



O USO DE BETABLOQUEADORES PARA O CONTROLE DA ANSIEDADE EM CANDIDATOS À HABILITAÇÃO DE MOTORISTA

The use of beta-blockers for anxiety control on driver's license candidates

José Celso Cunha Guerra Pinto Coelho¹, Rafaela de Moraes Miranda², Luciana Costa Ferreira³, Marcela Rezende Salles⁴, Natássia Alfenas Antunes Hofmann⁵

RESUMO

Introdução: A ansiedade é a resposta fisiológica do organismo a situações estressantes. Porém, quando exacerbada, pode prejudicar a funcionalidade do indivíduo. Uma das situações em que a ansiedade é bastante presente é o exame para obtenção da habilitação de motorista. Um meio comum de tentativa de controle sintomático da ansiedade é o uso de betabloqueadores, que frequentemente é feito sem orientação médica. **Objetivo:** Determinar a frequência do uso de betabloqueadores para a redução da ansiedade em candidatos à habilitação de motorista. **Método:** Foi realizado um estudo transversal, em que candidatos ao exame de direção foram submetidos a questionários, com o intuito de determinar a frequência dessa medida para redução dos sinais e sintomas da ansiedade. A análise estatística utilizada no trabalho foi o cálculo de Prevalência e Razão de Prevalência em dados obtidos de estudo transversal, utilizando-se amostra aleatória. **Resultados:** Verificou-se o uso de medicação betabloqueadora em 7,3% dos 385 entrevistados. Destes, apenas 14,3% foram aconselhados por médicos, e 17,9% possuíam fatores de risco limitantes a administração da mesma, como asma. **Conclusão:** O uso de betabloqueadores para controle da ansiedade é realizado sem orientação médica em frequência alarmante, fato preocupante pois traz risco a saúde desses indivíduos.

Palavras-chave: Antagonistas Adrenérgicos beta; Ansiedade; Automedicação

¹Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais/ Hospital Universitário Ciências Médicas - Belo Horizonte, MG-Brasil.

²Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais/ Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais/ Hospital São Geraldo-Belo Horizonte, MG-Brasil.

³Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais/ Hospital Madre Teresa-Belo Horizonte, MG-Brasil.

⁴Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais/ Hospital da Previdência IPSEMG-Belo Horizonte, MG-Brasil.

⁵Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais-Belo Horizonte, MG-Brasil.

Autor para correspondência: Rafaela de Moraes Miranda - Av. Cristóvão Colombo, n 157 apto 204. Bairro: Funcionários - CEP 30140140 - Belo Horizonte-MG - email: rafaela_morais_miranda@hotmail.com

Os autores declaram não existir conflitos de interesses.

ABSTRACT

Introduction: Anxiety is the physiological response of the organism to stressful situations. However, when exacerbated, it can reduce the functionality of the individual. One of the situations in which anxiety is very common is the driver's license exam. A common mean of symptomatic control of anxiety is the use of beta-blockers, which is often taken without medical guidance. **Objective:** To determine the frequency of beta-blockers' use for anxiety reduce in driver's license candidates. **Method:** A cross-sectional study was made in which driver's license candidates were submitted to questionnaires, in order to determine the frequency of this behavior to reduce the signs and symptoms of anxiety. The statistical analysis used in the study was the calculation of Prevalence and Prevalence Ratio in data obtained from a cross-sectional study, using a random sample. **Results:** The use of beta-blocker medication was verified in 7.3% of the 385 interviewees, which only 14.3% of these were advised by physicians, and 17.9% had risk factors limiting its administration, such as asthma. **Conclusion:** The use of beta-blockers to control anxiety is frequently performed without medical guidance, a worrying fact since it is a risk to the health of these individuals.

Keywords: Adrenergic beta-Antagonists; Anxiety; Self Medication.

INTRODUÇÃO

A ansiedade, segundo Andrade e Gorenstein¹, é um estado emocional com componentes psicológicos e fisiológicos, que faz parte da resposta normal do organismo a situações de estresse. Quando controlada, proporciona uma resposta adequada à situação de perigo ou desafio, porém se desproporcional à circunstância que a desencadeia ou não direcionada a um objetivo, torna-se patológica. Contudo, apesar de o controle da ansiedade ser buscado por muitos com o intuito de melhorar seu desempenho frente a situações estressantes, existe a possibilidade de essa inibição prejudicar as respostas do organismo a situações extremas.

