de saúde e as causas de morte foram verificados em 187 indivíduos (96,9%) da coorte original após seguimento de $8,7 \pm 3,8$ anos. A idade média foi de $83,6 \pm 3,3$ anos. A hipertensão foi inversamente e independentemente associada com o risco de morte cardiovascular (HR 0,21, IC 95% 0,70 - 0,64, P = 0,006) e de mortalidade total (HR 0,25, IC 95% 0,12 - 0,51, P <0,001). A duração do sono (HR 0,83, IC 95% 0,73 - 0,95, P = 0,007) foi inversamente associada com o risco de morte cardiovascular, enquanto a Apo-I foi inversamente associada com o risco de mortalidade total (HR 0,99, IC 95% 0,98 - 1,00, P = 0,041). A pressão arterial sistólica superior a 160 mmHg não foi associada com o risco de mortalidade total e cardiovascular.

Conclusão: A hipertensão e o sono prolongado protegem contra a mortalidade cardiovascular. A proteção da pressão arterial elevada não se modifica quando a pressão arterial sistólica é superior a 160 mmHg. A hipertensão arterial e os níveis elevados de ApoA-I são fatores protetores para a mortalidade total em longevos.

Palavras-chave: longevos, mortalidade total, mortalidade cardiovascular, fatores de risco cardiovascular, pressão arterial, hipertensão arterial, lipídios, duração do sono.

Introdução

O aumento da esperança de vida nas últimas décadas aumentou a proporção de indivíduos longevos em todo o mundo. Muito freqüentemente os idosos necessitam de assistência médica e cuidados especiais para problemas típicos desta faixa etária (1). Comparado com idosos jovens, os idosos longevos saudáveis estão em maior risco de apresentar um primeiro evento cardiovascular, e aqueles que já tiveram um evento estão em risco ainda maior de ter um segundo evento. Portanto, a identificação de fatores de risco modificáveis para a ocorrência de desfechos cardiovasculares em idosos longevos é importante.

A associação entre a pressão arterial (PA) e a morbidade e mortalidade total e cardiovascular foi fortemente estabelecida na meta-análise com mais um milhão de indivíduos com mais de 50mil mortes por doenças cardiovasculares (2). Neste estudo, a associação dos níveis de pressão arterial com os eventos cardiovasculares foi sendo achatada com o aumento da idade, e esse efeito se manteve mesmo em indivíduos com mais de 80 anos de idade. A associação positiva entre a pressão arterial sistólica e a diastólica nos idosos longevos, entretanto, tem sido debatida. Existem poucos estudos de coorte em indivíduos longevos. Em alguns estudos, a taxa de mortalidade foi maior em indivíduos com pressões arteriais mais baixas (associação inversa) (3-10), outros autores encontraram uma relação linear positiva (11-13) e outros ainda identificaram uma associação em curva com forma de J ou U (14-18).

Uma recente coorte retrospectiva de pacientes com 80 anos de idade ou mais com hipertensão, dos quais 84,5% estavam recebendo medicação anti-hipertensiva, relatou uma menor sobrevida para aqueles com níveis de pressão arterial sistólica

inferiores a 140 mm Hg, mesmo após ajuste para preditores de mortalidade conhecidos (19). O benefício da redução da pressão arterial nos idosos longevos foi dúbio, e o aumento da mortalidade total em indivíduos tratados foi reportado pela meta-análise de Gueyffier (20). O ensaio clínico HYVET, entretanto, demonstrou que o tratamento da pressão arterial elevada nos idosos longevos reduz a incidência da mortalidade total (20).

Outros fatores de risco clássicos para a mortalidade total e por doença arterial coronariana (DAC) são importantes em idosos longevos. Estudos têm relatado associação entre diabetes (21) e pouca quantidade de atividade física (22) com a mortalidade total e a mortalidade por DAC e sugeriram que a mortalidade total é menor em indivíduos com IMC baixo. Tanto para a mortalidade total como para a mortalidade por DAC, persistiram associações negativas significativas, sugerindo que o exercício foi mais do que um marcador de menor morbidade na linha de base (23-26) e que o diabetes continua a ser importante no idoso longevo e pode ser particularmente perigoso em uma população que está enfrentando um aumento geral na fragilidade (27). A hipercolesterolemia, particularmente altas concentrações de LDL-colesterol, é geralmente aceita como um dos principais fatores de risco para doença cardiovascular e a mortalidade em indivíduos com até a idade de 70 anos (28). A importância das alterações no perfil lipídico em idosos longevos tem sido debatida. Foi observado que a relação entre níveis baixos de colesterol total e a mortalidade aumenta com a idade e que, em contrapartida, os níveis de colesterol abaixo do limite crítico de 160mg/dL não representam um fator de proteção, mas de fragilidade, sendo preditor de todas as causas de mortalidade.

O poder de fatores de risco clássicos de prever com exatidão o risco de doenças cardiovasculares parece diminuir nas idades mais avançadas (29, 30).

Estudos observacionais nos indivíduos mais velhos (≥ 85 anos) têm mostrado que alguns desses fatores de risco tornam-se nebulosos, ou mesmo atuam em sentido inverso, nesta idade (31-35). Os resultados de vários estudos têm sugerido que a determinação da apolipoproteína B (apoB), das lipoproteínas de densidade intermediária, da lipoproteína (a) (28, 36) e da apolipoproteína AI (Apo AI) (HDL) (37-39) poderia melhorar a previsão do risco de doença arterial coronariana. Além disso, a hipertensão arterial, a depressão, a doença cardiovascular e a doença cerebrovascular são exemplos de doenças que são mais propensas a se desenvolver nos indivíduos com distúrbios do sono (40), que são freqüentes nos idosos (41).

