

HIPERTENSÃO ARTERIAL: NOVOS PARADIGMAS PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

HYPERTENSION: NEW GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT

Flávio Danni Fuchs, Miguel Gus

RESUMO

Hipertensão arterial é fator de risco cardiovascular freqüente, muitas vezes despercebido e mal controlado. Evidências recentes de estudos de coorte reforçam a idéia de que é fortemente desejável manter valores muito baixos de pressão arterial ao correr da vida, o que pode ser conseguido com a adoção de estilo de vida saudável. Essas evidências, em conjunto com o resultado de ensaios clínicos, demonstram que, em indivíduos de alto risco, o tratamento medicamentoso anti-hipertensivo está indicado mesmo em presença de pressão arterial normal. A primeira opção anti-hipertensiva para a maioria dos pacientes deve recair em diuréticos em baixa dose, como demonstra a análise conjunta de inúmeros ensaios clínicos e os resultados do maior deles, o estudo *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT).

Unitermos: Hipertensão, eventos cardiovasculares, prevenção.

ABSTRACT

Hypertension, a common cardiovascular risk factor, is frequently underdiagnosed and poorly controlled. Cohort studies have shown that blood pressure levels should be maintained very low along life, a goal that may be accomplished with a healthy lifestyle. Individuals at higher risk for the development of cardiovascular events should undergo antihypertensive treatment even when blood pressure levels are normal (pre-hypertension). Diuretics remain as the first choice in the treatment of most patients with hypertension, a recommendation based on systematic reviews of clinical trials and on the findings of the *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT).

Key words: Hypertension, cardiovascular events, prevention.

Palestra apresentada no Grand-round do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, abril de 2003, Porto Alegre, RS. Unidade de Hipertensão Arterial do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS. Correspondência: Dr. Flávio Danni Fuchs, Serviço de Cardiologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2350, 90035-903, Porto Alegre, RS. Fone/Fax: (51) 2101-8420. E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

PRESSÃO ARTERIAL E RISCO CARDIOVASCULAR

O diagnóstico de hipertensão arterial foi predominantemente forjado em estudos de coorte, a partir da observação de que indivíduos com valores elevados de pressão arterial estavam sob risco aumentado de apresentar eventos decorrentes de doença isquêmica do coração, cérebro e circulação periférica. Retrospectivamente, por se observar que muitos pacientes com doença renal terminal

também tinham pressão arterial elevada, também se atribuiu essa condição a valores elevados de pressão arterial.

A viva questão de muitos anos foi se haveria um ponto de corte em que o risco aumentaria mais substancialmente. Na década de 80, constituiu-se um grupo de pesquisadores associados (*Prospective Studies Collaboration*) que se dedicou à análise conjunta dos estudos de coorte que enfocavam o risco cardiovascular decorrente da elevação da pressão arterial e outros fatores de risco. Em sua primeira publicação, avaliando inúmeros estudos de coorte

e corrigindo a pressão arterial para o viés de regressão dilucional, demonstraram haver uma clara associação contínua e exponencial entre pressão arterial diastólica e risco para doença isquêmica do coração e do cérebro (figura 1) (1). Como pode se ver na figura 1, o risco duplica a intervalos constantes de pressão arterial. O risco expresso por uma reta na figura 1A se deve ao tratamento logarítmico da ordenada vertical. Na figura 1B, a escala de risco é a real. Por partir de patamares de risco mais elevados e incluir um pequeno número de eventos associados a níveis mais baixos de pressão, a inflexão da curva se torna mais evidente ao redor de 90 mmHg de pressão diastólica. Pequenos estudos de coorte, como o de Framingham, tinham identificado esse valor como aquele em que os riscos aumentavam substancialmente. A tradição médica de categorizar doenças em presentes ou ausentes terminou por eleger valores entre 90 e 100 mmHg de pressão diastólica como critério diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica. Os resultados de outras análises de estudos de coorte, ao lado do claro benefício propiciado pelo tratamento de pacientes somente com pressão arterial sistólica elevada, demonstraram a importância equivalente desse parâmetro para o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular. Os valores diagnósticos, com ponto de inflexão decorrente do aumento mais acentuado do risco, situaram-se entre 140 e 160 mmHg.

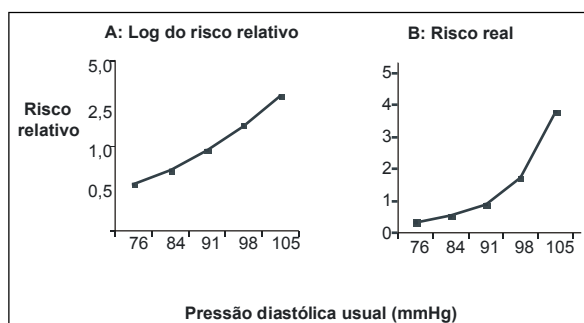


Figura 1. Pressão arterial e risco relativo para acidente vascular encefálico (1).

