

Mauricio Wajngarten
Matheus Papaléo Netto
Milton Godoy
Jorge Alberto Solórzano
Antonio Carlos Pereira Barretto
Charles Mady
Radi Macruz
Fulvio Pileggi

ESTUDO DE ALGUMAS VARIÁVEIS CICLOERGOMÉTRICAS EM PORTADORES DE HIPERTENSÃO ARTERIAL LÍMITROFE NÃO COMPLICADA. INFLUÊNCIA DA CLORTALIDONA E DO PROPRANOLOL.

Dez indivíduos do sexo masculino, com idades de 37 a 49 anos, portadores de hipertensão arterial primária leve sem complicações, foram submetidos a exame cicloergométrico sem medicação (condição A), após administração de clortalidona (condição B) e propranolol (condição C).

Os resultados, submetidos a tratamento estatístico, permitiram as seguintes conclusões:

1) redução da frequência cardíaca em repouso, situação não observada durante o exercício; 2) ausência de efeito hipotensor da clortalidona, durante o repouso ou exercício; 3) aumento da frequência cardíaca e do duplo-produto com a clortalidona; 4) discreta ação hipotensora com propranolol; 5) diminuição do duplo-produto com propranolol.

O desconhecimento de valores máximos absolutos de pressão arterial e sua grande variabilidade limitam a exata definição de normalidade e geram dificuldades nos critérios para diagnóstico e tratamento de indivíduos classificados como hipertensos “límitrofos ou leves”.

Esses podem apresentar, de acordo com o momento, diferentes níveis de pressão arterial, ora normais, ora elevados, caracterizando a hipertensão “lábil”, denominação criticada por Julitus¹.

Por outro lado, é sabido que, ao esforço em bicicleta cicloergométrica, ocorre elevação dos níveis tensionais, maior nos hipertensos do que nos normais.

Sendo a clortalidona e o propranolol drogas de larga utilização no tratamento da hipertensão arterial, procurou-se neste trabalho estudar e discutir os mecanismos cardíacos de adaptação, assim como as modificações causadas pelo esforço em bicicleta ergométrica em portadores de hipertensão arterial primária límitrofe não complicada, antes e após o tratamento com aqueles medicamentos.

Outro objetivo foi, administrando-se doses habitualmente utilizadas no início do tratamento da hipertensão límitrofe, avaliar a eficácia na redução da elevação da pressão ao exercício cicloergométrico e analisar os mecanismos de Ação^{2,3}.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram examinados 10 indivíduos do sexo masculino, com idades entre 37 e 49 anos (média = 43 anos),

portadores de hipertensão arterial primária não complicada, apresentando, em repouso, pressão arterial sistólica, de 140 a 160 mm Hg e diastólica de 90 a 110 mm Hg. Não apresentavam evidências de hipertensão arterial secundária nem de comprometimento cardiovascular ou renal.

Durante o exame clínico (inclusive fundo de olho), a pressão arterial foi medida nos quatro membros, em decúbito dorsal horizontal, selecionando-se a mais baixa de três medidas sucessivas, efetuadas a intervalos de 10 min. Foram feitos os seguintes exames: eletrocardiograma, radiografia de tórax, hemograma, de urina (padrão quantitativo do sedimento) e determinação da concentração sanguínea da glicose, ácido úrico, creatinina, uréia, sódio e potássio.

Após consentimento, os pacientes foram submetidos a teste de esforço em três condições: sem medicação (condição A); após duas semanas de administração de clortalidona, na dose de 100 mg por dia (condição B) e após duas semanas de administração de 80 mg de propranolol por dia (condição C).

Entre as duas últimas condições, foi observado intervalo de duas semanas sem medicação.

Os testes de esforço foram realizados com os pacientes em posição sentada em bicicleta ergométrica de frenagem eletromagnética da FUNBEC. Registro de 3 derivações (CM5, D2 modificado e V2) foi feito com eletrocardiógrafo ECG-3 da FUNBEC e a “monitorização” do

eletrocardiograma e da frequência cardíaca, com monitor 4-FA da FUNBEC.

A pressão arterial foi medida com esfigmomanômetro de mercúrio, tendo sido consideradas as fases 1 (sistólica) e 5 (diastólica) de Korotkoff. Todas as medidas de pressão arterial foram feitas pelo mesmo observador.

Os testes foram interrompidos ao ser atingida a frequência cardíaca submáxima (85% da máxima) ou por estafa. Nenhum teste foi positivo pelos critérios eletrocardiográficos, manifestação dolorosa, arritmia cardíaca ou “crise hipertensiva”.

A frequência máxima (FC_m) para a idade foi calculada com a fórmula $FC_m = 210 - 0,65 \times \text{idade}$.

