



ARTIGO DE REVISÃO

Hipertensão arterial, doença coronária e acidente vascular cerebral. A curva em J deve preocupar-nos?

José Braz Nogueira

Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Recebido a 11 de junho de 2012; aceite a 18 de junho de 2012
Disponível na Internet a 23 de janeiro de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão;
Curva J;
Doença coronária;
Acidente vascular cerebral

KEYWORDS

Hypertension;
J-curve;
Coronary heart disease;
Stroke

Resumo O aumento paradoxal de eventos cardiovasculares quando a diminuição da pressão arterial ultrapassa determinados níveis críticos, em particular de pressão diastólica e em especial em hipertensos com doença coronária, contrariando os dados de estudos epidemiológicos observacionais, que é conhecido como curva em J e foi descrito há mais de 30 anos tendo suscitado muita controvérsia, foi novamente posto em evidência em vários estudos clínicos recentes (INVEST, TNT, ONTARGET, PROVE IT-TIMI 22, SMART) e meta-análises. Na maioria destes estudos, a curva em J foi mais pronunciada para a pressão diastólica (pelo facto de a perfusão coronária se fazer durante a diástole) e não se evidenciou curva em J para acidente vascular cerebral, o que estará relacionado com diferenças nas curvas de autorregulação cerebral e coronária. Com base na análise de todos estes estudos, é nossa opinião que a atitude a tomar deverá ser prudente e individualizada, em especial em hipertensos com doença coronária comprovada ou risco acrescido para fluxo coronário comprometido (idosos, presença de hipertrofia ventricular esquerda), devendo evitar-se que se atinjam com a terapêutica anti-hipertensiva valores de pressão sistólica inferiores a 120-125 mmHg e, em particular, valores de pressão diastólica inferiores a 70-75 mmHg.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Hypertension, coronary heart disease and stroke: Should the blood pressure J-curve be a concern?

Abstract The paradoxical increase in cardiovascular events in patients with treatment-induced low blood pressure (BP), particularly in hypertensives with pre-existing coronary artery disease, especially those with critically low diastolic BP, which conflicts with data from epidemiologic observational studies, is referred to as a J-curve. It was first described over 30 years ago and is still the subject of considerable controversy. Recent large clinical outcomes trials (INVEST, TNT, ONTARGET, PROVE IT-TIMI 22, SMART) and meta-analyses strongly support its existence for systolic and diastolic BP. The diastolic J-curve is commonly more pronounced. In contrast to cardiovascular complications related to coronary artery disease, no J-curve phenomenon was noted for stroke in most of these studies. This is explained by differences in cerebral and

Correio eletrónico: jnogueira@fm.ul.pt

coronary autoregulation and because coronary perfusion occurs only during diastole. On the basis of this review, we suggest a cautious, individualized approach to treatment, particularly in hypertensive patients with coronary heart disease or high risk for impaired coronary blood flow. In these patients we advise against treatment that lowers systolic BP below 120-125 mmHg and, particularly, diastolic BP below 70-75 mmHg.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

As meta-análises de estudos epidemiológicos observacionais têm demonstrado existir uma relação linear entre valores tensionais sistólicos e diastólicos e o risco de eventos cerebrovasculares e cardiovasculares, relação esta que se prolonga até valores de 115/70 mm Hg. É o caso da conhecida meta-análise de 61 estudos envolvendo um milhão de indivíduos sem doença cardio ou cerebrovascular inicial, em que se demonstrou que, por cada aumento de 20 mmHg de pressão sistólica ou de 10 mmHg de pressão diastólica, a mortalidade por acidente vascular cerebral (AVC) ou enfarte do miocárdio duplicava¹.

No entanto, Stewart, em 1979, em artigo publicado na Lancet², levantava a hipótese de haver um aumento paradoxal de enfarte do miocárdio com valores de pressão diastólica mais baixos. Na realidade, num grupo de 169 hipertensos graves, os que com a medicação atingiam valores de pressão diastólica (abafamento de sons) inferiores a 90 mmHg tinham um risco de enfarte do miocárdio superior àqueles com valores superiores a 90 mmHg.

