

Diuréticos em hipertensão arterial: por que, como e quando?

JOSÉ GASTÃO ROCHA DE CARVALHO

Os objetivos terapêuticos em hipertensão não se limitam somente à redução dos níveis de pressão arterial, mas abrangem outros compromissos, como a maximização dos efeitos benéficos na morbidade e na mortalidade cardiovasculares, e no controle ou na redução dos fatores de risco, entre outros, sem inconvenientes aos pacientes. Sem comprometer esses objetivos, diuréticos em baixas doses devem ser opções preferenciais em monoterapia, junto com betabloqueadores, desde que seu uso não seja contra-indicado, ou que haja indicação específica para outra classe de drogas. Permanece, todavia, um desafio a ser enfrentado no sentido de demonstrar que ganhos adicionais na redução de morbidade e de morta-

lidade possam ser obtidos com outras drogas. Todavia, mais do que exercerem seu papel de terapeutas, têm os profissionais de saúde, particularmente os médicos, o compromisso de ultrapassar sua deficiência no papel de educadores, para que maiores ganhos sejam conquistados na detecção, no tratamento e no controle da hipertensão.

Palavras-chave: diuréticos, terapêutica anti-hipertensiva, drogas anti-hipertensivas, hipertensão arterial, diureticoterapia em hipertensão.

HiperAtivo 1998;2:97-103

Universidade Federal do Paraná

Endereço para correspondência:

Rua Pedro Demeterco, 984 — CEP 81530-320 — Curitiba — PR

Os objetivos terapêuticos em hipertensão não se limitam somente à redução dos níveis de pressão arterial, mas abrangem outros compromissos, como maximização dos efeitos benéficos na morbidade e na mortalidade cardiovascular, e controle ou redução dos fatores de risco, entre outros, sem inconvenientes aos pacientes. Sem comprometer esses objetivos, diuréticos em baixas doses devem ser opções preferenciais em monoterapia, junto com betabloqueadores, desde que seu uso não seja contra-indicado, ou que haja indicação específica para outra classe de drogas. Permanece, todavia, um desafio a ser enfrentado no sentido de demonstrar que ganhos adicionais na redução da morbidade e da mortalidade possam ser obtidos com outras drogas. Todavia, mais do que exercerem seu papel de terapeutas, têm os profissionais de saúde, particularmente os médicos, um compromisso de ultrapassar sua deficiência em seu papel de educadores, para que maiores ganhos sejam conquistados na detecção, no tratamento e no controle de hipertensão.

“I always use the newest medicines quickly before their effectiveness runs out” (Sir William Osler).

Nas últimas quatro décadas, presenciamos uma evolução notável nos conhecimentos sobre hipertensão. A partir de um relativo empirismo inicial, os objetivos terapêuticos em hi-

pertensão foram redimensionados, visando não somente à simples redução dos níveis pressóricos, mas efeitos benéficos na morbidade e na mortalidade cardiovasculares, na prevenção de arteriosclerose, no controle de outros fatores de risco, na reversão de lesões em órgãos-alvo, na redução dos efeitos adversos, na preservação da qualidade de vida, na consideração séria à relação custo-benefício e no controle de hipertensão na comunidade. Paralelamente à evolução terapêutica, mas não menos relevante, atenção crescente tem sido dedicada a programas visando à melhor conscientização do problema de hipertensão, a sua prevenção, ao tratamento e ao controle. Provavelmente, esses fatos têm contribuído para os declínios dramáticos em morbidade e mortalidade direta ou indiretamente atribuíveis à hipertensão. Nos Estados Unidos, os índices de mortalidade atribuíveis a acidente vascular cerebral foram reduzidos em aproximadamente 60% e os de doença cardíaca coronariana, em cerca de 53%, beneficiando homens, mulheres, brancos e afro-americanos, de 1972 a 1994⁽¹⁾. Porém, há necessidade de que sejamos lembrados que os maiores níveis de conscientização sobre hipertensão, tratamento e controle foram alcançados entre 1988 e 1991. Somente nessa fase, verificaram-se níveis de controle de 29% (pressões menores do que 140/90 mmHg), com 55% de hipertensos em