No Brasil, a esperança de vida tem aumentado constantemente nas últimas décadas, e hoje está atingindo os valores observados em países desenvolvidos. Em nosso Estado, a expectativa de vida atual é de 75 anos de idade. Veranópolis, cidade com uma população predominantemente de origem italiana, está entre as cidades com maior esperança de vida. Uma coorte de todos os habitantes de Veranópolis, com 80 ou mais anos de idade foi lançada em 1994 para investigar os fatores de risco para eventos cardiovasculares. A primeira avaliação do follow-up foi feito em 1999 (42). Neste artigo, apresentamos a associação entre os vários fatores de risco para as doenças cardiovasculares e incidência de mortalidade total e mortalidade por causas cardiovasculares após uma média de seguimento de $8,7 \pm 3,8$ anos.

Métodos

Desenho: estudo de coorte prospectivo planejado.

População do estudo:

Indivíduos com 80 anos de idade ou mais residentes na cidade de Veranópolis, no ano de 1994. A população, no momento da avaliação inicial era de 18.122 habitantes, sendo 213 indivíduos com 80 anos ou mais de acordo com o censo populacional realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A população de Veranópolis tem sido estável e a taxa de migração, particularmente entre os idosos, é quase nula.

Verificação de características na linha de base

Todos os idosos-idosos foram convidados a submeterem-se a uma extensa avaliação na sede do estudo. A circunferência da cintura foi medida acima da crista ilíaca e abaixo da margem da costela mais inferior no momento de respiração mínima. A circunferência do quadril foi medida no ponto mais largo ao longo das nádegas. O peso foi medido com os participantes minimamente vestidos, sem sapatos, utilizando balança digital e registrado com a aproximação de 100 g. A estatura foi medida em pé, sem sapatos, utilizando fita métrica, quando os ombros estavam em uma posição normal. O IMC foi calculado como peso em kg dividido pela altura em metros ao quadrado. A pressão arterial foi medida com um esfigmomanômetro de mercúrio para pressão arterial (Erka, Alemanha), com manguito adequado para a circunferência do braço, com o indivíduo sentado por pelo menos 5min antes de iniciar as medições. Duas medidas foram tomadas, mantendo-se intervalos de aproximadamente 30 minutos entre elas. O aparecimento dos sons foi utilizado para identificar a pressão arterial sistólica e o desaparecimento

(fase V Korotkof) para identificar a pressão arterial diastólica. A manobra de Osler foi empregada para excluir a pseudo-hipertensão.

A hipertensão foi definida por valores de pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg. A caracterização dos indivíduos com pressão arterial normal como hipertensos, mas utilizando drogas anti-hipertensivas quase não se alterou em relação à proporção de indivíduos com hipertensão por níveis elevados de pressão arterial, uma vez que a maioria teve pressão arterial alta, mesmo sob tratamento medicamentoso. A hipertensão sistólica foi definida pelo PAS ≥ 160 mmHg.

O diabetes foi caracterizado por diagnóstico médico prévio, uso de medicações específicas para o tratamento da diabetes ou níveis de glicemia de glicemia > 126 mg / dL.

Os seguintes testes foram realizados em análises bioquímicas: glicose, ácido úrico, colesterol total, HDL-c, LDL-c, Lp (a) e triglicérides. Foram coletadas amostras de sangue de indivíduos após uma noite jejum (12 h ou mais). O colesterol total, o HDL-c, os TG e a glicemia foram determinados por métodos enzimáticos colorimétricos utilizando kits comerciais e LDL-c foi calculado de acordo com a equação de Friedewald para valores de triglicérides abaixo de 400mg/dl (amostras com triglicérides superiores a 400mg/dl foram excluídas)(5, 12).

As variáveis de risco cardiovascular relacionadas ao estilo de vida avaliadas foram a atividade física, o alcoolismo e o tabagismo. A atividade física foi avaliada pelo cálculo do gasto energético em quilocalorias por semana (kcal/semana) dispensado na execução de várias atividades, utilizando o código de intensidade de

Taylor et al. ou McArdle et al. como um índice específico de gasto energético em kcal / min para diferentes atividades físicas (43-45).

A ingestão habitual de álcool foi avaliada através da quantidade de álcool ingerida por semana e foi determinada através da quantidade e frequência, com base no tipo de bebida consumida, em gramas por semana, com medidas padrão de vinho, cerveja e destilados. Para calcular a quantidade de etanol consumido (em g/semana), presumiu-se que 140 mL de vinho contêm 15,4 g de etanol, 350 ml de cerveja contêm 14g de etanol e 35mL de licor contêm 15,75 g de etanol. Os indivíduos foram estratificados em três categorias: não-bebedores, bebedores moderados (homens \leq 210g/sem e mulheres \leq 105g/sem) e bebedores pesados (homens $>$ 210g/sem e mulheres $>$ 105g/sem) (42, 46, 47).

Os indivíduos foram classificados como fumantes atuais se eles fumavam pelo menos um cigarro por dia atualmente ou pararam de fumar há pelo menos dois anos.

Verificação dos resultados

O estado atual de todos os participantes foi apurado em visitas domiciliares realizadas entre 2006 e 2009. O dia exato da morte foi registrado. A causa da morte foi identificada pelo Atestado de Óbito. Quando as declarações de óbito foram duvidosas a causa da morte foi confirmada ou especificada por meio de entrevistas com familiares próximos, entrevistas com familiares, médicos, especialistas e verificando registros hospitalares pouco antes da morte. Todas as informações coletadas e avaliadas por um médico de família e por um Gerontologista participante do estudo. As causas de morte foram classificadas em quatro grupos, de acordo

com a OMS CID-10: óbitos por causas circulatórias, neoplasias malignas, infecções, trauma e outras causas. As mortes por causas cardiovasculares incluídas estão classificadas no CID-10 nos códigos I-00 a I-99.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o programa estatístico SPSS versão 16,0. A comparação da mortalidade total e da mortalidade cardiovascular por quartis das variáveis contínuas ou variáveis categóricas foi feita pelo teste χ^2 e testada para tendência linear, quando adequado. A associação entre a incidência da mortalidade por todas as causas e da mortalidade cardiovascular com base nos fatores de risco selecionados foram analisados através de modelos de regressão proporcional de Cox incluindo o tempo até o evento, ajustando para idade (modelo 1) e por um conjunto completo de potenciais fatores de risco (modelo 2). As mortes por outras causas foram censurados nos modelos com mortes cardiovasculares como resultado. O Risco relativo e seus respectivos intervalos de confiança de 95% foram calculados. Os modelos foram executados para a amostra total e excluindo os participantes que relataram doença cardiovascular na base ou câncer no início e durante o seguimento.