Muitos são os meios utilizados para o controle da ansiedade, podendo ou não ser indicados por profissionais da saúde. Dentre eles, está o uso de betabloqueadores, principalmente como automedicação. Apesar de serem mais usados no controle da hipertensão arterial, podem ser usados para o tratamento de transtornos de ansiedade por terem efeito rápido, não viciarem e não causarem tanta sonolência quanto os benzodiazepínicos. Melhora o desempenho de artistas e estudantes antes de grandes apresentações ao controlar os sintomas físicos da ansiedade como batimento cardíaco acelerado (prevenindo a taquicardia), respiração rápida, tremor e sudorese².

Um dos problemas do uso de betabloqueadores não seletivos é sua ação nos receptores beta-2 localizados nos brônquios, podendo iniciar ou exacerbar o broncoespasmo. Assim são contraindicados, por exemplo, no caso de doença broncoespástica (doença pulmonar obstrutiva crônica e asma). A fobia social é um transtorno crônico que leva a um prejuízo importante do funcionamento dos pacientes. Na última década, maior ênfase tem sido dada a farmacoterapia da ansiedade social. Os betabloqueadores são

uteis na fobia social circunscrita, enquanto os antidepressivos, especialmente os inibidores seletivos de recaptção de serotonina, são a primeira escolha nos quadros de fobia social generalizada².

É escassa na literatura a abordagem dos efeitos deletérios do uso de betabloqueadores como automedicação para o tratamento dos sintomas físicos da ansiedade. Assim, objetiva-se neste estudo determinar a frequência do uso de betabloqueadores para a redução da ansiedade em candidatos à habilitação de motorista, avaliando seu uso tanto como prescrição médica, quanto como automedicação.

MÉTODO

Foi realizado um estudo transversal, em que os candidatos ao exame de direção foram submetidos a questionários para coleta de dados, logo após a primeira fase do exame de direção, enquanto os participantes aguardavam a segunda fase. Esses questionários foram aplicados em todas as áreas de exame de uma capital metropolitana (CEPEL, Alípio de Melo e Gameleira). Os candidatos responderam as perguntas acerca do exame que acabaram de realizar e os possíveis exames anteriores.

Para a determinação do tamanho da amostra foi realizado um cálculo amostral, baseando-se em uma população de cerca de 250 mil pessoas, composta pelo total de indivíduos que realizaram exame em Belo Horizonte no ano de 2012, segundo dados do Detran-MG. Foi considerado um erro amostral de 5% e um intervalo de confiança de 95%. Desse modo, a amostra obtida foi de 385 participantes.

Os participantes assinaram um TCLE e foram esclarecidos acerca da confidencialidade das informações coletadas e da privacidade dos sujeitos da pesquisa.

Foram incluídos no estudo homens e mulheres de todas as idades. Estes foram

selecionados aleatoriamente por ordem de término do exame. Foram excluídos do estudo indivíduos que fazem uso rotineiro de betabloqueadores, por motivos de doenças cardiovasculares, pois o objetivo é avaliar o uso esporádico desses medicamentos.

Após a coleta dos dados, estes foram avaliados, a fim de definir qual a porcentagem de participantes que fizeram uso de betabloqueadores para a realização do presente exame ou de possíveis exames anteriores. Determinou-se também o risco que os participantes se submeteram ao utilizarem betabloqueadores sem prescrição médica. Paralelamente, foi analisado, dentre as pessoas que não utilizaram nenhum medicamento para o controle da ansiedade, se haveria indicação para tal, avaliando os possíveis riscos de se indicar medicamentos sem o conhecimento de suas contraindicações e efeitos colaterais. A análise estatística foi realizada utilizando-se o software EPI-INFO.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário São José (CAAE: 11982312.8.0000.5134).

RESULTADOS

Foram entrevistadas 385 pessoas. A idade dos entrevistados variou entre 18 e 57 anos, sendo a média de 24,7 anos. Com relação ao sexo dos entrevistados, 216 (56,1%) eram mulheres, enquanto 169 eram homens, contribuindo com 43,9% do total (Gráfico 1).

