

# Tratamento farmacológico da hipertensão no idoso

## Hypertension in the elderly: pharmacologic treatment

Tatiana Caccese Perrotti<sup>1</sup>, José Campos Filho<sup>1</sup>, Carlos André Uehara<sup>1</sup>, Clineu de Mello Almada Filho<sup>1</sup>, Roberto Dischinger Miranda<sup>1</sup>

### RESUMO

A hipertensão arterial é uma das afecções mais prevalentes na população idosa, com reconhecido papel como importante fator de risco na morbidade e na mortalidade cardiovasculares. Diversos ensaios clínicos têm demonstrado o inequívoco benefício do controle pressórico na redução de desfechos cardiovasculares maiores, como acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e surgimento de insuficiência cardíaca. Nessa faixa etária, no entanto, atingir as metas pressóricas recomendadas pelas diretrizes nacionais e estrangeiras geralmente requer a associação de dois ou mais fármacos, sendo o controle da pressão arterial o objetivo primário do tratamento. Na ausência de indicações preferenciais, os diuréticos tiazídicos (isoladamente ou em associação) representam a terapia de escolha pela eficácia comprovada em ensaios clínicos, sinergismo observado em quase todas as classes e com notável relação custo-benefício. É importante salientar que a frequente presença de comorbidades, o uso simultâneo de outras medicações e a condição socioeconômica devem individualizar a abordagem do paciente idoso.

### PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial, tratamento, idosos.

### ABSTRACT

Hypertension is very common in the aged population and it is a major risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Diverse clinical trials have demonstrated the unequivocal benefit of the hypertension management in the reduction of cardiovascular outcomes as stroke, myocardial infarction and heart failure. However, to reach the recommended target blood pressure in older persons generally requires association of two or more drugs. In the absence of compelling indications, thiazide-type diuretics (isolated or in association) are the primary choice in the elderly due to their accumulate evidence of efficacy in randomized controlled trials, synergic effect with most antihypertensive drugs and remarkable cost-effectiveness. It is important to emphasise that presence of frequent comorbid diseases, concurrent use of diverse drugs and the financial status should lead to individual approach of this group of patients.

### KEY WORDS

Hypertension, treatment, elderly.

### INTRODUÇÃO

Desde o final do século passado, o tratamento farmacológico da hipertensão arterial sistêmica (HAS) no idoso deixou de ser posto em dúvida para se tornar uma das medidas mais custo-efetivas na redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. Uma metanálise recente de 15 estudos randomizados

demonstrou a eficácia do uso de anti-hipertensivos tanto na hipertensão sistodiastólica (redução de 29% na morbidade e na mortalidade) quanto na hipertensão sistólica isolada (HSI) (redução de 34%)<sup>1</sup>. Apesar das evidências e das recomendações claras, os idosos ainda são o grupo etário que apresenta pior controle pressórico<sup>2</sup>. Um estudo epidemiológico realizado com

Recebido: 24/8/2006 Aceito: 9/10/2006

<sup>1</sup> Serviço de Cardiologia da Disciplina de Geriatria da Universidade Federal de São Paulo.

Correspondência para: José Campos Filho. Rua Prof. Francisco de Castro, 105 – 04020-050 – São Paulo-SP. E-mail: j\_campos@uol.com.br

idosos em São Paulo constatou que apenas 16% deles estavam com a pressão controlada<sup>3</sup>.

Diversas classes de anti-hipertensivos já demonstraram reduzir o risco cardiovascular em idosos, e, na maioria dos casos, é necessário associar fármacos com mecanismos de ação diferentes. Além da evidência de benefício clínico, a escolha do anti-hipertensivo deve considerar diversos fatores, como as comorbidades do paciente, o perfil de efeitos adversos, a interação medicamentosa, a posologia e até mesmo o preço do fármaco no mercado.

### PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO

Os idosos hipertensos devem ser tratados objetivando a redução da pressão arterial (PA) para níveis inferiores a 140/90 mmHg (130/80 mmHg em diabéticos e nefropatas). Níveis de PA diastólica menores que 65 mmHg devem ser evitados. Em pacientes com níveis muito elevados de PA, valores de PA sistólica até 160 mmHg podem ser inicialmente tolerados<sup>4</sup>.