Aspectos éticos

Na época da coleta de dados o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital São Lucas - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. O estudo de acompanhamento foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da

Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Os participantes ou os seus familiares assinaram um termo de consentimento informado para entrada no estudo.

Resultados

Havia 213 indivíduos com pelo menos 80 anos de idade residentes em Veranópolis, em 1994. No total, 193 (91%) foram avaliadas no estudo. O estado vital e causas de morte puderam ser verificados em 187 indivíduos (96,9%) da coorte original entre 2006 e 2009. As características basais dos participantes são apresentadas na tabela 1. Houve uma maior prevalência de mulheres, o IMC médio ficou dentro dos limites de sobrepeso e uma grande proporção tinha hipertensão. Poucos eram fumantes atuais e poucos tinham diabetes, mas a quantidade de consumo de álcool e as horas de sono foram expressivas.

A relação entre a distribuição das diversas características avaliadas no início do estudo, divididos em quartis ou categorias, e a mortalidade total e cardiovascular é mostrada na tabela 2. Em relação à mortalidade total, houve associação significativa e linear com a idade, associação significativa e inversa com a pressão arterial diastólica e associação inversa e significativa com os níveis de ApoA-I. Além disso, houve uma tendência para associação inversa entre o número de horas de sono e o IMC e uma tendência para associação direta com diabetes mellitus. Os riscos relativos de mortalidade cardiovascular em quartis ou categorias de fatores de risco (Tabela 2) foram similares aos da mortalidade total, mas a maioria perdeu a significância estatística. O número de horas de sono persistiu inversamente associado com o risco de morte cardiovascular, a pressão arterial diastólica mostrou

uma tendência para relação inversa e o LDL-colesterol mostrou uma tendência para relação não-linear.

Os riscos de morte cardiovascular para fatores de risco cardiovascular selecionados, quando ajustados para a idade e para um conjunto de fatores de risco cardiovascular, estão apresentados na tabela 3. Houve uma associação inversa do risco de mortalidade cardiovascular com o número de horas de sono, tanto no modelo ajustado para idade quanto no modelo ajustado para o conjunto de fatores de risco. O diagnóstico de hipertensão no início do estudo mostrou uma forte associação protetora e independente com o risco de morte cardiovascular. Os níveis de glicemia foram associados somente no modelo ajustado para a idade. A hipertensão sistólica (pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg, independentemente dos valores da pressão arterial diastólica), não foi associada com o risco de morte cardiovascular, após ajuste para o conjunto de fatores de confusão (HR 1,07, IC 95% 0,52 - 2,22, P = 0,847). Excluindo os participantes com evidência de doença cardiovascular no início do estudo não se alterou substancialmente os resultados, apenas o número total de horas de sono permaneceu significativamente associado (HR 0,82, IC 95% 0,68 - 0,98, P = 0,034) e a hipertensão perdeu sua significância formal (HR 0,27, IC 95% 0,03 - 2,26, P = 0,225). Excluindo os participantes com um diagnóstico prévio de câncer e aqueles que desenvolveram câncer durante o acompanhamento não houve alterações nos resultados como um todo. A análise da mortalidade total pelo modelo de regressão de Cox mostrou que (tabela 4) a ApoA-I e a hipertensão foram inversamente e independentemente associados. Já a hipertensão sistólica não foi associada a risco de mortalidade total, após ajuste para os fatores de confusão (HR 0,99, IC 95% 0,64 - 1,54, P = 0,970).

Discussão

Neste estudo de coorte de indivíduos longevos, com poucas perdas e com um longo período de seguimento, foi possível identificar fatores de risco e proteção para a mortalidade total e mortalidade cardiovascular. A hipertensão emergiu como um fator protetor independente para a mortalidade total e cardiovascular. As horas de sono foram inversamente associadas com o risco cardiovascular e total de óbitos, enquanto a ApoA-I foi inversamente associada com o risco de mortalidade total.

Nossos achados estão de acordo com os resultados da maioria os estudos que identificaram uma relação inversa entre a pressão arterial e o risco de morte por causa cardiovascular ou qualquer outra causa, em pessoas com 80 anos de idade ou mais (8, 11-18, 22, 33, 34, 48).

Em uma coorte que investigou a associação entre a pressão arterial e a mortalidade em pessoas com idades compreendidas entre os 85 ou mais, com 601 participantes e 9 anos de seguimento, quando ajustados para a idade, sexo, estado funcional, e doenças coexistentes (diagnóstico prévio de infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, demência, câncer, acidente vascular cerebral ou hipertensão), mostrou que baixos níveis de pressão arterial sistólica (PA) foram associados com alto risco de morte (33). Em uma coorte retrospectiva recente, onde foram analisados pacientes com 80 anos de idade ou mais, com hipertensão, dos quais 84,5% estavam recebendo medicação anti-hipertensiva, foi relatada uma menor sobrevida para aqueles com níveis de pressão arterial sistólica inferior a 140 mm Hg, mesmo após ajuste para os preditores de mortalidade conhecidos (32), e a pressão arterial diastólica teve uma associação tipo curva em formato de U com o risco de morte cardiovascular. O diagnóstico de hipertensão foi de proteção contra o

risco de mortalidade total e teve a mesma tendência em relação à mortalidade cardiovascular. Estas tendências não foram substancialmente modificadas com a exclusão dos participantes com doença cardiovascular na avaliação inicial e das pessoas com câncer ou que desenvolveram câncer durante o follow-up. As evidências provenientes de estudos epidemiológicos devem ser explicadas por uma revisão fisiopatológica profunda. Com o aumento da idade, há mudanças estruturais e funcionais generalizadas na circulação arterial que contribuem para alterações no fluxo sanguíneo regional e progressão da aterogênese, podendo levar a anormalidades microvasculares (49). Níveis suficientemente elevados de pressão arterial podem ser necessários para garantir a adequada perfusão cardíaca e cerebral.