Dentre as 385 pessoas que participaram da pesquisa, 357 (92,7%) não haviam utilizado os betabloqueadores citados no questionário, e 28 (7,3%) haviam utilizado (Gráfico 2).

Gráfico 1. Participantes da pesquisa segundo o sexo.

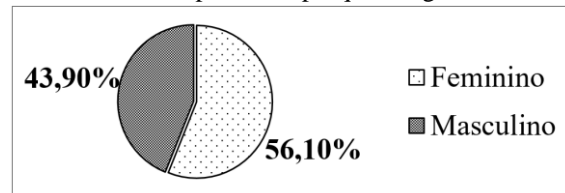


Gráfico 2. Uso de Betabloqueadores.

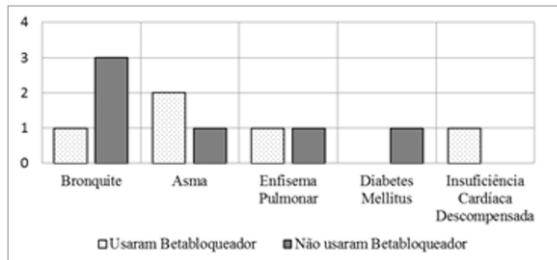


Em meio às pessoas que não utilizaram os medicamentos, o uso foi aconselhado para 86 participantes (22,3%). Dentre estes, a orientação foi realizada por amigos em 77 casos (89,5%), por médicos em dois casos (2,3%), por instrutores em cinco casos (5,8%) e por outros profissionais de saúde em dois (2,3%) casos.

Quando perguntados sobre o motivo que os levou a não utilizarem os medicamentos que lhe foram sugeridos, 44 (51,2%) não acharam que o medicamento fosse necessário, 10 (11,7%) pensaram que seu uso poderia atrapalhar a realização do exame, 20 (23%) ficaram com medo dos possíveis efeitos colaterais, dois (2,3%) não tiveram a oportunidade de adquirir a medicação e dois (2,3%) não podiam utilizá-la, pois possuíam contraindicações. 8 participantes não explicaram o que os levou a preferir não utilizar esses medicamentos. Dos participantes que foram aconselhados a utilizar betabloqueadores e não o fizeram, 29 (33,8%) conheciam e 49 (57,0%) não conheciam as contraindicações dos mesmos. Oito participantes não responderam se conheciam essas contraindicações. Dentro deste mesmo grupo de participantes que não utilizaram os medicamentos apesar de terem sido

aconselhados, três (3,5%) tinham bronquite, três (3,5%) tinham asma, um (1,2%) sofria de enfisema pulmonar e um (1,2%) possuía diabetes mellitus (Gráfico 3).

Gráfico 3. Contraindicações em relação ao uso de betabloqueadores.



Abordando, a partir de agora, os candidatos que utilizaram algum betabloqueador citado no questionário, a idade mínima destes foi de 18 anos, a máxima de 22 e a média de 24,6. Dois participantes não responderam esse item. 16 (57,1%) eram do sexo feminino e 12 (42,9%) do sexo masculino. O número de exames realizados por esse grupo variou de 1 a 10, tendo como média 3,3 exames. Os medicamentos utilizados foram propranolol (23 participantes - 82,1%), pindolol (1 participante - 3,6%) e atenolol (4 participantes - 14,3%). Analisando os 28 participantes que usaram algum betabloqueador, o aconselhamento foi feito por amigos em 14 (50%), instrutor em 2 (7,1%), médico em 4 (14,3%), outro profissional de saúde em quatro (19,3%), e meios de comunicação em 3 casos (10,7%). Um participante (3,6%) utilizou o medicamento sem aconselhamento.

Dezesseis candidatos (57,1%) fizeram uso dos medicamentos horas antes do exame, nove (32,1%) iniciaram o uso no dia anterior, um (4,3%) fez uso por três meses antes do exame e dois (7,1%) iniciaram o uso um ano antes. Dezesseis participantes (57,1%) estavam usando betabloqueadores pela primeira vez enquanto doze (42,9%) já haviam usado esse medicamento em exames anteriores.

