

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA: ESTUDOS TERAPÊUTICOS

HYPERTENSION: THERAPEUTIC STUDIES

Flávio Danni Fuchs, Miguel Gus, Leila Beltrami Moreira

RESUMO

O tratamento da hipertensão arterial sistêmica visa à prevenção primária e secundária de doença cardiovascular e renal. Um conjunto extenso de ensaios clínicos randomizados demonstrou que diuréticos em baixa dose consistem na escolha inicial mais eficaz. Contribuições de nosso grupo, neste contexto, têm se dado na revisão crítica da literatura, fortemente influenciada pelo viés corporativo. Algumas medidas não-medicamentosas, como a redução da ingestão salina, aumento da ingestão de potássio e dieta hipocalórica, podem reduzir a pressão arterial, presumindo-se que também reduzam a incidência de eventos clínicos. Em ensaio clínico randomizado e duplo-cego, verificamos não haver diferença de efeito de duas diferentes intensidades de exercício sobre a pressão arterial, podendo ambas serem desprovidas de efeito intrínseco. Em um dos poucos estudos publicados sobre a efetividade de tratamentos anti-hipertensivos, verificamos que o uso de medicamentos e a adesão parcial à dieta hipocalórica são efetivos a curto prazo, mas que o mesmo não acontece com a dieta hipossódica e com a recomendação de aumentar a atividade física. A extensão dos benefícios dos tratamentos medicamentoso e não-medicamentoso à maioria dos pacientes em condições reais de atendimento requer formas criativas de garantir a adesão contínua às prescrições médicas.

Unitermos: Tratamento anti-hipertensivo medicamentoso, tratamento anti-hipertensivo não-medicamentoso, eficácia, efetividade.

ABSTRACT

The treatment of the systemic hypertension aims at the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal events. A long series of randomized clinical trials has demonstrated that low doses of diuretics are the first choice in the management of hypertension. We have repeatedly shown that the design and interpretation of some of those clinical trials have been biased. Some non-drug interventions, such as the reduction in salt intake, increase in potassium intake and hypocaloric diet may reduce blood pressure, as well as the incidence of clinical events. In a randomized, double-blind clinical trial we demonstrated a similar effect of two training intensities on blood pressure, but we could not isolate an intrinsic effect of any of these exercise intensities. Among the few studies evaluating the effectiveness of blood pressure lowering interventions, we verified that the drug treatment and partial compliance with a hypocaloric diet are effective at short term, which does not occur with a low-sodium diet and with the recommendation to increase physical activity. The effectiveness of drug and non-drug treatments of hypertension in clinical practice is far from ideal, and requires creative approaches to improve compliance with medical prescriptions.

Key words: Antihypertensive drug treatment, antihypertensive non-drug treatment, efficacy, effectiveness.

Unidade de Hipertensão Arterial, Serviço de Cardiologia e Unidade de Farmacologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Flávio Danni Fuchs, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90035-003, Porto Alegre, RS. Fone/Fax: (51) 2101-8420. E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br.

INTRODUÇÃO

O tratamento da hipertensão arterial sistêmica visa à prevenção primária de doença cardiovascular e renal, e não ao controle de sintomas, somente associados à hipertensão arterial após descompensação funcional de órgãos-alvo. Assim, o benefício do tratamento somente pode ser aferido por redução de incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e outras conseqüências clínicas, fatais ou não-fatais, o que não é factível no acompanhamento de pacientes isoladamente. Contribuições originais de nosso grupo têm se dado na avaliação de efetividade de tratamentos anti-hipertensivos e na eficácia do exercício físico. Como críticos e revisores, também temos contribuído na avaliação dos grandes ensaios clínicos em hipertensão arterial. Essas contribuições são apresentadas a seguir, enquadradas em revisão sucinta do quadro teórico da área.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Somente medicamentos foram avaliados em ensaios clínicos dirigidos à aferição de eventos clínicos. Os efeitos benéficos do tratamento de hipertensos graves emergiram de clássicos ensaios clínicos com reduzido número de pacientes, dada a maior incidência absoluta de eventos em pacientes com altos níveis pressóricos (1). Em reanálise do ensaio clínico pioneiro (2), nomeado um clássico entre os ensaios clínicos randomizados (3), calculou-se que o tratamento de somente seis hipertensos severos por 1 ano previne que um deles seja acometido por um evento clínico grave (desfecho primordial).