Foram estudadas as seguintes variáveis: frequência cardíaca (FC), em bpm, durante a fase de repouso e nas potências de pico, 50 e 100 watts; pressão arterial sistólica (PS), em mm Hg, durante a fase de repouso e nas potências de pico, 50 e 100 watts; pressão arterial diastólica (PD), em mm Hg, durante a fase de repouso e nas potências de pico, 50 e 100 watts; duplo - produto (DP) definido pela fórmula $DP = PS \times FC \times 10^{-3}$ medido em repouso e na “potência” de pico.

A fase “repouso” corresponde ao período em que o paciente ficou sentado na bicicleta ergométrica, imediatamente antes do início o exercício.

Foram realizadas as comparações dos valores médios das variáveis estudadas nos 10 pacientes nas 3 condições com os considerados normais, obtidos por Solórzano⁴ através do teste cicloergométrico.

Para a comparação dos valores médios obtidos nas 3 condições, foi utilizada análise de variância (modelo fixo), complementada pelo estudo dos contrastes (métodos de Tukey).

O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

Na tabela I, estão as médias e os desvios-padrão das variáveis estudadas nas 3 condições.

As comparações entre os valores considerados normais e as médias das variáveis nas diversas condições de investigação estão na tabela II. As comparações das médias das variáveis, conforme as condições de estudo, são resumidas na tabela III.

Tabela I - Médias e desvios- padrão das variáveis avaliadas nas três condições de estudo

Variáveis	Condições A		B		C	
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
FCr (bpm)	65,60	11,95	80,80	12,71	60,70	6,75
FCp (bpm)	162,80	5,90	169,90	12,03	140,10	18,21
FC 50 (bpm)	65,30	11,37	80,80	12,71	60,50	6,67
PS 100 (mmHg)	134,89	22,87	135,89	27,13	114,44	23,13
PSr (mmHg)	145,50	12,03	139,00	20,25	133,50	20,82
PSP (mmHg)	202,50	17,52	207,00	20,58	191,00	45,87
PS 50 (mmHg)	143,50	12,03	139,00	20,25	133,00	20,58
PS 100 (mmHg)	193,89	25,22	191,67	18,71	164,00	22,21
PD _r (mmHg)	96,00	9,66	89,00	10,22	89,50	13,01
PD _p (mmHg)	113,00	10-85	108,00	11,11	108,00	17,98
PD 50 (mmHg)	96,00	9,66	89,00	10,22	87,50	10,87
IM 100 (mmHg)	107,78	12,02	105,00	11,18	101,67	12,50
DPr	94,98	18,84	111,13	16,86	81,52	17,53
DP _p	331,94	28,16	351,33	38,00	271,13	86,39

FCr, FCp, FC 50 FC 100 = frequência cardíaca em repouso e nas potências de pico, 50 e 100 watts, respectivamente.

PSr, PSP, PS 50 PS 100 = pressão sistólica em repouso e nas potências de pico, 50 e 100 Watts, respectivamente.

FD_r, PD_p, PD 50, PD 100 pressão diastólica em repouso e nas potências de pico, 50 e 100 watts, respectivamente.

DPr, DP_p = duplo-produto em repouso e na potência de pico, respectivamente.

Os resultados são os seguintes:

1) a FC em repouso, nas condições A e C, foi menor do que a normal. Observou-se diferença significativa entre os resultados obtidos com a clortalidona e o propranolol;

2) a FC, nas potências de pico e de 50 watts foi menor que a normal nas 3 condições e, na de 100 watts, foi maior em A e B e, menor em C. Foi observada diminuição significativa induzida pelo betabloqueador nas potências de pico e 100 watts e aumento induzido pelo diurético na potência de 50 watts;

3) a PS em repouso foi maior que a normal com ou sem drogas, não ocorrendo diferenças significativas entre as 3 situações;

4) a PS apresentou valores normais em C e elevados em A e B nas potências de pico e 100 watts e, normais em A e reduzidos em B e C na potência de 50 watts. Com o

uso de propranolol, a média da PS foi significativamente menor do que nas outras condições, na potência de 100 watts;

5) a PD em repouso e exercício foi superior aos valores considerados normais nas 3 condições de estudo, não ocorrendo diferença significativa entre essas últimas;

6) o DP em repouso, em relação aos níveis considerados normais, foi maior em A e B e menor na condição C, ocorrendo aumento significativo com uso de diurético em relação às demais condições;

7) o DP, na potência de pico, foi normal em A, maior em B e menor em C. O propranolol promoveu diminuição significativa dessa variável em relação às restantes condições de estudo.

Tabela II - Comparação dos valores médios das variáveis cicloergométricas nas três condições de estudo.