Diferentemente dos jovens, os idosos possuem em média três a cinco doenças crônicas e somente 6% se considera livre de doenças<sup>3</sup>. Assim, as comorbidades freqüentemente norteiam a escolha do anti-hipertensivo, devendo-se dar preferência a fármacos que também possam trazer benefícios às outras doenças existentes (Tabela 1). As interações medicamentosas também devem ser ponderadas diante da alta prevalência de polifarmácia nessa faixa etária e do maior risco de eventos adversos.

A introdução do anti-hipertensivo deve ser feita em doses baixas e com aumento gradual, porém sem perder de vista o alvo de PA desejado. Os pacientes devem ser educados em relação à doença durante as consultas médicas, sempre que possível em grupos com assistência multiprofissional. No início

do tratamento e nos ajustes de dose, pode-se conseguir melhor controle e aderência com a realização de retornos ambulatoriais freqüentes a cada 2 a 4 semanas<sup>5</sup>.

A maioria dos pacientes necessita de dois ou mais fármacos de classes diferentes para o controle adequado da PA. Pacientes com HAS estágios 2 e 3 podem iniciar o tratamento já com duas classes em associação e em doses baixas<sup>4</sup>. O uso de fármacos em combinações de doses fixas é muito interessante, pois facilita a aderência. A escolha de fármacos com menor número de tomadas diárias, preferencialmente em dose única, também pode melhorar a aderência.

### TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

As tabelas 2 e 3 mostram características e resultados dos principais estudos clínicos realizados exclusivamente com população idosa: MRC-Elderly<sup>6</sup>, STOP-Hypertension<sup>7</sup> e STOP-Hypertension 2<sup>8</sup> para hipertensão sistodiastólica e SHEP<sup>9</sup>, Syst-Eur<sup>10</sup> e Syst-China<sup>11</sup> no tratamento da hipertensão sistólica isolada.

A análise crítica de recentes ensaios clínicos, como AL-LHAT<sup>13</sup>, ANBP-2<sup>14</sup>, LIFE<sup>15</sup>, VALUE<sup>16</sup> e ASCOT-BPLA<sup>17</sup>, coloca em discussão a comparação entre “novos” e “antigos” agentes anti-hipertensivos. Com base nas informações desses estudos, sugere-se que:

- na ausência de indicação formal, os beta-bloqueadores não representam uma opção anti-hipertensiva inicial para idosos;
- esse grupo etário geralmente necessita de duas ou mais drogas para um controle pressórico adequado, podendo um diurético tiazídico fazer parte desse esquema na maioria dos casos;

**Tabela 1.** Perfil de efeito dos anti-hipertensivos em outras doenças comuns no idoso

Classe de droga	Preferir em	Evitar em
Diuréticos tiazídicos	IC, osteoporose, AVC prévio	Incontinência urinária, prostatismo, gota
Diuréticos antagonistas da aldosterona	IC, IAM prévio	IRC, hipercalemia
Beta-bloqueadores	IC, doença arterial coronariana, taquiarritmias, migrânea, tremor essencial, hipertireoidismo	Bradiarritmias, broncoespasmo, doença arterial periférica grave
Bloqueadores do canal de cálcio	Doença arterial periférica, insuficiência coronariana sintomática, síndrome metabólica	IC (exceto anlodipino e felodipino)
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	IC, IAM ou AVC prévios, DM com nefropatia, IRC, síndrome metabólica	IRC severa, estenose artéria renal bilateral
Bloqueadores do receptor de angiotensina II	IC, DM com nefropatia, IRC, síndrome metabólica	IRC severa, estenose artéria renal bilateral
Simpatolíticos de ação central		Hipotensão ortostática
Alfa-bloqueadores		Hipotensão ortostática

AVC: acidente vascular cerebral; DM: diabetes melito; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; IRC: insuficiência renal crônica.