Cruickshank et al.³, em 1987, também encontraram uma curva em J entre pressão diastólica e mortalidade por enfarte do miocárdio mas apenas nos hipertensos com doença cardíaca isquêmica, explicando este autor este achado por a perfusão coronária se fazer durante a diástole. Em meta-análise de 6 estudos que envolveu mais de 14 000 hipertensos confirmou depois a existência de curva em J, particularmente entre pressão diastólica e doença cardíaca isquêmica, sendo também mais evidente nos doentes com antecedentes de doença coronária⁴. No estudo de Framingham, verificou-se, igualmente, que existia aquela relação entre pressão diastólica e mortalidade coronária, mas apenas nos indivíduos que já tinham tido enfarte do miocárdio⁵. Neste estudo, também não se evidenciou curva em J para a pressão sistólica. Do mesmo modo, na meta-análise de Farnett et al., de 13 estudos (48 000 hipertensos), verificou-se curva em J entre pressão diastólica e morbimortalidade cardiovascular, que foi mais pronunciada nos mais idosos e naqueles com cardiopatia isquêmica prévia⁶.

Embora alguns estudos tivessem encontrado semelhante relação relativamente ao risco de AVC⁷, a maioria não a evidenciou, tendo o estudo PROGRESS demonstrado mesmo que com a terapêutica anti-hipertensiva havia uma redução do risco de recorrência de AVC com a progressiva diminuição de pressão arterial⁸. Em meta-análise posterior de estudos randomizados Rashid et al.⁹ confirmaram estes resultados, tendo Turan et al.¹⁰, inclusivamente, encontrado resultados semelhantes em doentes com AVC isquémicos relacionados com estenoses arteriais intracranianas em que o risco de AVC no mesmo território era menor nos indivíduos com

pressão arterial mais baixa. Também em meta-análise recente envolvendo cerca de 74 000 diabéticos se verificou redução progressiva de AVC com a progressiva redução da pressão arterial, relação esta que não se evidenciou para enfarte do miocárdio¹¹.

Por outro lado, Kannel et al.¹² verificaram, no estudo de Framingham, que o aumento do risco de eventos cardiovasculares com valores de pressão diastólica inferiores a 80 mm Hg só se evidenciava quando a pressão sistólica era superior a 140 ou 160 mmHg. Segundo os autores, a curva em J estaria assim relacionada com o aumento da pressão de pulso (pressão diferencial) que traduziria um aumento da rigidez arterial e que já anteriormente tinha sido referido como fator de risco cardiovascular muito importante. Apoiando esta hipótese, os dados do estudo SHEP e de outros estudos em idosos com hipertensão sistólica isolada também demonstraram a existência da curva em J para valores diastólicos inferiores a 65/70 mm Hg¹³.

Outros autores verificaram, em meta-análise de 7 estudos clínicos randomizados envolvendo mais de 40 000 hipertensos¹⁴, que a curva em J ou em U existia tanto em hipertensos medicados como não medicados e tanto para mortalidade cardiovascular como para mortalidade não cardiovascular, o que poderia estar relacionado com a chamada causalidade reversa – o aumento paradoxal dos eventos com valores tensionais mais baixos seria consequência de um estado de saúde mais precário, da presença, por exemplo, de doenças neoplásicas ou de outras doenças consumptivas ou da presença de insuficiência cardíaca com franca deterioração da função sistólica.

Haveria, assim, 3 hipóteses explicativas do aumento paradoxal dos eventos cardiovasculares com os valores mais baixos de pressão arterial (tabela 1): menor perfusão coronária com a diminuição de pressão diastólica, sendo ultrapassado o limite inferior da curva de autorregulação coronária, aumento da pressão diferencial com a diminuição da pressão diastólica (que traduziria aumento da rigidez arterial) ou causalidade reversa.