As conclusões de estudos de coorte foram confirmadas em alguns, mas não em todos os ensaios clínicos. Dois grandes ensaios clínicos mostraram que o benefício do tratamento da pressão arterial alta em relação a todas as causas de mortalidade foi perdido em longevos (≥ 80 anos) e, nestes indivíduos, a mortalidade foi de fato maior no grupo tratado (50-52). Por outro lado, o tratamento anti-hipertensivo foi capaz de prevenir complicações cardiovasculares, tais como o acidente vascular cerebral e eventos cardíacos (52).

Uma meta-análise restrita a pessoas muito idosas participantes de ensaios clínicos sugeriu que o benefício - uma redução em 36% no risco de acidente vascular cerebral - pode ser compensado por eventuais efeitos negativos, dando um aumento quase significativo, em 14%, no risco de morte por qualquer causa ($P = 0,05$) (20).

Os resultados preliminares do Hypertension Very Elderly Trial (HYVET) sugerem que o excesso de mortalidade por todas as causas do grupo tratado pode

ter superado o benefício da redução do número de acidentes vasculares cerebrais (20). Os resultados finais, no entanto, foram impressionantes, e mostraram que uma redução de 15 mmHg na pressão arterial sistólica em participantes tratados com perindopril e Indapamida em comparação com o grupo controle foi associada com uma redução significativa nos acidentes vasculares cerebrais fatais (6,5 versus 10,7 por cento) e uma redução significativa em quase todos os acidentes vasculares cerebrais (12,4 versus 17,7 por cento, $p < 0,06$). A mortalidade total foi reduzida de 59,6 por cento no grupo placebo para 47,2 por cento no grupo tratado (53).

Os resultados conflitantes dos estudos de coorte e de alguns ensaios clínicos com os resultados do estudo HYVET são difíceis, mas não impossíveis de explicar. A pressão arterial é um risco para os eventos cardiovasculares quando é muito baixa e quando é muito alta. No ensaio clínico HYVET, foram incluídos participantes com pelo menos 160 mmHg (média de 173/91 mmHg) e a meta para a pressão arterial sistólica foi atingir níveis inferiores a 150 mmHg. No nosso estudo, o risco de indivíduos com pressão arterial muito baixa provavelmente supera os riscos daqueles com pressão arterial elevada, explicando a proteção da pressão arterial maior que 140 mmHg ou 90 mmHg. Com a hipertensão sistólica, definida por valores ≥ 160 mmHg, independentemente da pressão arterial diastólica, não houve associação estatisticamente significativa com a mortalidade total e cardiovascular.

Os fatores de risco clássicos para a doença cardiovascular, dentre eles idade, sexo, pressão arterial sistólica, colesterol total e HDL, diabetes mellitus, tabagismo e eletrocardiograma de base com hipertrofia ventricular esquerda (29, 54, 55) estão incluídos no escore de risco de Framingham, que foi inicialmente validado para as pessoas com idade até 75 anos, mas foi muito utilizado em populações idosas, na ausência de uma alternativa adequada (56). No entanto, o poder dos fatores de risco

clássicos em prever com exatidão o risco de doença cardiovascular parece diminuir com a idade avançada (29, 30). Estudos observacionais em pessoas longevas (≥ 85 anos) têm mostrado que alguns destes fatores de risco se tornam nebulosos, ou mesmo atuam em sentido inverso, nesta faixa etária (31-35). Na meta-análise de Thompson, dados de 23 estudos foram analisados, dentre eles 14 incluindo também indivíduos acima de 60 anos, sugerindo que existem associações moderadamente fortes entre os níveis basais de ApoA-I, ApoB e ApoB/ApoA e o risco de doença coronariana (57). Em nossa casuística, apenas os níveis de ApoA-I foram inversamente e independentemente associados com todas as causas de mortalidade.

A hipertensão arterial, a depressão, a doença cardiovascular e a doença vascular cerebral têm sido associadas a distúrbios do sono (40), que são freqüentes nos idosos. Dois estudos recentes examinaram as associações gênero-específicas entre a duração do sono e todas as causas de mortalidade e de doenças cardiovasculares em adultos e idosos (49-78 anos). No estudo de Ikehara, houve um aumento da mortalidade por doença cardiovascular e total para ambos os gêneros, em sono de curta e longa duração, com uma curva em forma de U (58). No estudo de Eguchi, foi observado que a curta duração do sono está associada com o risco cardiovascular incidente e que a combinação do padrão de sono prolongado e de curta duração é mais fortemente preditor de DCV futura, independente dos níveis tensionais ambulatoriais em idosos ($70,4 \pm 9,9$ anos) (59). No estudo de Gangwisch, uma curva em forma de U foi encontrada entre a duração do sono e a mortalidade quando se realizou análise estratificada para a idade em indivíduos idosos (60-86 anos) tanto no sono de curta (RR = 1,27, CI 95% 1,06-1,53) como de longa duração (RR = 1,36, CI 95% 1,15-1,60). O estudo concluiu que o sono de longa duração teve

pouca probabilidade de contribuir para a mortalidade, e foi mais uma consequência das condições médicas relacionadas com a idade e as alterações do sono (60). Em nossa casuística, a duração do sono teve uma associação protetora significativa com a mortalidade total e cardiovascular, apesar da diferença de idade em relação à maioria dos estudos citados.

Nosso estudo tem algumas limitações que merecem ser mencionadas. Devido ao baixo poder estatístico, fizemos indivíduos com doença cardiovascular prévia participarem da avaliação inicial nas principais análises, o que pode ter aumentado a probabilidade de que os fatores de risco para essa condição tenham se tornado significativos. A análise sem esses indivíduos, no entanto, confirmou, em geral, as tendências observadas em toda a amostra. O tamanho da amostra foi pequeno e, portanto, um erro beta pode ter ocorrido, como na avaliação dos riscos associados com tabagismo e diabetes. Por outro lado, a extensa avaliação dos fatores de risco cardiovascular, incluindo os lipídeos, o consumo de álcool, a atividade física e outros, juntamente com uma elevada taxa de conclusão de follow-up, podem ser reconhecidos como pontos fortes da nossa investigação.