Nos últimos anos, publicaram-se os resultados de diferentes explorações matemáticas das relações entre pressão arterial e risco cardiovascular na coorte de Framingham. Em uma delas (2), identificou-se que o risco conferido pela pressão arterial diastólica era maior em indivíduos jovens, mas que, com o passar dos anos, esse risco se tornava mais acentuado para a pressão sistólica e, por fim, para a pressão de pulso (sistólica menos diastólica). Em outra reanálise dos dados de Framingham, Port et al. (3) sugeriram que o risco de pressão arterial poderia ser melhor representado por modelos em que a associação varia na dependência dos valores da variável causal (*spline model*).

Por esse modelo matemático, a associação entre pressão arterial poderia ser nula até um valor e se tornar positiva a partir dele, sendo que o ponto de inflexão dependeria da faixa etária dos indivíduos. Ainda em outra reanálise dos dados de Framingham, demonstrou-se que o risco já seria detectado em valores aceitos como normais de pressão arterial (4).

Os pesquisadores do grupo de estudos prospectivos anteriormente referido confirmaram, em 1995, a associação apresentada na meta-análise de 1990 (5). Nessa nova revisão, demonstraram que o risco relativo era maior em indivíduos mais jovens, mas que o risco absoluto era maior em indivíduos mais idosos, visto que estes já partem de um patamar de risco basal mais elevado (figura 2).

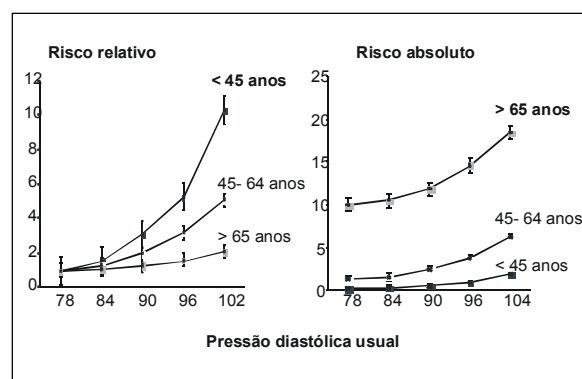


Figura 2. Pressão arterial diastólica usual e riscos absoluto e relativo para acidente vascular encefálico (5).

No fim de 2002, esse mesmo grupo publicou a que pode ser considerada a maior revisão conjunta de estudos de coorte em todas as áreas da medicina (6) e que pode ser entendida como evidência definitiva sobre a associação entre pressão arterial e risco cardiovascular. Os resultados desse estudo foram incorporados ao VII *Joint National Committee* (JNC-VII) (7), fundamentando parte da definição de pré-hipertensão. Foram avaliados 61 grandes estudos de coorte, com 1 milhão de indivíduos sob risco (12,7 milhões de pessoas/ano), que apresentaram uma incidência de 56.000 mortes por evento cardiovascular. Essa meta-análise confirma que a associação entre pressão arterial e risco cardiovascular é contínua e exponencial, começando em valores muito baixos de pressão arterial sistólica (115 mmHg) ou diastólica (75 mmHg) (figuras 3 e 4). Na figura 3, o eixo vertical tem transformação logarítmica, motivo pelo qual a associação se expressa por retas. Na figura 4, o eixo vertical é o real. Na figura se observa que o risco absoluto varia por faixa etária. Assim, indivíduos mais idosos, mesmo que sob risco relativo menos intenso (inclinação das retas), têm repercussão absoluta decorrente da eleva-

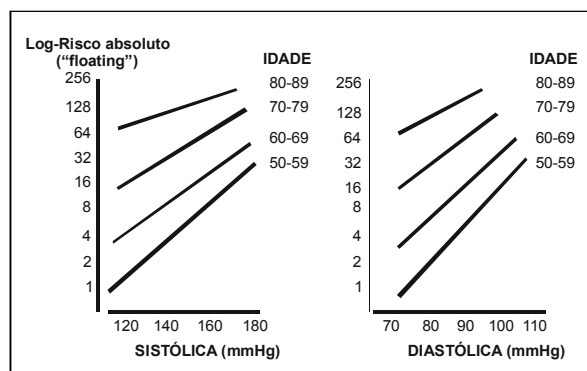


Figura 3. Pressão arterial usual e risco para acidente vascular encefálico (6).