O número de participantes necessário para delimitar benefícios de tratamento em hipertensos leves não foi atingido em nenhum dos ensaios clínicos individuais delineados com tal objetivo. Na análise conjunta de 14 investigações, com mais de 37.000 pacientes seguidos por 5 anos em média, demonstrou-se que o tratamento medicamentoso conferiu proteção de 42%, concordando com as premissas teóricas. Para prevenção de eventos coronarianos, a redução de 14% correspondeu a pouco mais de 50% do previsto (4). Em pacientes com mais de 65 anos, novos ensaios clínicos demonstraram proteção relativa similar, mas maior benefício absoluto, como decorrência do maior risco absoluto nesta faixa etária.

Aventou-se que o menor benefício preventivo de eventos coronarianos nos pacientes não-idosos se

devesse ao fenômeno da “curva J”, que consiste na representação gráfica de potenciais efeitos deletérios decorrentes da redução acentuada da pressão arterial diastólica em pacientes com cardiopatia isquêmica e clínica e subclínica. O estudo que se propôs a esclarecer esta questão (5) não foi capaz de produzir grupos de comparação com pressão suficientemente diferenciada para teste da hipótese, além de incorrer em outros críticos problemas de interpretação (6). De qualquer forma, o erro de interpretação implícito na questão da curva J consistiu na desconsideração dos valores da pressão sistólica. Enquanto a pressão diastólica diminui com a idade em alguns indivíduos, a sistólica aumenta, carreando maior risco nesta faixa etária.

Nos ensaios clínicos anteriormente citados, os pacientes foram tratados inicialmente com diuréticos em baixas doses, diuréticos em altas doses e betabloqueadores. Os diuréticos em baixa dose destacaram-se como medida terapêutica mais eficaz para a prevenção equivalente de eventos coronarianos e cérebro-vasculares. Os betabloqueadores e diuréticos em alta dose se mostraram eficazes somente na prevenção de eventos cérebro-vasculares, sendo, neste caso, os diuréticos em altas doses os agentes mais eficazes (7). No único estudo que comparou diretamente diurético e betabloqueador, com participantes idosos, o diurético tiazídico associado com poupador de potássio foi superior a placebo e atenolol, e este não se diferenciou do placebo na prevenção de qualquer desfecho (8). A ausência de efeito protetor de diuréticos em alta dosagem para desfechos coronarianos provavelmente deve-se aos riscos de hipopotassemia induzida por estes fármacos (9), contornada pelo uso de baixas doses e associação com diuréticos poupadores de potássio.

Inúmeros estudos comparativos entre novos e antigos fármacos anti-hipertensivos foram publicados nos últimos dez anos. A nitrendipina, um bloqueador do cálcio diidropiridínico de longa ação, foi testada contra placebo em ensaio clínico randomizado com pacientes idosos com hipertensão sistólica isolada (10). Os efeitos preventivos de eventos vasculares foram idênticos aos propiciados por diurético tiazídico em baixa dosagem em ensaio clínico muito similar publicado anos antes (11). Os antagonistas do cálcio diidropiridínicos de curta duração de efeito, como a nifedipina, foram implicados com menor proteção de eventos coronarianos do que outros anti-hipertensivos (12).

Uma extensa série de ensaios clínicos foi realizada sob patrocínio da indústria farmacêutica, alguns sob liderança de um mesmo grupo de pesquisadores, baseando-se em protocolo similar (13-16). Por este protocolo, compararam-se novas alternativas

terapêuticas – antagonistas do cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de receptores da angiotensina – com opções mais antigas – diuréticos ou betabloqueadores. Em todos estes ensaios clínicos, empregou-se o denominado *Prospective, Randomized, Open, Blinded-Endpoint (PROBE) Design*, uma denominação nova para ensaios clínicos randomizados abertos com validação cega de desfechos, ou seja, sem mascaramento do tratamento em uso para pacientes e médicos prescritores. Por este aspecto, já são ensaios clínicos de menor qualidade. No estudo CAPPP (13), a seqüência de randomização ficou com os médicos prescritores, que reconhecidamente não a respeitaram, invalidando o estudo. O principal problema, comum a todos estes estudos, foi de nomear, como grupo de comparação, diuréticos ou betabloqueadores em conjunto. Em todos, houve preferência no grupo-controle por betabloqueadores, e, no estudo LIFE (16), o fármaco de comparação foi o atenolol. Meta-análise de muitos destes estudos (17) incorreu no mesmo erro, comparando a eficácia de novos fármacos com diuréticos e betabloqueadores. Como visto anteriormente (8), o atenolol não se mostrou superior a placebo em pacientes idosos. Na reanálise dos ensaios clínicos originais (7), somente diuréticos em baixas doses preveniram igualmente eventos cérebro-vasculares e coronarianos. Os pacientes dos estudos mais recentes, anteriormente referidos, eram predominantemente idosos, como os do estudo MRC com pacientes idosos. Apesar da distorção na escolha dos fármacos de comparação, não houve, em geral, superioridade das novas opções, como concluiu a meta-análise anteriormente referida (17). A inadequação do grupo de comparação foi repetidamente destacada por nós nos periódicos onde estes estudos foram publicados (18-20).