Tabela 1 Mecanismos fisiopatológicos da curva em J

1. Diminuição da perfusão coronária (que se faz na diástole) quando se atingem valores críticos de pressão diastólica
2. Pressão diferencial (*pulse pressure*) aumentada pela diminuição de pressão diastólica – epifenómeno de rigidez arterial aumentada
3. Causalidade reversa

Independentemente da existência ou não de curva em J ou U, importa perceber se existe vantagem em se atingirem valores tensionais-alvo mais baixos, por exemplo, inferiores a 130/80 *versus* 140/90 mmHg. Foi especialmente depois dos estudos HOT¹⁵ e UKPDS¹⁶ que se passou a indicar, em várias *guidelines*, valores tensionais-alvo inferiores a 130/80 mmHg para hipertensos com risco elevado – diabéticos, com insuficiência renal ou com doença cerebrovascular ou cardiovascular. No entanto, tal como é referido na reapreciação das *guidelines* da Sociedade Europeia de Hipertensão/Sociedade Europeia de Cardiologia¹⁷, muito raramente se atingem aqueles valores e os benefícios têm-se evidenciado para valores inferiores a 140/90 mmHg mesmo sem se atingirem valores de 130/80 mmHg.

Uma revisão Cochrane publicada em 2009¹⁸, numa meta-análise de estudos clínicos randomizados, também concluiu que não havia justificação para valores tensionais alvo inferiores aos habitualmente recomendados. No entanto, o estudo ADVANCE¹⁹ em diabéticos tipo 2, que terão um risco semelhante aos doentes com enfarte do miocárdio prévio, demonstrou haver uma diminuição significativa dos eventos micro e macrovasculares em conjunto quando se atingiam valores tensionais de 135 mmHg relativamente a 140 mmHg, mas à custa, especialmente, da redução de eventos renais. Por seu lado, no estudo ACCORD²⁰ – estudo muito importante, pois, pela primeira vez, comparou em 4733 doentes, também diabéticos tipo 2, o efeito de terapêutica anti-hipertensiva mais intensiva, com valores-alvo de pressão sistólica inferiores a 120 mmHg, com a terapêutica habitual (valores alvo inferiores a 140 mmHg) durante um período de *follow-up* de 4,7 anos – verificou-se que, no grupo com valores tensionais sistólicos médios de 119,3 mmHg, o risco de eventos cardiovasculares fatais ou não fatais não diferia significativamente do risco apresentado pelo grupo com valores tensionais médios de 133,5 mmHg, exceto no que dizia respeito a AVC em que o risco era significativamente menor no grupo com valores tensionais inferiores a 120 mmHg.

Também numa meta-análise de 13 estudos aleatorizados que envolveu 37736 diabéticos ou prédiabéticos²¹, comparou-se terapêutica anti-hipertensiva mais ou menos intensiva relativamente a eventos macro e microvasculares. Verificou-se que valores tensionais ≤ 135 mmHg comparativamente a valores ≤ 140 mmHg se acompanhavam de uma redução de 10% da mortalidade global e de 17% de AVC, embora com um aumento de 20% de efeitos colaterais graves, não havendo, contudo, diferenças nos outros eventos macro ou microvasculares (cardíacos, renais ou retineanos). Os autores compararam ainda valores alvo ≤ 130 mmHg com ≤ 135 mmHg, tendo verificado não haver diferenças significativas nos eventos quer macro quer microvasculares, exceto para uma maior diminuição de AVC com os valores tensionais mais baixos, embora com um aumento de 40% nos efeitos adversos graves.

De igual modo, numa subanálise do estudo INVEST que envolveu 6400 diabéticos hipertensos com doença coronária²², se verificou que uma terapêutica mais intensiva, com valores tensionais sistólicos inferiores a 130 mmHg, em comparação com terapêutica menos intensiva (pressão sistólica entre 130 e 139 mmHg) não se associava a uma redução dos eventos cardiovasculares.