Em conclusão, a hipertensão arterial, definida pela pressão arterial igual ou acima de 140/90 mmHg e o sono prolongado tem feito protetor em relação à mortalidade cardiovascular em indivíduos longevos. No entanto, o efeito da pressão arterial elevada não se mantém quando a pressão arterial sistólica é superior a 160 mmHg. A hipertensão arterial e os níveis elevados de ApoA-I são fatores protetores contra a mortalidade total em indivíduos longevos. A recomendação de empregar 140/90 mmHg como um limiar para o diagnóstico da hipertensão para as pessoas em geral pode não ser aplicável nos idosos longevos.

References:

1. Suzman RM, Manton KG, Willis DP. Introducing the oldest old. In: Suzman RM, Willis DP, Manton KG, editors. *The Oldest Old*. New York: Oxford University Press Inc; 1992.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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 Dec 14;360(9349):1903-13.
3. Guo Z, Viitanen M, B W. Low blood pressure and five-year mortality in Stockholm cohort of very old: Possible confounding by cognitive impairment and other factors. *Am J Public Health*. 1997;623–8.
4. Hakala SM, Tilvis RS, Strandberg TE. Blood pressure and mortality in an older population. A 5-year follow-up of the Helsinki Ageing Study. *Eur Heart J*. 1997 Jun;18(6):1019-23.
5. Jensen E, Dehlin O, Hagberg B, Samuelsson G, Svensson T, Lidfeldt J. Blood pressure in relation to medical, psychological and social variables in a population of 80-year-olds. Survival during 6 years. *J Intern Med*. 1997 Mar;241(3):205-12.
6. Langer RD, Ganiats TG, Barrett-Connor E. Paradoxical survival of elderly men with high blood pressure. *BMJ*. 1989;298:1356–8.
7. Lindberg O, Tilvis RS, Strandberg TE, Valvanne J, Sairanen S, Ehnholm C, et al. Impacts of components of the metabolic syndrome on health status and survival in an aged population. *Eur J Epidemiol*. 1997 Jun;13(4):429-34.
8. Mattila K, Haavisto M, Rajala S, Heikinheimo R. Blood pressure and five year survival in the very old. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 Mar 26;296(6626):887-9.
9. Tilvis RS, Hakala SM, Valvanne J, Erkinjuntti T. Postural hypotension and dizziness in a general aged population: a four-year follow-up of the Helsinki Aging Study. *J Am Geriatr Soc*. 1996 Jul;44(7):809-14.
10. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Nov 23;360(9346):1623-30.
11. Blazer DG, Landerman LR, Hays JC, Grady TA, Havlik R, Corti MC. Blood pressure and mortality risk in older people: comparison between African Americans and whites. *J Am Geriatr Soc*. 2001 Apr;49(4):375-81.

12. Glynn RJ, Field TS, Rosner B, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Evidence for a positive linear relation between blood pressure and mortality in elderly people. *Lancet*. 1995 Apr 1;345(8953):825-9.
13. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Cushman M, Savage PJ, Levine D, et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med*. 2001 May 14;161(9):1183-92.
14. Lindholm L, Lanke J, B B. U-shaped association between mortality and blood pressure in a thirteen-year prospective study. *Fam Pract*. 1986:3-8.
15. Okumiya K, Matsubayashi K, Wada T, Fujisawa M, Osaki Y, Doi Y, et al. A U-shaped association between home systolic blood pressure and four-year mortality in community-dwelling older men. *J Am Geriatr Soc*. 1999 Dec;47(12):1415-21.
16. Port S, Garfinkel A, Boyle N. There is a non-linear relationship between mortality and blood pressure. *Eur Heart J*. 2000 Oct;21(20):1635-8.
17. Siegel D, Kuller L, Lazarus NB. 1987. *Am J Epidemiol*. Predictors of cardiovascular events and mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program pilot project:385-99.
18. Taylor JO, Cornoni-Huntley J, Curb JD, Manton KG, Ostfeld AM, Scherr P, et al. Blood pressure and mortality risk in the elderly. *Am J Epidemiol*. 1991 Sep 1;134(5):489-501.
19. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):1024.
20. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet*. 1999 Mar 6;353(9155):793-6.
21. Thomsen KK, Larsen S, M S. Do CHD risk factors still count in the aged? A follow-up survey of the 1914 population in Glostrup. *Am J Geriatr Cardiol*. 1995;4:20-35.
22. Langer RD, Klauber MR, Criqui MH, EL B-C. Exercise and survival in the very old. *Am J Geriatr Cardiol*. 1994:24-34.
23. Abbott RD, Levy D, WB K. Cardiovascular risk factors and graded tread- mill exercise endurance in healthy adult: The Framingham Offspring Study. *Am J Cardiol* 1989. 1989:342-6.

24. Holme I, Helgeland A, Hjermann I, Leren P, Lund-Larsen PG. Physical activity at work and at leisure in relation to coronary risk factors and social class. A 4-year mortality follow-up. The Oslo study. *Acta Med Scand.* 1981;209(4):277-83.
25. Sedgwick AW, Thomas DW, Davies M, Baghurst K, Rouse I. Cross-sectional and longitudinal relationships between physical fitness and risk factors for coronary heart disease in men and women: "the Adelaide 1000". *J Clin Epidemiol.* 1989;42(3):189-200.
26. Young DR, Haskell WL, Jatulis DE, Fortmann SP. Associations between changes in physical activity and risk factors for coronary heart disease in a community-based sample of men and women: the Stanford Five-City Project. *Am J Epidemiol.* 1993 Aug 15;138(4):205-16.
27. Fraser GE, Shavlik DJ. Risk factors for all-cause and coronary heart disease mortality in the oldest-old. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med.* 1997 Oct 27;157(19):2249-58.
28. Wood D. European and American recommendations for coronary heart disease prevention. *Eur Heart J.* 1998 Feb;19 Suppl A:A12-9.
29. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol.* 2002 Mar-Apr;11(2):101-7.
30. Kannel WB, D'Agostino RB. The Importance of Cardiovascular Risk Factors in the Elderly. *Am J Geriatr Cardiol.* 1995 Mar;4(2):10-23.
31. Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ.* 1998 Jun 13;316(7147):1780-4.
32. Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME, Silliman RA, Borzecki AM. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Mar;55(3):383-8.
33. Rastas S, Pirttila T, Viramo P, Verkkoniemi A, Halonen P, Juva K, et al. Association between blood pressure and survival over 9 years in a general population aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2006 Jun;54(6):912-8.
34. van Bommel T, Gussekloo J, Westendorp RG, Blauw GJ. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertens.* 2006 Feb;24(2):287-92.
35. Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet.* 1997 Oct 18;350(9085):1119-23.