ção da pressão arterial de muito maior magnitude, pois partem de um risco basal acentuadamente maior. A presença de evento cardiovascular prévio (infarto, acidente vascular cerebral ou AVC, insuficiência cardíaca ou ICE) ou diabetes melito propiciaria um aumento do risco basal pelo menos equivalente ao adicionado por 10 anos de vida. A magnitude do efeito do tratamento em idosos e em pacientes com aquelas condições se coaduna com a intensidade do risco atribuído. Esses achados, conjuntamente com o risco que indivíduos com pressão limítrofe tem de desenvolver hipertensão arterial, levaram os autores do JNC-VII a formular o diagnóstico de pré-hipertensão para valores de sistólica e diastólica situados entre 120 e 140 e 80 e 90, respectivamente (7).

A ESCOLHA DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO INICIAL

Os diuréticos tiazídicos constituíram a base do tratamento anti-hipertensivo do primeiro ensaio clínico com pacientes com hipertensão grave realizado no fim da década de 60 (8). Nesse estudo, o tratamento de somente seis pacientes por um ano (NNT) preveniu um evento cardiovascular grave. Sua eficácia foi igualmente demonstrada em pacientes com pressão diastólica entre 105 e 114 mmHg (9), apesar de um menor benefício absoluto (NNT = 35 pacientes/ano).

Visando demonstrar o benefício do tratamento em hipertensos com níveis pressóricos entre 90 e 105 mmHg, mais de 30.000 pacientes foram randomizados em diferentes ensaios clínicos, inicialmente pacientes mais jovens (10) e, posteriormente, idosos (11-13). Em sua maioria, o tratamento inicial se baseava em diuréticos tiazídicos e, em alguns casos, betabloqueadores. Somente um estudo inglês com pacientes idosos comparava diferentes estratégias (12). A redução média de 40% na incidência de acidentes

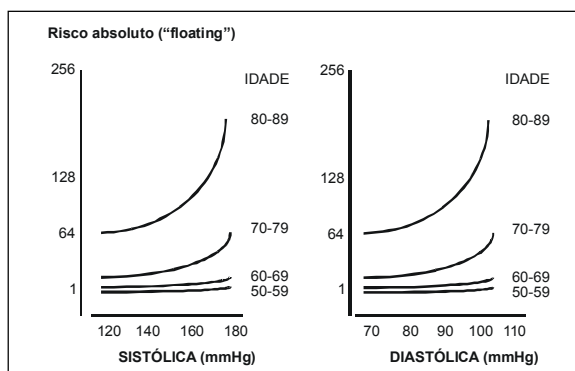


Figura 4. Pressão arterial usual e risco para acidente vascular encefálico (6).

vasculares encefálicos (AVE) prevista em estudos observacionais foi demonstrada pela análise conjunta desses ensaios. Entretanto, ao contrário dos 25% de redução em eventos coronarianos, prevista nos estudos populacionais, houve uma redução de somente 16% na incidência desses desfechos nos estudos com não-idosos, originando-se o debate sobre as possíveis causas da menor eficácia do que a prevista teoricamente para o tratamento da hipertensão com diuréticos (10).

Inicialmente, as explicações caíram sobre os possíveis efeitos adversos dos diuréticos sobre o metabolismo dos carboidratos, apesar da ausência de evidências em ensaios comparativos (14-16). Essa hipótese metabólica levou à realização de novos ensaios para demonstrar a superioridade de novas classes terapêuticas sobre o tratamento tradicional baseado em diuréticos e betabloqueadores. As novas opções evitariam, também, os efeitos indesejáveis de diuréticos sobre o metabolismo do potássio e do ácido úrico (17-19).

Os resultados de estudos em idosos realizados na década de 90 (11-13) demonstraram que uma terapia baseada em doses baixas de tiazídicos (até 25 mg), às vezes associada a diurético poupador de potássio, poderia reduzir a incidência de eventos coronarianos na magnitude prevista nos estudos longitudinais.

O conjunto desses ensaios clínicos foi revisado por Psaty et al. (20), confirmando a superioridade das baixas doses de diuréticos tiazídicos. Apenas estes foram capazes de igualmente prevenir eventos coronarianos e cerebrovasculares, superando os resultados obtidos com diuréticos em altas doses e betabloqueadores. No primeiro caso, provavelmente a hipopotassemia tenha sido o limitante do efeito protetor de cardiopatia isquêmica. Os betabloqueadores se mostraram menos eficazes, particularmente em idosos (12).