tratamento, a partir de níveis prévios de 31% em tratamento e apenas 10% sob controle adequado, de 1976 a 1980^(1, 2). No Brasil, persistem problemas cruciais na abordagem da hipertensão, principalmente em relação a sua detecção, acesso a drogas anti-hipertensivas e deficiente obediência terapêutica. Pior ainda, 15% a 50% dos hipertensos desconhecem sua condição, e um número significativo de pacientes abandona o seguimento terapêutico, de modo a se citar que 22,4%, apenas, comparecem regularmente a ambulatórios, decorridos dois anos do atendimento inicial^(3, 4). Será que esses números nos permitem acreditar que o tratamento farmacológico da hipertensão e a intervenção sobre estilos de vida foram os mais influentes determinantes da redução dos níveis de mortalidade? Ou será que o controle terapêutico apenas parcial já resulta em importantes ganhos como os previamente relatados?

Claro é que a hipertensão continua a ser uma das condições mais comuns tratadas pelos clínicos e certamente tem maior participação na mortalidade de doenças cardiovasculares (50% de todos os óbitos nos Estados Unidos) e nas despesas a elas relacionadas, que continuam a crescer e que, hoje, excedem as cifras de US\$ 100 bilhões por ano⁽⁵⁾. Por outro lado, a seleção do tratamento apropriado constitui um desafio constante à medida que evolui o desenvolvimento de drogas anti-hipertensivas. Todavia, da mesma maneira que viemos a não reconhecer e confirmar a existência de uma simples causa ou mecanismo fisiológico em hipertensão, também não existe uma única monoterapia anti-hipertensiva que seja uniformemente efetiva. Nesse aspecto, as drogas podem ser efetivas em 30% a 50% dos pacientes⁽⁶⁻⁸⁾, justificando, de um lado, o desenvolvimento de novas drogas, e, por outro lado, a necessidade de combinação de drogas no sentido de propiciar controle terapêutico adequado, sem exclusão de diureticoterapia.

Aí reside, de certa maneira, uma das contradições em relação à diureticoterapia em hipertensão, criticada muito mais pelos potenciais e históricos efeitos adversos, em detrimento de seus reconhecidos benefícios e de sua reconhecida necessidade, de certa maneira ressurgidos a partir de estudos recentes, principalmente em idosos, com a demonstração de redução de eventos cardiovasculares (Tabela I)⁽⁹⁻¹¹⁾.

Claramente, os diuréticos resistiram, ainda que parcialmente, a essa evolução e ao impacto de interesses de mercado e permanecem, mesmo no VI Joint National Committee, como

escolhas iniciais de monoterapia em hipertensão, em razão de sua eficácia demonstrada, perfil favorável de segurança, baixo custo, e efeitos comprovados em reduzir a morbidade e a mortalidade associadas à hipertensão, apreciados em 17 grandes ensaios terapêuticos⁽¹²⁾. Na seqüência histórica de estudos de meta-análise, desde 1986 até 1994, demonstrou-se claramente a reversão de eventos coronarianos em -16%,⁽¹³⁾ anteriormente não aceita. Desse modo, a simples generalização de que novas drogas possam ser preferíveis exige a demonstração confiável de que possam ser diferentes em relação ao risco de doença coronariana quando comparadas a diuréticos, o que pode necessitar da observação de alguns milhares de eventos de doença cardíaca coronariana em comparações de amostras randômicas, o que, sem dúvida, é algo além de demonstrar o simples efeito redutor dos eventos.⁽¹⁴⁾ Para aqueles que acreditam que a controvérsia ainda não está resolvida, um estudo patrocinado pelo National Institutes of Health, denominado "The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack" (ALLHAT), que será completado provavelmente em 2002, com inclusão de 40.000 pacientes que deverão ser recrutados até meados de 1998 e que serão estudados com várias drogas anti-hipertensivas, poderá resolver a questão do efeito de drogas anti-hipertensivas na incidência de doença coronariana e morte cardíaca⁽¹⁵⁾. Mas em plena consonância com o impacto do desenvolvimento e da comercialização de novas drogas, observa-se que fármacos como os inibidores da enzima conversora de angiotensina I, os betabloqueadores e os antagonistas de cálcio substituíram diuréticos como drogas anti-hipertensivas de uso mais freqüente, com o conseqüente aumento do custo diário da terapêutica farmacológica por paciente em cerca de 100%, como observado em Auckland, entre 1982 e 1994⁽¹⁶⁾.