No estudo HYVET²³, em hipertensos com idade superior a 80 anos, houve redução da morbimortalidade

cardiovascular com a terapêutica anti-hipertensiva, mas para valores inferiores a 150/80 mmHg. Por seu lado, os estudos VALISH²⁴ e JATOS²⁵, também em hipertensos idosos, não mostraram benefício na redução da morbimortalidade cardiovascular com valores de pressão sistólica inferiores a 140 mmHg comparativamente a valores superiores a 140 mmHg.

Foi nos últimos 5-6 anos que a problemática da curva em J ressurgiu, especialmente depois de os estudos INVEST, VALUE, ONTARGET, Syst-Euro e TNT terem demonstrado aumento paradoxal do risco de eventos cardiovasculares e, em particular, de enfarte do miocárdio, com a redução dos valores da pressão sistólica ou diastólica para além de determinados valores. Todos estes estudos envolviam hipertensos com risco cardiovascular elevado, especialmente doença coronária. Por exemplo, numa análise secundária do estudo INVEST²⁶ (22 576 hipertensos com doença coronária) verificou-se um aumento do risco para o *outcome* primário (mortalidade total, enfarte não fatal e AVC não fatal), para mortalidade total e para enfarte do miocárdio nestes hipertensos com doença coronária em que a terapêutica anti-hipertensiva reduzia a pressão diastólica para valores inferiores a 70-80 mmHg e a pressão sistólica para valores inferiores a 120-130 mmHg (sendo, contudo, a curva em J diastólica muito mais pronunciada), facto este que era mais evidente nos doentes não submetidos a revascularização. O nadir da curva em J para a pressão sistólica subia para 140 mmHg nos doentes com idade superior a 80 anos, sendo de 70 mmHg para pressão diastólica²⁷. No estudo VALUE²⁸ (46% dos hipertensos com doença coronária), verificou-se um aumento na incidência de acidentes cardiovasculares com valores de pressão sistólica entre 120 e 130 mmHg e, no estudo Syst-Euro²⁹, houve um aumento do risco de eventos cardiovasculares para valores de pressão diastólica inferiores a 70 mmHg apenas nos hipertensos com doença coronária. Inclusivamente, numa análise posterior do estudo HOT, resultados inicialmente não publicados documentaram uma curva em J entre os valores da pressão diastólica e o risco de enfarte de miocárdio, mas também apenas nos doentes com isquemia do miocárdio prévia³⁰. No estudo TNT³¹, em 10 001 doentes com doença coronária submetidos a terapêutica intensiva para redução do colesterol e da pressão arterial, evidenciou-se um aumento dos eventos cardiovasculares no grupo de doentes em que se conseguiu atingir os valores tensionais mais baixos em comparação com os doentes com pressão sistólica entre > 130 e 140 mmHg e pressão diastólica entre > 70 e 80 mmHg, havendo um aumento exponencial do risco para valores < 110 -120 e < 60 -70 mmHg. Também no estudo ON-TARGET³² (75% com doença coronária) a mortalidade cardiovascular e o enfarte do miocárdio (mas não o AVC) aumentaram para valores de pressão sistólica inferiores a 126-130 mmHg. Numa subanálise deste estudo relativamente a 9603 doentes diabéticos, também foi demonstrado um aumento de mortalidade cardiovascular com pressões sistólicas inferiores a 125 mmHg relativamente a pressões inferiores a 130 mmHg³³. Por seu lado, no estudo VADT³⁴, em cerca de 1800 diabéticos hipertensos, verificou-se um aumento do risco cardiovascular para valores de pressão diastólica inferiores a 70 mmHg. Na já citada análise retrospectiva do estudo INVEST²², especificamente em doentes diabéticos (hipertensos com doença coronária), um controlo terapêutico mais intensivo da pressão

arterial (pressão sistólica < 130 mmHg) acompanhava-se de mortalidade global mais elevada relativamente a valores de pressão sistólica entre 130 e 140 mmHg. Verificou-se, contudo, que a maior mortalidade só se tornava evidente a partir de valores de pressão sistólica \leq 115 mmHg.