36. Gotto AMJ, Assmann G, Carmena R. The ILIB lipid handbook for clinical practice: blood lipids and coronary heart disease. 2nd ed. New York: International Lipid Information Bureau; 2000.
37. Francis MC, Frohlich JJ. Coronary artery disease in patients at low risk--apolipoprotein AI as an independent risk factor. *Atherosclerosis*. 2001 Mar;155(1):165-70.
38. Garfagnini A, Devoto G, Rosselli P, Boggiano P, Venturini M. Relationship between HDL-cholesterol and apolipoprotein A1 and the severity of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1995 Apr;16(4):465-70.
39. O'Brien T, Nguyen TT, Hallaway BJ, Hodge D, Bailey K, Holmes D, et al. The role of lipoprotein A-I and lipoprotein A-I/A-II in predicting coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995 Feb;15(2):228-31.
40. Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA, Ancoli-Israel S, Buysse DJ, Kryger MH, et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009 May;57(5):761-89.
41. Empana JP, Dauvilliers Y, Dartigues JF, Ritchie K, Gariépy J, Jouven X, et al. Excessive daytime sleepiness is an independent risk indicator for cardiovascular mortality in community-dwelling elderly: the three city study. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1219-24.
42. Marafon LP, Cruz IBMd, Schwanke CHA, Moriguchi EH. Preditores cardiovasculares da mortalidade em idosos longevos. *Cadernos de Saúde Pública*. 2003;19:799-807.
43. Dipietro L, Caspersen CJ, Ostfeld AM, Nadel ER. A survey for assessing physical activity among older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 1993 May;25(5):628-42.
44. McArdle W, Katch F, Katch V. *Exercise Physiology. Energy, Nutrition and Human Performance*. 1981.
45. Taylor HL, Jacobs DR, Jr., Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis*. 1978;31(12):741-55.
46. Fuchs FD, Chambless LE, Folsom AR, Eigenbrodt ML, Duncan BB, Gilbert A, et al. Association between alcoholic beverage consumption and incidence of coronary heart disease in whites and blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2004 Sep 1;160(5):466-74.

47. Steffens AA, Moreira LB, Fuchs SC, Wiehe M, Gus M, Fuchs FD. Incidence of hypertension by alcohol consumption: is it modified by race? *J Hypertens*. 2006 Aug;24(8):1489-92.
48. Satish S, Freeman DH, Jr., Ray L, Goodwin JS. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2001 Apr;49(4):367-74.
49. Blacher J, Safar M. Specific aspects of high blood pressure in the elderly. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2002 Sep;3 Suppl 1:S10-5.
50. Amery A, Birkenhager W, Brixko R, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Efficacy of antihypertensive drug treatment according to age, sex, blood pressure, and previous cardiovascular disease in patients over the age of 60. *Lancet*. 1986 Sep 13;2(8507):589-92.
51. Goodwin JS. Embracing complexity: A consideration of hypertension in the very old. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 Jul;58(7):653-8.
52. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, et al. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med*. 1998 Aug 10-24;158(15):1681-91.
53. 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. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1887-98.
54. Kagan A, Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N. The Framingham study: a prospective study of coronary heart disease. *Fed Proc*. 1962 Jul-Aug;21(4)Pt 2:52-7.
55. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961 Jul;55:33-50.
56. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991 Jan;83(1):356-62.
57. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2006 May;259(5):481-92.

58. Ikehara S, Iso H, Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep*. 2009 Mar 1;32(3):295-301.
59. Eguchi K, Pickering TG, Schwartz JE, Hoshida S, Ishikawa J, Ishikawa S, et al. Short sleep duration as an independent predictor of cardiovascular events in Japanese patients with hypertension. *Arch Intern Med*. 2008 Nov 10;168(20):2225-31.
60. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Opler MG, et al. Sleep duration associated with mortality in elderly, but not middle-aged, adults in a large US sample. *Sleep*. 2008 Aug 1;31(8):1087-96.

Tabela 1: Características selecionadas dos indivíduos na linha de base (n e % ou média \pm D.P.) N = 187.

	N (%)
Mulher	119 (63.6)
Tabagistas ativos	12 (6.7)
Idade (anos)	83.6 \pm 3.3
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	26.7 \pm 4.7
Índice cintura quadril	0.89 \pm 0.07
Pressão arterial diastólica (mmHg)	90.5 \pm 12.8
Pressão arterial sistólica (mmHg)	168.1 \pm 25.1
Hipertensão (BP \geq 140/90 mmHg)	174 (93)
Pressão de pulso (mmHg)	77.5 \pm 21.4
ApoA – I (mg/dL)	165.4 \pm 33.7
ApoB -100 (mg/dL)	87.5 \pm 21.0
Colesterol total (mg/dL)	211.6 \pm 47.4
LDL (mg/dL)	139.1 \pm 42.5
HDL (mg/dL)	45.5 \pm 12.6
Triglicerídeos (mg/dL)	137.2 \pm 65.6
Glicemia (mg/dL)	96.4 \pm 27.3
Diabetes mellitus ^a	32 (17.6)
Atividade física (Kcal/sem)	5538.2 \pm 4718.4
Sono total (horas)	12.6 \pm 3.1
Consumo de álcool (g/sem)	208.3 \pm 183.7
Escolaridade (anos)	2.3 \pm 2.6

a: baseado em diagnóstico médico, glicemia \geq 126 ou uso de medicação para o diabetes

Tabela 2: Mortalidade total e cardiovascular pela distribuição das características na linha de base.