Entre as drogas anti-hipertensivas, os diuréticos apresentam uma propriedade única, no sentido de desencadear natriurese inicial, que até pode ser excessiva, com posterior reequilíbrio do metabolismo de sódio mesmo com níveis pressóricos reduzidos, configurando um desvio à direita da curva pressão-natriurese⁽¹⁷⁾. Essa propriedade natriúrica é fundamental e sua intensidade permite classificar os diferentes diuréticos em termos de potência (Tabela II)⁽¹⁸⁾.

Os diuréticos de ação prolongada e de eficácia média, em particular os tiazídicos e variantes heterocíclicos mencionados, têm sido preferencialmente utilizados no tratamento da

Tabela I. Redução dos eventos cardiovasculares em estudos empregando diuréticos.

Eventos	SHEP (%)	STOP (%)	MRC (%)
Acidentes vasculares cerebrais	36	47	25
Eventos coronarianos	27	28	19
Eventos cardiovasculares	32	40	17

Tabela II. Classificação e principais locais de ação dos diuréticos. Números entre parênteses representam a fração máxima de sódio (FMS) excretada, apresentando a excreção de sódio como porcentagem do sódio filtrado. (Adaptado da referência 18.)

<p>Grupo I — Diuréticos de alta eficácia (FMS > 15%) Local de ação: porção ascendente medular da alça de Henle. a) Organomercuriais: mersalil b) Derivados do ácido fenoxiacético (não-mercurial): ácido etacrínico, (-) indacrinona c) Sulfamoil-benzoatos: furosemida, bumetanida, piretanida, torasemida, azosemida d) Aminopirazolinonas: muzolimina e) Aminometilfenóis: MK 447 f) Tiazolidonas: etozolina, (-)ozolinona</p> <p>Grupo II — Diuréticos de eficácia média (FMS: 5% a 10%) Local de ação: porção inicial do túbulo distal a) Benzotiadiazinas (tiazidas e hidrotiazidas): clortiazida, flumetiazida, benziazida, hidroclortiazida, hidroflumetiazida, triclorometiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, bendrofluazida, meticlotiazida, politiazida b) Variantes heterocíclicas de benzotiadiazinas: ftalimidinas (clortalidona, clorexolona), quinazolinonas (quinetazona, metolazona), benzenossulfonamidas (mefrusida), clorobenzamidas (clopamida, indapamida, xipamida) c) Derivados do ácido fenoxiacético: diuréticos uricosúricos polivalentes — ácido tienfílico, (+) indacrinona</p> <p>Grupo III — Diuréticos de eficácia menor (FMS < 5%) a) Xantinas (dilatação da artéria aferente/túbulo proximal): aminofilina b) Agentes osmóticos (túbulo proximal, artéria aferente): manitol, isosorbida c) Poupadores de potássio (túbulo distal/túbulo coletor): antagonistas competitivos da aldosterona (espirolactona, K-canrenoato, pteridinas (triamtereno) e carboxamida pteridinas (amilorida)</p>
--