Treze usuários (46,4%) conheciam as contraindicações dos medicamentos, 13 (46,4%) não conheciam e duas pessoas não responderam a esse item. Cinco participantes (17,9%) possuíam contraindicações (Gráfico 03). Um deles tinha bronquite crônica, outro possuía insuficiência cardíaca descompensada, asma e enfisema pulmonar e o último, asma. Dentre os participantes que usaram propranolol, as doses utilizadas foram de 200mg em 4,3%, 80mg em 8,7%, 40mg em 47,8%, 20mg em 4,2%, 10mg em 30,4% e 5mg em 4,3% dos casos. Todos os participantes que utilizaram atenolol, o fizeram na dose de 25mg. A dose utilizada pelo candidato que fez uso de pindolol foi de 10mg.

DISCUSSÃO

Pode-se observar pelos resultados encontrados que 7,3% dos entrevistados utilizaram algum betabloqueador com o intuito de reduzir a ansiedade. E, mesmo dentre aqueles que não utilizaram nenhuma medicação, o uso foi aconselhado para 22,3% dos participantes. Assim, pode-se evidenciar o uso e a indicação relativamente frequentes de betabloqueadores para o controle da ansiedade em exames de direção.

O mau uso de medicamentos pela população é um problema fortemente enraizado no Brasil. A ausência de informações a respeito do assunto, pode causar desequilíbrio orgânico, insensibilidade ao medicamento, reações anafiláticas ou até mesmo a morte, além do aspecto econômico pelo uso desnecessário de medicamentos³.

Quando questionados sobre a fonte de indicação dos medicamentos, os entrevistados relataram que aconselhamento foi feito por amigos na grande maioria dos casos (91 no total, tendo 14 utilizado o medicamento). O indivíduo não profissional da saúde muitas vezes não tem o

conhecimento das contraindicações, efeitos colaterais e indicações dos medicamentos.

A indicação do uso dos medicamentos foi feita por médicos em apenas seis casos, o que é extremamente preocupante, visto que cabe exclusivamente a este profissional a responsabilidade civil e ética pela prescrição de medicamentos. Chama atenção também a indicação de medicamentos por instrutores de autoescola, que ocorreu em sete casos. Dentre os participantes para os quais foi indicado o uso de medicamentos, mas que preferiram não utilizá-los, apenas 20% relata que o fez por temer efeitos colaterais.

Dois participantes (2,3%) preferiram não utilizar, pois possuíam contraindicações. Se esses participantes não soubessem quais as contra-indicações dos medicamentos ou desconhecêssem suas doenças, poderiam ter feito uso de betabloqueador, o que traria sérios danos à sua saúde. Dentre os participantes que receberam indicação de algum dos medicamentos, 42 (36,8%) conheciam e 62 (54,4%) não conheciam as contraindicações dos mesmos. Tal dado demonstra que a maioria dos participantes que receberam indicação de alguém para o uso de betabloqueadores não sabia as contraindicações, sendo que 13 (11,4%) candidatos, ainda assim, utilizaram o medicamento, sem procurar saber as contraindicações.

Esses dados corroboram os achados da maioria dos estudos referentes à automedicação para a ansiedade, que demonstram que esta é feita de forma muito frequente, principalmente quando se trata de situações pontuais causadoras de sintomas ansiosos. A literatura também demonstra que a automedicação é feita, na maioria das vezes, sem conhecimentos acerca de efeitos colaterais e contraindicações, o que corrobora os achados deste estudo.

No Brasil, a publicidade dos medicamentos contribui para a falta de

conhecimento da população. Estudo realizado analisando propagandas de medicamentos veiculadas nas principais rádios do Rio Grande do Sul observou 250 peças publicitárias referentes a 28 produtos. A maioria destas propagandas (>80%) não apresenta declarações quanto ao nome genérico, à composição, à posologia e ao laboratório fabricante do produto, infringindo, dessa forma, a legislação vigente no país. Além disso, um número significativo das peças publicitárias (39%) enfatizam a ausência de quaisquer riscos, mediante declarações como “Não tem contraindicações”, caracterizando a indução ao uso indiscriminado. A análise mostra que os medicamentos são promovidos como produtos quaisquer, omitindo-se informações fundamentais a respeito de cuidados, reações adversas e contraindicações^{3,4}. Este tipo de propaganda pode contribuir para a automedicação como a demonstrada neste estudo, uma vez que geram uma falsa impressão de segurança para a população, que torna-se destemida em utilizar uma medicação sem orientação médica⁴.