Características	Mortalidade total			Mortalidade cardiovascular		
	N (%)	valor P	P de tendência linear	N (%)	valor P	P de tendência linear
Idade (anos) ^a		.021	.002		.185	.173
1 (80-81)	28 (60.9)			9 (19.6)		
2 (81-83)	34 (72.3)			14 (29.8)		
3 (83-85)	38 (80.9)			19 (40.4)		
4 (86-94)	41 (87.2)			14 (29.8)		
Sexo		.095			.904	
Mulher (N: 119)	85 (71.4)			36 (30.3)		
Homen (N: 68)	56 (82.4)			20 (29.4)		
Escolaridade (anos) ^b		.162	.911		.606	.498
0 (N: 49)	37 (75.5)			13 (26.5)		
1 – 3 (N: 92)	79 (85.9)			32 (34.8)		
> 4 (N: 25) ^b	18 (72.0)			8 (32.0)		
Tabagismo		.173			.815	
Não (N: 166)	123 (74.1)			50 (30.1)		
Sim (N: 12)	11 (91.7)			4 (33.3)		
Álcool (g/sem) ^c		.750	.981		.323	.247
Abstêmios (N: 93)	69 (74,2)			23 (35,4)		
Bebedores moderados (N: 44)	35 (79,5)			17 (50,0)		
Bebedores pesados (N: 49)	36 (73,5)			16 (45,7)		
Atividade Física (kcal/sem) ^a		.193	.140		.447	.332
≤ 2357	33 (76.7)			10 (23.3)		
2358 – 4452	34 (77.3)			12 (27.3)		
4453 – 7329	35 (79.5)			17 (38.6)		
> 7330	27 (61.4)			13 (29.5)		
Sono total (horas) ^a		.063	.037		.084	.012
1 (8-11)	34 (79.1)			16 (37.2)		
2 (11-12)	34 (79.1)			14 (32.6)		
3 (12-14)	34 (79.1)			11 (25.6)		
4 (14-23)	25 (73.8)			6 (14)		
Pressão arterial diastólica (mmHg)^a		.044	.055		.259	.076
≤ 81.66	41 (89.1)			19 (41.3)		
81.67 – 90.60	35 (74.5)			13 (27.7)		
90.61 – 99.00	30 (63.8)			13 (27.7)		
> 99.01	35 (74.5)			11 (23.4)		
Pressão arterial sistólica (mmHg)^a		.373	.314		1.000	.949
≤ 150.66	39 (84.8)			14 (30.4)		
150.67 – 166.25	33 (70.2)			14 (29.8)		
166.26 – 187.33	34 (72.3)			14 (29.8)		
> 187.34	35 (74.5)			14 (29.8)		

Pressão de pulso (mmHg) ^a		.515	.515		.950	.612
≤ 64.00	37 (80.4)			13 (28.3)		
64.01 – 78.00	32 (68.1)			13 (27.7)		
78.01 – 91.67	37 (78.7)			15 (31.9)		
> 91.68	35 (74.5)			15 (31.9)		
Índice de Massa corporal (Kg/m²) ^a		.080	.012		.148	.357
≤ 22.90	40 (87.0)			15 (32.6)		
22.91 – 25.80	36 (76.6)			13 (27.7)		
25.81 – 30.00	35 (74.5)			19 (40.4)		
> 30.01	30 (63.8)			9 (19.1)		
Índice Cintura Quadril ^a		.473	.940		.715	.764
≤ 0.84	37 (80.4)			16 (34.8)		
0.85 – 0.90	31 (67.4)			12 (26.1)		
0.91 – 0.95	35 (74.5)			12 (25.5)		
> 0.96	37 (78.7)			15 (31.9)		
ApoA – I (mg/dL) ^a		.004	.001		.268	.220
≤ 140.0	43 (93.5)			17 (37.0)		
141.0 – 160.0	33 (71.7)			12 (26.1)		
161.0 – 190.0	35 (74.5)			17 (36.2)		
> 191.0	29 (61.7)			10 (21.3)		
ApoB – 100 (mg/dL) ^a		.541	.205		.175	.351
≤ 71,00	39 (83.0)			17 (36.2)		
72.0 – 87.0	34 (73.9)			16 (34.8)		
88.0 – 100.0	33 (71.7)			8 (17.4)		
> 101.0	33 (71.7)			15 (32.6)		
Glicemia (mg/dL)^a		.569	.482		.781	.623
≤ 82	38 (82.6)			15 (32.6)		
83 - 91	33 (70.2)			13 (27.7)		
92 – 102	35 (74.5)			16 (34.0)		
> 103	35 (74.5)			12 (25.5)		
Diabetes mellitus		.077			.521	
Sim (N: 150)	109 (72,7)			43 (28.7)		
Não (N: 32)	28 (87,5)			11 (34.4)		
Colesterol total (mg/dL)^a		.676	.609		.374	.612
≤ 174.08	38 (80.9)			18 (38.3)		
174.09 – 209.87	33 (70.2)			11 (23.4)		
209.88 – 239.00	36 (76.6)			12 (25.5)		
> 239,01	34 (73.9)			15 (32.6)		
LDL (mg/dL) ^a		.114	.407		.092	.559
≤ 108,85	40 (87.0)			19 (41.3)		
108.86 – 132.67	30 (65.2)			10 (21.7)		
132.68 – 166.98	35 (76.1)			10 (21.7)		
> 166.99	34 (75.6)			16 (35.6)		
HDL (mg/dL) ^a		.114	.109		.941	.660
≤ 36.22	40 (87.0)			14 (30.4)		
36.23 – 43.29	35 (76.1)			15 (32.6)		
43.30 – 51.82	30 (65.2)			14 (30.4)		
> 51,83	34 (75.6)			12 (26.7)		

Triglicéridos (mg/dL) ^a		.750	.850	.857	.549
≤ 95.41	37 (78.7)			15 (42.9)	
95.42 – 124.94	34 (73.9)			15 (46.9)	
124.95 – 153.59	33 (70.2)			12 (37.5)	
> 153.60	36 (78.3)			13 (38.2)	

a: Quartis (em algumas análises os participantes não somaram 187 devido às perdas)

b: Arbitrariamente definidos em virtude da baixa escolaridade formal

c: Bebedores moderados: ingestão de < 210 g/sem em homens e < 105g/sem em mulheres; bebedores pesados: ingestão ≥ 210 g/sem em homens e ≥ 105 g/sem em mulheres.