O estudo INSIGHT foi bem desenhado e comparou tiazídico associado a poupador de potássio com nifedipina de liberação entérica em condição duplo-cega (21). Houve 12% a mais de eventos clínicos nos pacientes tratados com nifedipina, como resultado de maior incidência de infarto do miocárdio fatal e insuficiência cardíaca não-fatal. Estes resultados foram mascarados na publicação (viés de interpretação), ao ponto da associação de diuréticos ser denominada de co-amizolida. Em reanálise do INSIGHT, tentou-se demonstrar superioridade de nifedipina em pacientes com diabetes (22). Esse estudo é exemplo lapidar do viés corporativo (adequação das prioridades de pesquisa e de sua interpretação às vontades das corporações farmacêuticas), pois se valeram de desfechos secundários incorretamente definidos para identificar a falsa vantagem de nifedipina. Aparentemente, tinham contado o mesmo evento fatal por duas vezes, como

sugerimos em carta ao periódico (23). Na explicação, os autores confessaram que o real desfecho empregado na análise (uma grande série de desfechos, incluindo piora de angina de peito, desfecho nunca considerado em estudos desta natureza) não fora, inadvertidamente, referido na publicação.

O estudo ALLHAT, desenhado para comparar a eficácia de representantes de quatro classes de fármacos anti-hipertensivos e financiado pelo Ministério da Saúde dos Estados Unidos, destaca-se como o melhor estudo dirigido à avaliação comparativa da primeira escolha no manejo de hipertensão arterial (24). O desfecho principal foi incidência de doença arterial coronariana fatal ou infarto não-fatal, mas tinha poder suficiente para comparar a eficácia dos fármacos em outros desfechos, como mortalidade por todas as causas – AVC e eventos cardiovasculares em diferentes extratos de gênero, raça e em pacientes com e sem diabetes melito. Mais de 40.000 participantes foram alocados para receber clortalidona, anlodipino, lisinopril ou doxazosina, em condição duplo-cega.

O braço de doxazosina foi encerrado prematuramente, pois os pacientes tratados com esse alfabloqueador apresentaram maior incidência de AVC, eventos cardiovasculares e insuficiência cardíaca do que os tratados com clortalidona. A incidência de infarto do miocárdio fatal e não-fatal não diferiu entre participantes alocados a clortalidona, anlodipino ou lisinopril. A incidência de insuficiência cardíaca associada a hospitalização ou morte foi 35% mais freqüente em pacientes tratados com anlodipino, em comparação com os tratados com clortalidona. AVC, doença cardiovascular e insuficiência cardíaca, entre outros, foram mais freqüentes nos pacientes tratados com lisinopril, comparativamente a pacientes tratados com clortalidona. As diferenças entre os tratamentos foram homogêneas para as diversas condições consideradas, como gênero, idade e diabetes melito.

Tomando em conjunto os resultados de todos os trabalhos comparativos entre fármacos até aqui considerados, Psaty et al., valendo-se de nova técnica de análise conjunta dos dados, apresentaram os dados comparativos apresentados na figura 1 (25). Como se vê ali, quando há supremacia de algum grupo farmacológico para um desfecho clínico, ela se aplica aos diuréticos. Esta interpretação é similar à que temos defendido em diversas revisões publicadas em periódicos nacionais e internacionais (26-29). Mas mais do que defender estes pontos de vista, praticamos em nosso ambulatório a recomendação de preferir diuréticos como primeira opção (30), diferentemente de outros serviços de Porto Alegre (31).