O medicamento mais utilizado foi o propranolol (82,1%). Também houve relatos de uso de pindolol (3,6%) e atenolol (14,3%). Prescrevem-se betabloqueadores para ansiedade de desempenho há pelo menos três décadas. Há indicação bem estabelecida, também, para o tratamento da fobia social circunscrita². Os betabloqueadores não têm uma ação direta no componente emocional da ansiedade, mas a melhora dos sintomas físicos leva a uma percepção de controle, o que pode determinar indiretamente uma melhora da ansiedade subjetiva⁵.

Em estudo específico com o uso de atenolol, com uma amostra apenas de fóbicos sociais, esse medicamento se mostrou benéfico para esses pacientes, embora o grupo com fobia social circunscrita fosse muito pequeno para possibilitar comparações⁶. Já o uso de

pindolol não atua nos sintomas somáticos da ansiedade⁷ e, portanto, este medicamento não seria eficaz para a situação abordada nesta pesquisa. Quanto ao propranolol, este não trata as causas do fenômeno ansioso, mas é comprovadamente eficiente na redução dos sintomas autonômicos da ansiedade, especialmente os cardiovasculares⁸. Todavia, seu uso permanece não sendo correto na maioria dos entrevistados, pois não houve indicação médica.

A posologia de Propranolol indicada para o tratamento da ansiedade é de 10 a 80 mg². Portanto, 8,7% dos candidatos que usaram propranolol o fizeram com a dose errada, tendo a grande maioria (91,3%) usado a dose correta, apesar de nem todos terem sido prescritos por médicos, o que ainda assim denota erro por parte dos participantes. Quanto à posologia do atenolol, todos utilizaram a dose de 25mg. A dose preconizada é de 10 a 50 mg². Portanto, todos os participantes utilizaram a dose correta de atenolol, mas apenas 2 receberam indicação médica.

O indicado para o tratamento da fobia circunscrita é o uso de betabloqueadores 30 a 90 minutos antes da situação, em dose única; desta forma, podem interromper a retroalimentação positiva em que sintomas autonômicos pioram o medo do desempenho social – medo que, por sua vez, piora a sintomatologia autonômica². Portanto, a maioria (57,1%) utilizou conforme o recomendado pela literatura. Porém, uma parcela significativa (32,1%) utilizou a medicação no dia anterior, logo no momento do exame já não havia mais efeito das drogas, e ainda houve exposição a riscos de eventos adversos. O uso crônico, como foi feito por 11,5% dos candidatos, estaria indicado para o tratamento de fobias generalizadas ou circunscritas nas quais o paciente se submete frequentemente à situação fóbica⁹.

Cinco participantes possuíam contraindicações (17,9%), e todos eles haviam usado propranolol. Um deles tinha bronquite crônica, outro possuía insuficiência cardíaca descompensada, asma e enfisema pulmonar e o último, asma. Para os participantes portadores de comorbidades que contraindicam o uso de betabloqueadores não seletivos (bronquite crônica, enfisema, asma, dentre outras) os mais indicados seriam os betabloqueadores seletivos. Já a insuficiência cardíaca descompensada pode ser uma contraindicação para betabloqueadores em geral, pois estes podem agravar essa doença^{10,11}.

Dezesseis participantes (57,1%) estavam usando betabloqueadores pela primeira vez enquanto doze (42,9%) já haviam usado esse medicamento em exames anteriores. Assim, a maioria fez uso pela primeira vez no dia da situação geradora de ansiedade, o que não é indicado, pois há risco de atrapalhar o desempenho do candidato no exame ou até mesmo trazer riscos à saúde, por intolerância à medicação e dose inadequada^{2,12}.

Como limitações do estudo, incluiu-se o número pequeno de usuários de medicações, o que ocorreu devido à amostra limitada. Além disso, não foi avaliado a eficácia das medicações em auxiliar o candidato a ser aprovado no exame e em reduzir os sinais e sintomas da ansiedade.