Tabela 3: Risco relativo para mortalidade cardiovascular incidente pela presença de fatores de risco cardiovascular selecionados.

Mortalidade cardiovascular				
	Risco relativo (IC 95%) ^a	Valor P	Risco relativo (IC 95%) ^b	Valor P
Idade (anos)	.99 (0.92 – 1.08)	.897	.996 (0.91 – 1.01)	.938
Sexo(M)	1.04 (0.59 – 1.84)	.886	1.18 (0.56 – 2.24)	.752
Sono total (horas)	.86 (0.77 – 0.97)	.012	.83 (0.73 – 0.95)	.007
Tabagismo atual	.94 (0.34 – 2.70)	.938	.74 (0.19 – 2.91)	.672
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	.96 (.91 – 1.02)	.203	.96 (0.89 – 1.04)	.910
LDL – Colesterol (mg/dL)	.99 (0.99 – 1.00)	.641	1.00 (0.992 – 1.009)	.910
HDL – Colesterol (mg/dL)	.99 (0.97 – 1.07)	.581	1.01 (0.97 – 1.05)	.501
ApoA – I (mg/dL)	.99 (0.98 – 1.00)	.132	.99 (0.98 – 1.01)	.189
Glicemia (mg/dL)	1.009 (1.001 – 1.018)	.034	.99 (0.98 – 1.02)	.818
Diabetes mellitus	1.43 (0.73 – 2.80)	.294	1.14 (0.44 – 2.95)	.781
Hipertensão (mmHg)	.31 (0.13 – 0.73)	.008	.21 (0.70 – 0.64)	.006

a: Ajustado para idade

b: Ajustado para todo o conjunto de variáveis

Tabela 4: Risco relativo para a mortalidade total incidente pela presença de fatores de risco cardiovascular selecionados.

Mortalidade total				
	Risco relativo (IC 95%) ^a	Valor P	Risco relativo (IC 95%) ^b	Valor P
Idade (anos)	1.02 (0.97 – 1.07)	.504	1.02 (.96 – 1.08)	.489
Sexo(M)	1.33 (0.94 – 1.88)	.111	1.33 (0.88 – 2.02)	.169
Sono total (horas)	.95 (0.90 – 1.01)	.115	.95 (0.89 – 1.02)	.128
Tabagismo atual	1.12 (0.60 – 2.07)	.732	.88 (0.41 – 1.89)	.745
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	.97 (0.94 – 1.10)	.154	.97 (0.93 – 1.02)	.224
LDL – Colesterol (mg/dL)	.998 (0.994 – .003)	.460	1.001 (0.996 – 1.006)	.630
HDL – Colesterol (mg/dL)	.99 (0.98 – 1.00)	.220	1.009 (0.99 – 1.03)	.477
ApoA – I (mg/dL)	.99 (0.988 – 0.998)	.007	.99 (0.98 – 1.00)	.041
Glicemia (mg/dL)	1.01 (1.000 – 1.002)	.069	1.002 (0.991 – 1.012)	.782
Diabetes mellitus	1.38 (0.90 – 2.09)	.135	1.33 (0.73 – 2.40)	.251
Hipertensão (mmHg)	.40 (0.22 – 0.73)	.003	.25 (0.12 – 0.51)	<.001

a: Ajustado para idade

b: Ajustado para todo o conjunto de variáveis

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste projeto de Mestrado, realizado com indivíduos longevos, houve poucas perdas e um longo período de seguimento. Em três anos de acompanhamento e coleta de dados, foi possível identificar alguns fatores de risco e proteção para a mortalidade total e a mortalidade cardiovascular.

Após a análise dos dados, se pode concluir que a hipertensão arterial, definida pela pressão arterial igual ou acima de 140/90 mmHg, e o sono prolongado tiveram efeito de proteção em relação à mortalidade cardiovascular em indivíduos longevos. No entanto, o efeito da pressão arterial elevada não se manteve quando a pressão arterial sistólica foi superior a 160 mmHg. Além disso, a hipertensão arterial e níveis elevados de ApoA-I são fatores protetores em relação à mortalidade total em indivíduos longevos. A partir disso, a recomendação de empregar 140/90 mmHg como um limiar para o diagnóstico da hipertensão nas pessoas em geral, pode não ser aplicável aos idosos longevos.

Comparando-se os fatores de risco clássicos, dentre eles a hipertensão arterial, o diabetes, os níveis de triglicérides, colesterol total, LDL, HDL, tabagismo, IMC e o índice C/Q com os fatores de risco considerados emergentes, como o sono, os níveis de ApoA-I e ApoB-100, a escolaridade e a atividade física percebe-se a escassez de informações sobre os últimos na população idosa, e, principalmente, na população de idosos longevos. Este trabalho teve como objetivo principal ampliar o conhecimento e o debate acerca desse tema, principalmente pelo fato de o Rio Grande do Sul ser o estado com maior expectativa de vida do Brasil e pelo número crescente de pessoas idosas nessa faixa etária.

No entanto, para que informações de melhor qualidade e em maior número sejam obtidas, é fundamental o estímulo técnico e científico para o seguimento deste projeto, que deve beneficiar um número cada vez maior de pessoas e auxiliar no direcionamento das políticas públicas de saúde no futuro.