hipertensão arterial, tendo como características gerais a fácil absorção oral, a excreção renal e a ligação protéica no plasma. Os diuréticos de alça, de alta eficácia, de meia-vida mais curta, são utilizados em formas mais graves de hipertensão, especialmente na presença de insuficiência renal ou insuficiência cardíaca, ou em hipertensão arterial, ou em hipertensão refratária, quando houver necessidade de natriurese mais efetiva. Recentemente, a torasemida foi acrescentada à subclasse de diuréticos de alça, tendo como peculiaridade uma ação mais longa, que a torna útil no tratamento de hipertensão crônica. Os diuréticos poupadores de potássio são usualmente empregados em combinações terapêuticas, visando atenuar o efeito hipocalêmico de outros diuréticos, que tem sido implicado em arritmias e morte súbita⁽¹⁹⁻²²⁾. A despeito dessas considerações, existe a verificação de que pelo menos em clínica geral os padrões de prescrições de diuréticos não são suficientemente adequados, de tal modo que quando tiazídicos e drogas relacionadas são prescritas para hipertensão, o objetivo mais freqüente de indicação, a dose diária é excessiva em uma significativa proporção de casos⁽²³⁾. Da mesma maneira que nenhuma droga anti-hipertensiva é uniformemente efetiva como monoterapia em população não-selecionada, não há uma droga que possa ser considerada ideal em todos os aspectos. Todavia, muitas das características de uma droga ideal, confor-

me a Tabela III, são encontradas nos diuréticos⁽²⁴⁾, e algumas delas devem ser destacadas.

Tabela III. Características de uma droga inicial ideal.

- Efetiva como monoterapia.
- Bem tolerada pela maioria dos pacientes.
- Não dispendiosa.
- Facilmente ajustável em suas doses.
- Com efeitos hemodinâmicos apropriados.
- Efetiva na redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares.
- Interações mínimas com outras drogas.
- Capaz de aumentar o efeito de outras drogas anti-hipertensivas.
- Sem pseudotolerância.
- Com ação suficientemente longa.
- Contra-indicações pouco frequentes.
- Sem interferência prejudicial na qualidade de vida.

Como monoterapia, os diuréticos têm efeito anti-hipertensivo pouco diferente de diltiazem, atenolol, clonidina, captopril e prazosina, sendo efetivo em doses tão baixas quanto o

equivalente a 12,5 mg de hidroclorotiazida, com mínimos efeitos bioquímicos⁽⁸⁾. Evidentemente, existe dificuldade em definir a dose mínima de diurético necessária para alcançar efeito anti-hipertensivo dissociado dos efeitos bioquímicos adversos, mas se reconhece que a resposta terapêutica de tiazídicos em hipertensão não depende necessariamente de doses maiores que 25 mg, de tal modo que a resposta “horizontalizada” (“flat-dose response”) da pressão arterial em relação a diferentes doses de tiazídicos demonstra claramente que doses menores de diuréticos podem apresentar efeito anti-hipertensivo significativo^(25, 26), com minimização dos efeitos adversos, como distúrbios eletrolíticos, elevações de colesterol e aumento dos níveis de ácido úrico, listados, entre outros, na Tabela IV. Essa resposta também tem sido verificada com outros diuréticos, isoladamente ou em esquemas combinados com outras drogas⁽²⁷⁻³⁶⁾.

No passado recente, as maiores preocupações clínicas concentraram-se na alegada falha da terapêutica anti-hipertensiva convencional em reduzir a incidência de infarto do mio-

desse efeitos seja relacionado à dose de diurético empregada⁽³⁷⁾. Na verdade, é provável que a adoção de aconselhamento visando à modificação de estilos de vida, no sentido de reduzir o peso, a ingestão de sódio e o consumo de álcool, e de aumentar a atividade física, exerça efeitos benéficos, a longo prazo, na pressão arterial e nas frações lipídicas de interesse, inclusive com a utilização de diuréticos⁽³⁸⁾.

Em relação ao problema do custo, apesar de as objeções em relação ao fato de que a frequência de monitorização clínica e laboratorial dos efeitos adversos dessas drogas poderia depreciar a alegada vantagem dos diuréticos, torna-se evidente que esse é um aspecto relevante, com os baixos níveis de tratamento e de controle, particularmente no Brasil (Tabela V).