O único fármaco, além dos diuréticos e betabloqueadores, até então comparado com placebo foi a nitrendipina, um bloqueador do cálcio diidropiridínico de

longa ação avaliado em idosos com hipertensão sistólica (21). O benefício sobre a ocorrência de eventos cardiovasculares foi de magnitude semelhante ao atingido com clortalidona em baixa dose, testada no ensaio clínico norte-americano com pacientes com hipertensão sistólica isolada (11).

Na década passada, por exigência de organismos nacionais e pelo próprio interesse da indústria farmacêutica, vários ensaios clínicos foram elaborados com o objetivo de comparar novas classes de anti-hipertensivos, basicamente inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos canais de cálcio, com o tratamento tradicional baseado em diuréticos ou betabloqueadores (22-25). Os resultados desses estudos geraram intenso debate, em grande parte decorrente de erros de desenho em alguns casos e de interpretação em outros (26). Até revisões conjuntas dos mesmos estudos chegaram a resultados discordantes (27,28). Revisando criticamente esses estudos, concluímos pela evidente superioridade de diuréticos em baixa dose, preferencialmente associados a um poupador de potássio, sobre outras opções anti-hipertensivas, pois têm efetividade pelo menos similar, são bem tolerados e têm muito baixo custo (29).

Estudos mais recentes continuaram a padecer de defeitos de delineamento ou interpretação. O ensaio clínico LIFE comparou os efeitos do losartano, bloqueador dos receptores da angiotensina, com os do atenolol em pacientes com idade média de 67 anos e com hipertrofia ventricular esquerda, demonstrando vantagem do losartano (30). Esse estudo também incorreu no erro de utilizar atenolol como fármaco de comparação, sabidamente menos eficaz em idosos (31).

O segundo estudo nacional australiano (ANBP-2), um ensaio clínico aberto realizado com idosos, comparou a recomendação de prescrição de enalapril com a de diuréticos randomizados entre 1.594 médicos generalistas. Houve vantagem dos IECA em pacientes do sexo masculino (32). O desenho não-cego, a amostra constituída somente de indivíduos de raça branca e a falta de informações sobre o tratamento associado prescrito pelos médicos assistentes tornam os resultados desse estudo questionáveis.

O *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) é a maior e melhor evidência sobre qual a melhor estratégia inicial no tratamento farmacológico anti-hipertensivo (33). Mais de 40.000 pacientes foram randomizados para o tratamento inicial com clortalidona (12,5 a 25 mg/dia), amlodipina (2,5 a 10 mg/dia), lisinopril (10 a 40 mg/dia) ou doxazosina (2 a 8 mg/dia), em um estudo duplo-cego, com seguimento médio de 4,9 anos.

A maior incidência de AVE, eventos cardiovasculares e ICE fez com que o braço da doxazosina fosse interrompido prematuramente (34). A incidência de

desfecho primário, infarto do miocárdio fatal ou não-fatal, foi semelhante entre os três grupos restantes. No entanto, em uma série de desfechos secundários pré-especificados, houve vantagem em favor dos diuréticos. Houve uma maior incidência de insuficiência cardíaca (38%) no grupo da amlodipina, assim como uma maior incidência de AVE (15%), doença cardiovascular (10%), insuficiência cardíaca (19%) e revascularização miocárdica (10%) no grupo que recebeu lisinopril. Essa vantagem ocorreu em uma série de condições pré-especificadas, como a presença de diabetes melito, diferentes faixas etárias e gênero. Raça não influenciou, em geral, o efeito do tratamento, com exceção de AVC, que foi particularmente mais frequente em pacientes de raça negra tratados com IECA.

As vantagens da clortalidona podem ser atribuídas a pequenas diferenças, principalmente na pressão sistólica ao longo do seguimento. Essas diferenças não foram contrabalançadas pelos pressupostos benefícios farmacodinâmicos dos IECA ou bloqueadores do cálcio.

Os resultados desse estudo fizeram com que o JNC-VII recomendasse os diuréticos como droga inicial no tratamento anti-hipertensivo na grande maioria dos hipertensos (7). O debate ainda está aberto, entretanto. O Consenso Europeu sobre hipertensão arterial sistêmica dedicou um extenso espaço para criticar os resultados do ALLHAT, como tentativa de justificar a indicação de qualquer classe terapêutica como primeira escolha para o tratamento de hipertensão arterial (35). Boa parte dessa crítica parece pueril e motivada por questões comerciais.

INDICAÇÃO DE FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS EM PACIENTES COM PRESSÃO ARTERIAL NORMAL

Dois interessantes estudos de prevenção secundária avaliaram o efeito de uma droga anti-hipertensiva em pacientes de alto risco, independentemente de sua pressão arterial.