Mais recentemente, o estudo PROVE-IT-TMI 22³⁵ demonstrou, igualmente, a existência de curva em J com a terapêutica anti-hipertensiva após síndrome coronária aguda para mortalidade global e eventos e mortalidade cardiovascular, sendo esta relação muito mais evidente com a pressão diastólica e só verificada com os valores tensionais atingidos durante o *follow-up* (e não com os valores tensionais basais). Neste estudo, o nadir da curva sistólica situava-se entre 130 e 140 mmHg e o da curva diastólica entre 80 e 90 mmHg sendo, contudo, esta curva aplanada entre 110-130 mmHg e 70 e 90 mmHg.

No princípio deste ano, foi publicado o estudo SMART, em que Dorresteyn et al.³⁶ estudaram 5 788 doentes com doença vascular sintomática (doença coronária, AVC, doença arterial periférica) e reavaliaram a existência de curva em J, relacionando os valores de pressão arterial sistólica, diastólica e diferencial (basais) com a ocorrência de eventos vasculares e mortalidade global. Evidenciaram a existência de curva em J com um nadir de 143/82 mmHg e, considerando a causalidade reversa como improvável, embora não excluindo, os autores referem que valores tensionais acima ou abaixo destes valores poderão ser considerados como um fator de risco independente para recorrência de eventos cardiovasculares.

Em conclusão, nestes estudos agora revistos evidenciou-se curva em J relativamente a eventos cardiovasculares, particularmente doença coronária, para pressão diastólica, mas também para pressão sistólica (embora sendo aquela, geralmente, mais pronunciada), excetuando-se consistentemente o risco para AVC (a não ser na fase aguda³⁷ ou, segundo trabalho recente³⁸, na subaguda em AVC isquémicos não cardioembólicos), o que estará relacionado com diferenças nos mecanismos de autorregulação coronária e cerebral, com uma mais eficaz autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, com melhor capacidade de preservação da perfusão tecidual aquando de uma redução acentuada da pressão arterial, ou com uma auto-regulação coronária seletivamente comprometida³⁹.

A controvérsia sobre a curva em J continua e é tão entusiástica, que alguns autores, como Bryam Williams⁴⁰, dizem para, pura e simplesmente, ignorar os valores de pressão diastólica quando existe elevação da pressão sistólica, já que esta impõe terapêutica anti-hipertensiva eficaz para reduzir o risco de AVC.

Kaplan, por seu lado, refere em editorial recente⁴¹ que a curva em J diastólica está «viva e ameaçadora» e chama a atenção, em especial, para o hipertenso idoso, com hipertensão sistólica isolada, em que o problema reside na eventual necessidade de reforçar a terapêutica anti-hipertensiva para controlar níveis de pressão sistólica persistentemente elevados, o que poderá induzir um aumento do risco coronário com a diminuição concomitante da pressão diastólica, especialmente neste grupo de hipertensos, em que a probabilidade de coexistência de doença coronária é maior.

O documento da Sociedade Europeia de Hipertensão em que se faz uma reavaliação crítica das *guidelines* publicadas

em 2007 refere especificamente que, «com base nos dados atuais, parece prudente baixar a pressão sistólica/diastólica para valores de 130-139/80-85 mmHg, e possivelmente mais perto dos valores mais baixos, em todos os hipertensos»¹⁷.

De igual modo, Chrysant⁴², embora referindo que a curva em J não é um fenómeno uniforme, chama a atenção para o facto de o seu aparecimento ser mais provável nos hipertensos idosos e com risco elevado devido a coexistência de doença coronária, diabetes ou hipertrofia ventricular esquerda, aconselhando, nestes casos, a que o controlo tensional não seja agressivo, sugerindo evitar-se valores inferiores a 130/80 mmHg. Também Flynn e Bakris⁴³ e Nilsson⁴⁴ aconselham, como valores tensionais alvo em hipertensos com risco elevado devido a coexistência de diabetes ou doença renal crónica, valores inferiores a 140/90 mmHg, referindo que valores inferiores a 130/80 mmHg só serão defensáveis na presença de doença renal crónica proteinúrica ou quando existe risco elevado de AVC.