Em relação aos efeitos hemodinâmicos dos diuréticos, ultrapassada a fase inicial de redução do débito cardíaco e de volume plasmático contraído, progridem, em poucas semanas, a uma fase de predominância hemodinâmica de redução da resistência periférica vascular, com tendência de regressão

Tabela IV. Efeitos adversos de diuréticos.

Efeitos adversos gerais de tiazídicos e diuréticos de alça		
Hipopotassemia	Hiponatremia	
Hipomagnesemia	Hiperuricemia	
Gota (clínica)	Hipovolemia	
Hipercolesterolemia	Distúrbios gastrointestinais	
Hipotensão	Alcalose metabólica	
Farmacodermia	Hiperglicemia	
Efeitos adversos classe-específicos		
Tiazídicos	Diuréticos de alça	Poupadores de K+
Hipopotassemia	Hipocalcemia	Hiperpotassemia
Impotência reversível		Hiponatremia
Neutropenia		Acidose hiperclorêmica
Trombocitopenia		
Hipercalcemia		

cárdio e morte súbita tão efetivamente como em relação a acidentes vasculares cerebrais, com atenção especial à diuretico-terapia, em vista dos efeitos bioquímicos associados a seu uso. Nesse particular, o aumento dos componentes lipídicos aterogênicos, colesterol total, triglicérides e LDL-colesterol, hipopotassemia, hiperuricemia, intolerância à glicose e alteração do metabolismo de insulina foram cogitados com frequência como componentes indesejáveis dos efeitos diuréticos, embora se reconheça, atualmente, que o maior componente

ao basal dos valores de débito cardíaco e persistência de discreta contração de volume plasmático, que seria o efeito apropriado em relação ao tratamento da hipertensão arterial⁽³⁹⁾. É interessante notar que alguns dos efeitos vasculares observados agudamente com a administração parenteral de diurético não necessariamente dependem da função excretória renal, de tal modo que mesmo em pacientes em tratamento hemodialítico, a furosemida pode reduzir a pré-carga ventricular esquerda por provável dilatação do leito venoso

Tabela V. Custo de algumas drogas anti-hipertensivas selecionadas entre vários representantes, comparadas à hidroclorotiazida na apresentação de 50 mg, calculado por unidade de apresentação (comprimido, drágea, cápsula) de acordo com o Index Farmacêutico, Ano 1, Janeiro 1998, número 2.

Droga anti-hipertensiva	Custo	Droga anti-hipertensiva	Custo
Hidroclorotiazida 50 mg	1,0	Nifedipina Retard 10 mg	2,27
Clortalidona 12,5 mg	0,76	Felodipina 5 mg	10,89
Clortalidona 25 mg	1,36	Felodipina 10 mg	20,1
Furosemida 40 mg	2,23	Amlodipina 5 mg	13,72
Bumetanida 1 mg	2,04	Amlodipina 10 mg	25,78
Metildopa 250 mg	2,75	Lacidipina 4 mg	11,76
Metildopa 500 mg	5,34	Mibefradil 50 mg	13,01
Propranolol 40 mg	0,68	Captopril 25 mg	4,46
Propranolol 80 mg	1,59	Fosinopril 10 mg	12,08
Atenolol 50 mg	4,37	Enalapril 10 mg	7,74
Atenolol 100 mg	7,46	Perindopril 2 mg	13,22
Clonidina 0,15 mg	0,76	Losartan 50 mg	18,92
Moxonidina 0,2 mg	9,27	Valsartan 80 mg	13,34
Nifedipina 10 mg	1,63		

periférico⁽⁴⁰⁾. Na modernidade terapêutica, particular atenção tem sido dedicada à qualidade de vida durante intervenções terapêuticas. Recentemente, a intervenção em estilos de vida combinada a tratamento farmacológico (acebutolol, amlodipina, clortalidona, doxazosin e enalapril) foi avaliada em pacientes com hipertensão categorizada como estágio I, não se demonstrando deterioração da qualidade de vida com qualquer uma das cinco drogas empregadas, dando-se destaque ao efeito benéfico de intervenções no controle de peso e aumento de atividade física⁽³⁸⁾.