CONCLUSÃO

A ansiedade é um desagradável estado de tensão que parece originar-se de resposta límbica. Um agente ansiolítico deve reduzir a ansiedade e exercer um efeito calmante com pouco ou nenhum efeito sobre as funções motoras ou mentais, desse modo, deve atenuar o comportamento defensivo e promover a desinibição comportamental^{13,14}. O uso de

betabloqueador, especialmente o propranolol, provou-se eficaz como medida para a redução de muitos sintomas exacerbados e prejudiciais em situações de ansiedade e stress, causados, majoritariamente, por resposta simpática adrenérgica^{15,16}. Ressalta-se que quando os sintomas físicos são extremamente incômodos e decorrem de hiperatividade adrenérgica os betabloqueadores podem e correntemente são utilizados no combate a ansiedade focada a determinada situação. Entretanto, vale ressaltar que episódios de ansiedade moderada são experiências comuns do cotidiano e não requerem tratamento.^{17,18}

Devem ser observadas as restrições ao seu uso, dado as complicações que ele pode causar em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica, em diabéticos insulino-dependentes, dentre outras.^{19,20} Desse modo, os achados deste estudo são preocupantes, uma vez que detectou-se alto índice de uso dessa medicação sem aconselhamento e prescrição médica. Além de concluir-se que a automedicação é rotineira na situação estudada, também evidenciou-se que esta é feita sem conhecimento das contraindicações dos medicamentos e dos riscos que ela oferece.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos os entrevistados, pelo tempo gasto em responder os questionários, em um momento tão crítico quanto o da realização de um exame de direção.

REFERÊNCIAS

1. Andrade LHS, Gorenstein C. Aspectos gerais das escalas de avaliação de ansiedade. *Rev Psiq Clín* 1998; 25(6): 135-44.
2. Tess V, Bernik M. Tratamento farmacológico da fobia social. *Rev Psiq Clín* 2000; 27(6): 323-8.
3. Angelucci MEM. Riscos da Automedicação. In: *Cadernos Pedagógicos*. Universidade Federal do Paraná - Pró-Reitoria de Extensão e Cultura, 2005, p.1-36.
4. Heineck I, Gallina SM, Silva T. Análise da publicidade de medicamentos veiculada em emissoras de rádio do Rio Grande do Sul, Brasil. In: *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 1998, p.193-8.
5. Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Klein DF. Social phobia: a review of a neglected anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42(7): 729-36.
6. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Campeas R, Klein DF. Treatment of Social Phobia with Atenolol. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5(5): 298-301.
7. Salvi R, Dias RD, Kapczinski F. Redução do tempo de latência para o efeito antidepressivo pela administração de pindolol. *Rev Psiq Clín* 1999; 26(3):76-83.
8. Pitta JCN. Transtornos de ansiedade. *Rev Bras Med* 2011; 68(12): 138-44.
9. Cordoli A. Uso dos psicofármacos. In: *Psicofármacos: consulta rápida*, 2005, p.95-152.
10. Braunwald E. Hipertensão Arterial Sistêmica. In: *Tratado de doenças cardiovasculares*, 2009, p.208-30.
11. Bortolotto LA, Colombo FMC. Betabloqueadores adrenérgicos. *Rev Bras Hipertens* 2009; 16(4):215-220.
12. Consolim FMC, Irigoyen MC, Krieger EM. Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens* 2006; 1(1): 59-65.
13. Weir MR. Beta-blockers in the treatment of hypertension: are there clinically relevant differences? *Postgrad Med* 2009;121(3):90-8.
14. Che MJQS, Rafey MA. Beta-blockers for hypertension: are they going out of style? *Cleveland Clin J Med* 2009;76(1):533-42.
15. Man AJV, Van AHM, Schalekamp MA. Do betablockers really increase peripheral vascular resistance? Review of the literature and new observations under basal conditions. *Am J Hypertens* 1988;1(1):91-6.
16. Frishman W, Silverman R. Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 2. Physiologic and metabolic effects. *Am Heart J* 1979;97(1):797-807.
17. Dimsdale, JE, Newton RP, Joist T. Neuropsychological side effects of betablockers. *Arch Intern Med* 1989;149(1):514-25.
18. Sica DA, Black HR. Pharmacologic considerations in the positioning of betablockers in antihypertensive therapy. *Curr Hypertens Rep* 2008;10(1):330-5.
19. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A

- comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993;328(1):914-21.
20. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277(1):739-45.