Em conclusão, deverá, então, a curva em J preocupar-nos? Se bem que continuem a existir no momento presente muitas interrogações ainda não devidamente esclarecidas sobre este assunto e estejam programados estudos no sentido de as esclarecer, a atitude a tomar, quanto a nós, terá que ser prudente e individualizada, particularmente em hipertensos com doença coronária comprovada ou com risco acrescido para fluxo coronário comprometido (por exemplo, idosos ou presença de hipertrofia ventricular esquerda), devendo evitar-se valores de pressão sistólica inferiores a 120-125 mmHg e, em especial, valores de pressão diastólica inferiores a 70-75 mmHg.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
2. Stewart IM. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet*. 1979;1:861-5.
3. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet*. 1987;1:581-4.

4. Cruickshank JM. Coronary flow and the J-curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction. *Br Med J*. 1988;297:1227-30.
5. D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB, et al. Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction: the Framingham Study. *BMJ*. 1991;303:385-9.
6. Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, et al. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA*. 1991;265:489-95.
7. Voko Z, Bots ML, Hofman A, et al. J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension*. 1999;34:1181-5.
8. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006;24:1201-8.
9. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2471-8.
10. Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, et al., for the Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) trial investigators. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation*. 2007;115:2969-75.
11. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens*. 2011;29:1253-69.
12. Kannel WB, Wilson PW, Nam BH, et al. A likely explanation for J-curve of blood pressure cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2004;94:380-4.
13. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, et al. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 1999;159:2004-9.
14. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, et al. 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;136:438-48.
15. Hanson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755-6.
16. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-13.
17. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-58.
18. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;3:1-28.
19. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
20. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
21. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011;123:2799-810.
22. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010;304:61-8.
23. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al., HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
24. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly. *Hypertension*. 2010;56:196-202.
25. Jatros Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res*. 2008;31:2115-27.
26. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006;144:884-93.
27. Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, et al. Blood pressure and outcomes in Very Old Hypertensive Coronary Artery Disease Patients: an INVEST substudy. *Am J Med*. 2010;123:719-26.
28. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-31.
29. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 2007;167:1884-91.
30. Cruickshank JM. Antihypertensive treatment and the J-curve. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2000;14:373-9.
31. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, et al. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J*. 2010;31:2897-908.
32. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al., ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial Study. *J Hypertens*. 2009;27:1360-9.
33. Redon J, Mancia G, Sleight P, et al., ONTARGET investigators. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes, subgroup analyses from the ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:74-83.
34. Anderson RJ, Bahn GD, Moritz TE, et al., VADT Study Group. Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care*. 2011;34:34-8.
35. Bangalore S, Qin J, Sloan S, et al. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 Trial. *Circulation*. 2010;122:2142-51.
36. Dorresteijn JAN, Van der Graaf Y, Spiering W, et al. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease. J curve revisited. *Hypertension*. 2012;59:14-21.
37. Sandst EC, Bath PM, Boysen G, et al., SCAST Study Group. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*. 2011;377:741-50.
38. Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, et al., PROFESS investigators. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA*. 2011;306:2137-44.
39. Chrysant SG, Chrysant GS. Effectiveness of lowering blood pressure to prevent stroke versus to prevent coronary events. *Am J Cardiol*. 2010;106:825-9.

40. Williams B. Hypertension and the J-Curve. *JACC*. 2009;54:1835-6.
41. Kaplan NM. The diastolic J curve. Alive and threatening. *Hypertension*. 2011;58:751-3.
42. Chrysant SG. Current status of aggressive blood pressure control. *World J Cardiol*. 2011;3:65-71.
43. Flynn C, Bakris GL. Blood pressure targets for patients with diabetes or kidney disease. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13:452-5.
44. Nilsson PM. Target blood pressure in diabetes patients with hypertension - what is the accumulated evidence in 2011? *J Zhejiang Univ-SCi B (Biomed & Biotechnol)*. 2011;12:611-23.