Em hipertensão, os objetivos fundamentais da abordagem terapêutica ainda são a redução da pressão arterial com mínimos inconvenientes aos pacientes, maximizando a prevenção de complicações cardiovasculares, cerebrovasculares, renais e metabólicas associadas à hipertensão ou a seu tratamento. Sem comprometer esses objetivos, os diuréticos devem ser opções preferenciais em monoterapia, junto com betabloqueadores, a menos que seu uso seja contra-indicado

por doença concomitante e por intolerância a seu uso, ou que haja indicação específica para outra classe de drogas, como acontece em algumas doenças cardiovasculares, diabetes melito e presença de lesão renal, entre outras. Algumas das falhas do tratamento anti-hipertensivo a longo prazo provavelmente refletem o deficiente reforço do tratamento não-farmacológico (ou modificação de estilos de vida), apesar de sua recomendação a todos os pacientes, e também do baixo nível de controle da pressão arterial na comunidade, que provavelmente formam o maior desafio a ser enfrentado nos próximos anos: melhorar o papel de educadores dos profissionais de saúde, a fim de que se possa oferecer benefício adicional na conscientização, no tratamento e no controle da hipertensão arterial, e, conseqüentemente, continuidade da redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. Essa é uma deficiência que ultrapassa de longe qualquer consideração de efeitos adversos de drogas e que independe da oferta de novas drogas no mercado.

Diuretics in hypertension

JOSÉ GASTÃO ROCHA DE CARVALHO

Any therapeutic approach for hypertension must be directed not only to blood pressure control, but to achieve maximal benefits on cardiovascular morbidity and mortality, effective protection against target organ damage and control of associated risk factors, without causing significant inconveniences to patients. In spite of an expansion of different types of antihypertensive drugs, low-dose diuretic monotherapy remains as an initial and effective first choice for hypertension, unless there are no compelling indications for other specific agents, because several randomized controlled trials have demonstrated a reduction in morbidity and mortality with diuretics (as well with beta-blockers). However, more than playing their role as therapists, clinicians and other health staff members must improve their performances as educators in community programs for better detection, treatment and control of hypertension.

Key words: diuretics, antihypertensive therapy, drugs for hypertension, diuretic monotherapy for hypertension, hypertension.

HiperAtivo 1998;2:97-103

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Sixth Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Program. NIH Publication No. 98-4080, November 1997.
2. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-13.
3. Achutti A, Medeiros AMB, Azambuja MIR, et al. Hipertensão arterial no Rio Grande do Sul. *Bol Saúde (Escola de Saúde Pública)* 1985;12:6-55.
4. Oigman W, Cordeiro HA, Benchimol AB, et al. Abandono do tratamento na hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol* 1977;30:247-53.
5. Sowers JR, Weir MR. A reappraisal of the therapeutic issues in hypertension. *Am J Med* 1996;101(suppl 3A):1S-2S.
6. Laragh JH. Strategies in choosing therapy for hypertension. In: Kaplan NM, et al., eds. *New Therapeutic Strategies in Hypertension*. New York: Raven Press, 1989;pp.141-69.
7. Veterans Administration Cooperative Study. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. II. Results of long-term therapy. *JAMA* 1982;248:2004-11.
8. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1992;328:914-21.
9. Dahlöf B, Lindholm L, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
10. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992;304:405-12.
11. The Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Implications of the systolic hypertension in the elderly program. *Hypertension* 1993;21:335-43.
12. Black HR. The evolution of low-dose diuretic therapy: the lessons from clinical trials. *Am J Med* 1996;101(suppl 3A):47S-52S.
13. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994;50(2):272-98.
14. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat Med* 1984;3(4):409-22.
15. Misael AM, Souza REMB, Machado CE. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *HiperAtivo* 1998;5(1):24-6.
16. Trye P, Jackson R, Yee RL, et al. Trends in the use of blood pressure lowering medications in Auckland, and associated costs, 1982-94. *N Z Med J* 1996;109(1026):270-2.
17. Saito F, Kimura G. Antihypertensive mechanism of diuretics based on pressure-natriuresis relationship. *Hypertension* 1996;27:914-8.
18. Lant A. Diuretics: clinical pharmacology and therapeutic use (part I). *Drugs* 1987;29:57-87.
19. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Baseline rest electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment, and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 1986;55:1-