**Tabela 2.** Principais estudos clínicos de tratamento de hipertensão arterial sistêmica no idoso

Estudo	Pacientes	Intervenção	Resultados
MRC-Elderly	4.396 pacientes 65-74 anos PAS 160/209 e PAD < 115 mmHg Seguimento de 5,8 anos	Placebo ou hidroclorotiazida/ amilorida ou atenolol alvo de PAS 150/160 mmHg	Redução no risco de AVC (25%) nos grupos de tratamento ativo. Redução no risco de AVC (31%), de eventos cardiovasculares globais (35%) e coronarianos (44%) no grupo tratado com diuréticos
STOP-Hypertension	1.627 pacientes 70-84 anos PA ≥ 180/90 ou PAD >105 mmHg Seguimento de 2,1 anos	Placebo ou hidroclorotiazida/ amilorida ou atenolol ou metoprolol ou pindolol alvo de PA < 160/95 mmHg	Redução no risco de AVC (47%), de eventos cardiovasculares globais (40%) e de mortalidade global (43%) nos grupos com tratamento ativo
STOP-Hypertension 2	6.614 pacientes 70-84 anos PAS ≥ 180/230 x 90/120 e/ou PAD ≥ 105 mmHg Seguimento de 2,2 anos	Tratamento convencional (diuréticos e beta-bloqueadores) ou IECA (enalapril ou lisinopril) ou antagonistas de cálcio (felodipina ou isradipina) alvo de PA < 160/95 mmHg	Não houve diferença na morbidade nem na mortalidade cardiovasculares entre os grupos. Redução no risco de IC (22%) e IAM (23%) no grupo tratado com IECA versus bloqueador de cálcio

MRC-Elderly: Medical Research Council Trial in the Elderly; STOP Hypertension: Swedish Trial in Old Patients with Hypertension; STOP Hypertension 2: Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2.

Fonte: Adaptado de Miranda RD et al. Rev Bras Hipertens 2002;9(3):293-300.<sup>12</sup>

**Tabela 3.** Principais estudos clínicos de tratamento da hipertensão sistólica isolada no idoso

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

s/n: se necessário; SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program; Syst-Eur: Systolic Hypertension in Europe Trial; Syst-China: Systolic Hypertension in China Trial

Fonte: Adaptado de Miranda RD et al. Rev Bras Hipertens 2002;9(3):293-300.<sup>12</sup>

- o controle pressórico precoce apresenta um importante papel na prevenção cardiovascular.

#### DIURÉTICOS

Os tiazídicos são os fármacos de primeira escolha nos idosos, exceto naqueles casos em que há uma indicação preferencial (Tabela 1). Mesmo em baixas doses, os tiazídicos mantêm sua eficácia anti-hipertensiva, com baixo risco de efeitos colaterais (como hipopotassemia, hipomagnesemia e hiperuricemia)<sup>18,19</sup>, possuindo baixo custo e benefícios cardiovasculares comprova-

dos<sup>20</sup>. Seu uso é seguro e eficaz nos diabéticos<sup>21</sup> e nos casos de HSI<sup>9</sup>. A indapamida, um derivado das sulfonamidas, apresenta a vantagem de não interferir nos perfis glicêmico e lipídico.

Pela eficácia anti-hipertensiva discreta, diuréticos poupadores de potássio devem ser utilizados em associação a diuréticos tiazídicos ou de alça, com os antagonistas da aldosterona tendo mostrado benefício em pacientes pós-infarto e com insuficiência cardíaca em classes funcionais mais avançadas. Diuréticos de alça são utilizados nos pacientes com insuficiência renal

(filtração glomerular inferior a 25-30 mL/min) e naqueles com retenção líquida secundária a insuficiência cardíaca.

#### BETA-BLOQUEADORES

Na ausência de comorbidades, como insuficiência cardíaca congestiva e pós-infarto do miocárdio, não devem ser utilizados como monoterapia inicial<sup>22</sup>. Estudos recentes não demonstraram redução nos desfechos cardiovasculares nessa faixa etária e apresentam maior risco de ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC)<sup>17</sup>. Porém, em associação com diuréticos, seus benefícios foram demonstrados<sup>9,23</sup>. Os beta-bloqueadores menos lipofílicos (como o metoprolol e o bisoprolol) são preferíveis, pois ultrapassam menos a barreira hematoencefálica e apresentam menor risco de desencadear depressão, sonolência, confusão mental e distúrbio do sono.

#### BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO (BCC)

Entre os BCC, os diidropiridínicos de longa duração são os preferidos para a terapia de idosos hipertensos. São anti-hipertensivos eficazes, com comprovada eficácia na hipertensão sistólica isolada<sup>10</sup>. Em comparação a outros anti-hipertensivos, reduziram a incidência de AVC<sup>8,17,24</sup>. Os efeitos adversos são, em geral, dose-dependentes e podem limitar seu uso, pois pioram sintomas freqüentes em idosos, tais como obstipação intestinal, edema em membros inferiores e aumento do volume urinário.

#### INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (ECA)

Inibem o sistema renina-angiotensina (SRA), são eficazes no controle anti-hipertensivo e diminuem eventos cardiovasculares nos pacientes de alto risco<sup>14,25</sup>. Devem ser utilizados nos pacientes com insuficiência cardíaca ou portadores de disfunção ventricular esquerda<sup>26,27</sup>. Nos pacientes diabéticos, reduzem a proteinúria e retardam o declínio da função renal<sup>28</sup>, sendo também úteis na prevenção secundária do AVC<sup>29</sup>. As principais reações adversas são tosse seca e alteração do paladar. Cuidado especial deve ser tomado nos pacientes com insuficiência renal crônica e quando associado a um diurético poupador de potássio, pelo risco de hiperpotassemia.

#### BLOQUEADORES DO RECEPTOR DA ANGIOTENSINA II (BRA)

Atuam também no SRA pelo bloqueio específico dos receptores AT1. Têm eficácia semelhante aos inibidores da ECA, como demonstram diversos estudos<sup>30-35</sup>. Entre os anti-hipertensivos, são os que apresentam menor risco de efeitos adversos. As indicações e as precauções são semelhantes às dos inibidores da ECA.

#### OUTRAS CLASSES

Por apresentar inúmeros efeitos colaterais, devem ser evitados nessa faixa etária. Utilizar apenas nos casos refratários ou que apresentem contra-indicação a outros fármacos. Os alfa-bloqueadores podem induzir a tolerância medicamentosa e desencadear hipotensão postural. No estudo ALLHAT<sup>20</sup>, o grupo

que recebeu doxazosina apresentou maior risco de insuficiência cardíaca (IC). Simpatolíticos de ação central têm seu uso restrito em virtude dos efeitos colaterais freqüentes, como hipotensão ortostática, sonolência, déficit de memória, depressão e alucinação. Assim como os simpatolíticos, os vasodilatadores podem causar retenção hídrica, além de taquicardia reflexa. Nos casos de HA refratária associada à IC e com contra-indicação aos inibidores da ECA ou BRA, a hidralazina pode ser utilizada em associação a nitratos.

## REFERÊNCIAS

- Mulrow C, Lau J, Cornell J, Brand M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000028.
- Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States (1988-2000). *JAMA* 2003;290:199-206.
- Ramos LR, Toniolo Neto J, Cendoroglo MS *et al*. Two-year follow-up study of elderly residents in S. Paulo, Brazil: methodology and preliminary results. *Rev Saúde Pública* 1998;32(5):397-407.
- V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (disponível em [www.diabetes.org.br](http://www.diabetes.org.br)).
- Miranda RD, Moreira KECS, Gagliardi AMZ, Guarnieri AP, Ramos LR. Is it possible to improve treatment of severe hypertension? An experience of group assistance. *Gerontology* 2001;47(S1):397.
- MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405-12.
- Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L *et al*. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B *et al*. STOP Hypertension-2 study group. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 2000;354:1751-6.
- SHEP-Cooperative Research Group. 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). *JAMA* 1991;265:3255-64.
- Stassen JA, Fagard R, Thijs L. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic hypertension in Europe (SYST-EUR). *Lancet* 1997;350:757-64.
- Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1823-9.
- Miranda RD, Perrotti TC, Bellinazzi VR, Nóbrega TM, Cendoroglo MS, Toniolo-Neto J. Hipertensão arterial no idoso: peculiaridades na fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Hipertens* 2002;9(3):293-300.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trail. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic. *JAMA* 2000;288:2981-97.
- Wing LMH, 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.
- Dahlof B *et al*. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
- Julius S, Kiehlisen SE, Weber M *et al*. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363(9426):2022-31.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M *et al*; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
- Carlsen JE *et al*. Relation between dose of bendrofluazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ* 1990;300:975-8.

19. Siscovick DS *et al.* Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994;330:1852-7.
20. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosina vs chlortalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;283:1967-75.
21. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J *et al.*: Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-9.
22. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-9.
23. Cushman WC, Black HR. Hypertension in the elderly. *Cardiol Clin* 1999;17(1):79-92.
24. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
25. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A *et al.* Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality on hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
26. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G *et al.* Long term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-81.
27. Garg R, Yusuf S. Collaborative Group on ACE-inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-6.
28. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-562.
29. PROGRESS Collaborative Group. Randomized Trial of a perindopril-based-blood pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;35:1033-41.
30. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ *et al.* Effects of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial, the Losartan Heart Failure Survival Study, ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
31. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
32. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB *et al.*, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003.
33. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ *et al.* Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
34. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9.
35. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U *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.