O estudo HOPE comparou o ramipril com placebo em pacientes de alto risco em decorrência de um episódio cardiovascular prévio ou diagnóstico de diabetes melito (36). Aproximadamente 50% dos pacientes eram hipertensos, mas o efeito protetor foi observado também em normotensos. A redução de 22% na incidência de eventos cardiovasculares foi atribuída a efeitos intrínsecos do IECA, pois as diferenças pressóricas pós-tratamento foram aparentemente discretas. Um pequeno subestudo com monitorização ambulatorial de 24 horas mostrou que essas diferenças, principalmente à noite, poderiam ser maiores, sugerindo que os benefícios do ramipril poderiam estar relacionados à redução da pressão arterial (37).

O estudo PROGRESS (38) randomizou pacientes com AVE prévio para receberem perindopril isolado (um IECA) ou associado a indapamida (um diurético aparentado com os tiazídicos) ou placebo. Houve uma redução de 40% na recorrência de AVE nos pacientes que receberam a associação, sendo esse efeito também independente da pressão arterial inicial.

Mais recentemente, o estudo EUROPA mostrou resultados similares aos do estudo HOPE, com um tratamento baseado em perindopril, outro IECA (39).

Com base nos resultados desses estudos e dos ensaios clínicos realizados com pacientes com insuficiência cardíaca ou nefropatia hipertensiva, o JNC-VII indica tratamento anti-hipertensivo medicamentoso para pacientes com pré-hipertensão e presença concomitante de doença cardiovascular, renal ou diabetes melito. Nessas situações, o diagnóstico formal de hipertensão arterial não precisa ser feito, indicando-se o uso de anti-hipertensivos à revelia dos valores pressóricos dos pacientes (40).

CONCLUSÕES

Os dados comentados sugerem que se possa estar frente a novos paradigmas em termos de prevenção de doença cardiovascular (41). Por eles, indivíduos jovens com pré-hipertensão devem lançar mão de todas as medidas não-medicamentosas preventivas de elevação da pressão arterial, especialmente em presença de história familiar positiva de hipertensão arterial. Nos indivíduos com pré-hipertensão e alto risco, como os pacientes com diabetes e nefropatia ou doença vascular, e naqueles recuperados de um evento cardiovascular, o tratamento medicamentoso estaria indicado independentemente dos valores pressóricos basais. Os indivíduos hipertensos sem diabetes ou evento cardiovascular prévio constituem outro grupo de risco beneficiário de tratamento: os hipertensos tradicionais. Para praticamente todas essas indicações, o tratamento inicial deve se basear em diuréticos em baixa dose, mas muitos pacientes necessitarão de uma associação de anti-hipertensivos para obter o adequado controle da pressão arterial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, I. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
- Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245-9.
- Port S, Demer L, Jennrich R, et al. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet* 2000;355:175-80.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7.
- Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;346:647-53.
- 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.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- 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.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970;213:1143-52.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991;265:3255-64.
- MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults. *Br Med J* 1992;304:405-12.
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
- Neaton JD, Grimm Jr RH, Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS): final results. *JAMA* 1993;270:713-24.
- Phillipp T, Anlauf M, Distler A, Holzgreve H, Michaelis J, Wellek S. Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in

- antihypertensive treatment: results of the HANE study. *Br Med J* 1997;315:154-9.
16. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985;291:97-104.
17. 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.
18. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000;35:1025-30.
19. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertension* 2000;18:1149-54.
20. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 1997;277:739-45.
21. 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.
22. 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.
23. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom 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.
24. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
25. 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.
26. Fuchs FD. What does STOP-2 tell us about management of hypertension? [letter to the editor]. *Lancet* 2000;355:651.
27. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949-54.
28. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;356:1955-64.
29. Fuchs FD. Diuretics: again the first step in the treatment of most patients with hypertension. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:244-8.
30. 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.
31. Fuchs FD. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study [letter to the editor]. *Lancet* 2002;359:2203.
32. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
33. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
34. ALLHAT Officers. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlorthalidone. *JAMA* 2000;283:1967-75.
35. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
36. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
37. Svensson P, Faire U, Sleight P, Yusuf S, Östergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures A HOPE Substudy. *Hypertension* 2001;38:e28-32.
38. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
39. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients

- | | |
|--|--|
| 40. Fuchs FD. Blood pressure-lowering drugs: essential | with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). <i>Lancet</i> 2003;362:782-8. |
| 41. Fuchs FD. Diuretics: drugs of choice for the initial management of patients with hypertension. <i>Exp Rev Cardiovasc Med</i> 2003;1:35-41. | therapy for some patients with normal blood pressure. <i>Expert Rev Cardiovasc Ther</i> 2004;2:771-5. |