- 15.
20. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, et al. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987;317:787-92.
21. 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.
22. Hoes AW, Grobbee DE. Diuretics and risk of sudden death in hypertension — evidence and potential implications. *Clin Exp Hypertens* 1996;18(3-4):523-35.
23. Straand J, Rokstad K. Are prescribing patterns of diuretics in general practice good enough? A report from the Møre & Romsdal Prescription Study. *Scand J Prim Health Care* 1997;15(1):10-5.
24. Gifford RW, Borazanian RA. Traditional first-line therapy: overview of medical benefits and side effects. *Hypertension* 1989;13(suppl 1):I-119-24.
25. Beerman B, Groschinski-Grind M. Antihypertensive effects of various doses of hydrochlorothiazide and its relation to the plasma levels of the drug. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;13:195-201.
26. Flack JM. Evidence for the efficacy of low-dose diuretic monotherapy. *Am J Med* 1996;101(suppl 3A):53S-60S.
27. Holzgreve H, Middeke M. Risk-benefit aspects of antihypertensive drugs. *Drugs* 1992;44(suppl 1):67-73.
28. McVeigh G, Galloway D, Johnston D. The case for low-dose diuretics in hypertension: comparison of low and conventional doses of cyclopentiazide. *Br Med J* 1988;297:95-8.
29. Johnston GD, Wilson R, McDermott BJ, et al. Low-dose cyclopentiazide in the treatment of hypertension: a one year community-based study. *Q J Med* 1991;73(286):135-43.
30. Carlsen JE, Kober L, Torp-Pedersen C, et al. Relation between dose of bendrofluazide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *Br Med J* 1990;300:975-8.
31. Bengtsson C, Johnsson G, Sannerstedt R. Effect of different doses of chlorthalidone on blood pressure, serum potassium, and serum urate. *Br Med J* 1975;1:197-9.
32. Materson BJ, Oster JR, Michael UF. Dose response to chlorthalidone in patients with mild hypertension: efficacy of a lower dose. *Clin Pharmacol Ther* 1979;24:192-5.
33. Vardan S, Mehrotra KG, Mookherjee S, et al. Efficacy and reduced metabolic side effects of a 15-mg chlorthalidone formulation in the treatment of mild hypertension. *JAMA* 1987;258:484-8.
34. Meyer-Sabellek W, Gotzen R, Heitz J, et al. Serum lipoprotein levels during long-term treatment of hypertension with indapamide. *Hypertension* 1985;7(suppl 2):II-170-4.
35. Gerber A, Weidmann P, Bianchetti MG, et al. Serum lipoproteins during treatment with the antihypertensive agent indapamide. *Hypertension* 1985;7(suppl 2):II-164-9.
36. Morledge HJ. Clinical efficacy and safety of indapamide in essential hypertension. *Am Heart J* 1983;106:229-32.
37. Thompson WG. An assault on old friends: thiazide diuretics under siege. *Am J Med Sci* 1990;300(3):152-8.
38. Grimm Jr RH, Grandits GA, Cutler JA, et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1997;157(6):638-48.
39. De Carvalho JGR, Dunn FG, Lohmoller G, et al. Hemodynamic correlates of prolonged thiazide therapy: comparison of responders and non-responders. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22:875-80.
40. Schmieder RE, Messerli FH, De Carvalho JGR, et al. Immediate hemodynamic response to furosemide in patients undergoing chronic hemodialysis. *Am J Kidney Diseases* 1987;9(1):55-9.