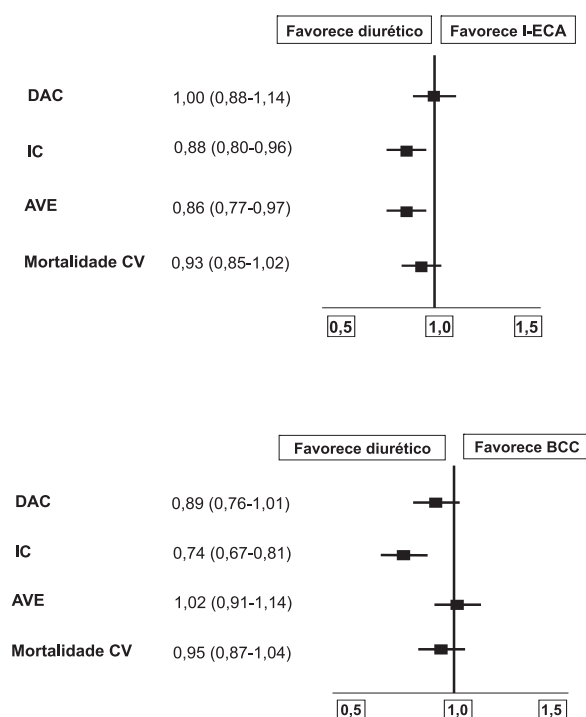


Figura 1. Comparação entre anti-hipertensivos utilizados como primeira opção (network metanalysis, adaptado de Psaty et al.) (25).

TRATAMENTO NÃO-MEDICAMENTOSO

O efeito de tratamento não-medicamentoso da hipertensão arterial sobre morbimortalidade praticamente não foi avaliado em ensaios clínicos randomizados. Assume-se, entretanto, que se abordagens não-medicamentosas reduzirem a pressão arterial, também devem reduzir a incidência de eventos primordiais.

Redução de peso, da ingestão de cloreto de sódio, de bebidas alcoólicas e suplementação de potássio, além da dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), são medidas aceitas como eficazes, apesar de terem baixa efetividade.

Outras medidas ainda carecem de inequívocas evidências de eficácia, como exercício ou atividade física sistemática. A literatura é praticamente consensual em aceitar este efeito, no que discordamos há vários anos (32). Desde esta revisão, foram realizados alguns ensaios clínicos dirigidos à avaliação do efeito anti-hipertensivo do exercício em seres humanos. Um destes foi realizado pelo nosso grupo (33). Em ensaio clínico randomizado, em paralelo, duplo-cego, com aferição por

monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), a pressão diminuiu de forma similar nos grupos submetidos a intensidades alta e baixa de exercício pelo período de 10 semanas. A inexistência de um verdadeiro grupo-placebo impediu discernir se ambas as intensidades de exercício tiveram igual efeito anti-hipertensivo ou se a redução da pressão arterial se deu por razões independentes do tratamento.

A interface entre eficácia e efetividade é particularmente crítica no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. O fato de pacientes assintomáticos necessitarem de continuado tratamento, medicamentoso ou não, faz questionar se efeitos observados nas condições artificiais dos ensaios clínicos se transferem para condições terapêuticas reais. A avaliação da efetividade dos tratamentos anti-hipertensivos é insuficiente, especialmente quanto a medidas não-medicamentosas. Em condições usuais de atendimento, costuma-se atribuir a queda da pressão arterial às prescrições e recomendações médicas. Entretanto, essa redução tende a ocorrer por razões independentes do tratamento, como regressão à média e atenuação da síndrome do avental branco.

O efeito de tratamentos anti-hipertensivos, que se soma ao da tendência natural de queda da pressão arterial em condições usuais de atendimento, foi isolado em estudo realizado pelo nosso grupo (34). Entre mais de 800 hipertensos que receberam prescrição não-medicamentosa padronizada, acrescida de medicamentos em 60% dos casos, demonstrou-se efeito anti-hipertensivo da adesão à dieta hipocalórica e prescrição de medicamentos. Recomendações de reduzir a ingestão de cloreto de sódio e praticar exercícios físicos não surtiram efeito anti-hipertensivo. Provavelmente, o grau de adesão à dieta hipossódica não tenha sido suficiente para atingir efeito. Nesse estudo, também se identificou que proporção relevante de pacientes não retorna para seguimento no período apazado.

A avaliação de efetividade de outras terapias anti-hipertensivas não-medicamentosas, como a restrição de consumo de bebidas alcoólicas e do uso de anticoncepcionais hormonais, também tem sido feita em nosso ambulatório. Pacientes que seguiram a recomendação de suspender o uso de contraceptivos hormonais, sob orientação de especialistas, tiveram acentuada redução de pressão arterial, comparativamente às que não os suspenderam (35).

A baixa taxa de adesão propicia insuficiente controle da pressão arterial de pacientes hipertensos e consiste em problema universal carente de soluções criativas. Uma solução em teste em nosso ambulatório pode ser a atenção farmacêutica. Em ensaio clínico

randomizado, controlado por intervenção-placebo e MAPA, programa de atenção farmacêutica mostrou-se eficaz em promover a melhora da classificação da pressão arterial (36).

CONCLUSÃO

A revisão da literatura demonstra que o manejo da hipertensão arterial sistêmica pode ser simplificado quanto à escolha do primeiro fármaco anti-hipertensivo, que deve recair em diurético em baixa dose. Os fundamentos para a segunda escolha devem seguir a mesma avaliação em ensaios clínicos randomizados com desfechos primordiais, mas estes estão sendo somente planejados. A efetividade de intervenções medicamentosas e não-medicamentosas, entretanto, é baixa. Suas razões são complexas e não consistem em uma questão exclusivamente médica. Planejamento, racionalidade de alocação de recursos, detecção ativa de casos, formas criativas de garantir a adesão às prescrições e acompanhamento intensivo são objetivos que devem ser atendidos para estender o benefício das intervenções à maioria dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Fuchs FD. Anti-hipertensivos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MB, eds. *Farmacologia clínica*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2004. Pp. 668-83.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967;202:1028-34.
3. Fuchs FD, Klag MJ, Whelton PK. The classics: a tribute to the fiftieth anniversary of the randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol* 2000;53:335-42.
4. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
5. Hansson 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;351:1755-62.
6. Fuchs FD. A “curva J” e o “HOT trial”, um exemplo de uso incorreto de ensaios clínicos randomizados. *Hipertensao* 1999;2:48-50.
7. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 1997;277:739-45.
8. MRC Working Party. Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults. *BMJ* 1992;304:405-12.
9. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994;330:1852-7.
10. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64.
11. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991;265:3255-64.
12. Fuchs FD. Restrições para uso de nifedipina nos Estados Unidos: uma revisão dos fatos. *Arq Bras Cardiol* 1996;67:267-9.
13. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
14. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and b-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
15. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
16. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
17. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials *Lancet* 2003;362:1527-35.

18. Fuchs FD. What does STOP-2 tell us about management of hypertension? *Lancet* 2000;355:651.
19. Fuchs FD. Losartan for cardiovascular disease in patient's with and without diabetes in the LIFE study. *Lancet* 2002;359:2203.
20. Fuchs FD. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiac events. *Lancet* 2004;363:332.
21. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
22. Mancia G, Brown M, Castaigne A, et al.; INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or coamilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431-6.
23. Fuchs FD. May we die twice? *Hypertension* 2003;42:e8.
24. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97.
25. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.
26. Fuchs FD. Diuretics: again the first step in the treatment of most patients with hypertension. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:244-8.
27. Fuchs FD. Common blood pressure treatments lower the risk of major cardiovascular events. *Evidence Based Health Care* 2004;8:153-5.
28. Fuchs FD. Diuretics: drugs of choice for the initial management of patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1:35-41.
29. Fuchs FD. Blood pressure-lowering drugs: essential therapy for some patients with normal blood pressure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:771-5.
30. Fuchs FD, Faccin CS, Berger SV, Gus M, Moreira LB. Is it possible to conform with guidelines to choose and maintain antihypertensive drugs? (abstract) *Hypertension* 1999;33:1077.
31. Faccin C, Berger SV, Gus M, Moreira LB, Fuchs FD. The influence of guidelines on the pattern of prescription of antihypertensive drugs (abstract). *Hypertension* 1999;33:1075.
32. Fuchs FD, Moreira WD, Ribeiro JP. Eficácia anti-hipertensiva do condicionamento físico aeróbio: uma análise crítica das evidências experimentais. *Arq Bras Cardiol* 1993;61:187-90.
33. Moreira WD, Fuchs FD, Ribeiro JP, Appel LJ. The effects of two aerobic training intensities on ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension: results of a randomized trial. *J Clin Epidemiol* 1999;52:637-42.
34. Fuchs FD, Gus M, Moreira WD, et al. Blood pressure effects of antihypertensive drugs and lifestyle modification in a Brazilian hypertensive cohort. *J Hypert* 1997;15:783-92.
35. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19:451-5.
36. Castro MS, Fuchs FD, Santos MC, et al. Pharmaceutical care program for patients with uncontrolled hypertension: report of a double-blind clinical trial with ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. In press 2006.