Variáveis	Condições	A	B	C
FCr (bpm)		↓	↑	↓
FCp (bpm)		↓	↓	↓
PC 50 (bpm)		↓	↓	↓
FC 100 (bpm)		↑	↑	↓
PSr (mmHg)		↑	↑	↓
PSp (mmHg)		↑	↑	↓
PS 50 (mmHg)		↑	↑	=
PS 100 (mmHg)		=	↓	↓
PDr (mmHg)		↑	↑	=
PDp (mmHg)		↑	↑	↑
PD 50 (mmHg)		↑	↑	↑
PD 100 (mmHg)		↑	↑	↑
DPr		↑	↑	=
DPp		=	↑	↓

FCr, FCp, FC 50 e FC 100 = frequência cardíaca em repouso e nas potências de pico, 50 e 100 watts, respectivamente. PSr, PSp, PS 50 e PS 100 = pressão sistólica em repouso e nas potências de pico, 50 e 100 watts, respectivamente. DPr e DPp = duplo-produto em repouso e na potência de pico, respectivamente. ↑ Maior do que os valores considerados normais. ↓ Menor do que os valores considerados normais = Dentro de intervalo considerado normal.

Tabela III - Comparação dos valores médios das variáveis a cicloergométricas; nas três condições de estudo.

Variáveis	Condições	A e B	A e C	B e C
FCr (bpm)		A < B	A = C	B > C
FCp (bpm)		A = B	A > C	B > C
PC 50 (bpm)		A < B	A = C	B > C
PC 100 (bpm)		A = B	A > C	B > C
PSr (mmHg)		A = B	A = C	B = C
PSp (mmHg)		A = B	A = C	B = C
PS 50 (mmHg)		A = B	A = C	B = C
PS 100 (mmHg)		A = B	A > C	B > C
PDr (mmHg)		A = B	A = C	B = C
PDp (mmHg)		A = B	A = C	B = C
PD 50 (mmHg)		A = B	A = C	B = C
PD 100 (mmHg)		A = B	A = C	B = C
DPr		A < B	A = C	B > C
DPp		A = B	A > C	B > C

FCr, FCp, FC 50 e FC 100 = frequência cardíaca em repouso e nas potências de pico, 50 a 100 watts, respectivamente. PSr, PSp, PS 50 e PS 100 = pressão sistólica em repouso e nas potências de pico, 50 e 100 Watts, respectivamente. PDr, PDp, PD 50 e PD 100 = pressão diastólica em repouso e nas potências de pico, 50 e 100 watts, respectivamente. DPr e DPp = duplo-produto em repouso e na potência de pico, respectivamente.

COMENTÁRIOS

Vários trabalhos demonstram a elevação acentuada da pressão arterial provocada pelo exercício em pacientes hipertensos⁵⁻⁸.

Dighiero⁹ colocou em evidência a importância da análise da pressão arterial durante o exercício em bicicleta ergométrica para o diagnóstico, estudo dinâmico, controle evolutivo e tratamento da hipertensão arterial.

O grupo de pacientes estudado revelou, antes do uso de medicamentos, comportamento compatível com estas observações ao apresentar, durante o teste em cicloergômetro, pressões arteriais sistólica e diastólica superior às observadas em indivíduos normais⁴. Esses achados se acham relacionados com a estimulação adrenérgica, com aumento das catecolaminas circulantes e ativação da dopamina beta-hidroxilase¹⁰. Ocorre a elevação da renina, 15 a 30 min após o estímulo¹¹. Intimamente ligados a esses fenômenos encontram-se o sistema nervoso central¹² e os barorreceptores¹³.

Sabe-se também que, durante o exercício, há aumento do débito cardíaco e conseqüente adaptação periférica. Nos pacientes com hipertensão arterial, entretanto, esse mecanismo se encontra alterado. De fato, no hipertenso recente e/ou leve, a resistência periférica, que é habitualmente normal em repouso, apresenta, perante estímulo induzido pelo exercício, diminuição de grau de adaptação da periferia frente à elevação do débito cardíaco, propiciando condições para elevação dos níveis tensionais. Nos casos de hipertensão arterial mais acentuada ou antiga, em decorrência do aumento real da resistência periférica, obviamente acentua-se essa elevação¹⁴⁻¹⁷. Nessas situações, além disso, o sistema nervoso central participa através do sistema nervoso autônomo, induzindo à estimulação adrenérgica^{18,19}.

A clortalidona, diurético tiazídico de larga utilização no tratamento de hipertensão promove, na maioria das vezes, depleção de sódio e redução da resistência periférica³, com conseqüente diminuição da pressão. Alguns pacientes, porém, ao utilizarem diuréticos, não apresentam resposta hipotensora, podendo até mesmo mostrar elevação da pressão arterial em repouso. Acredita-se que a estimulação da renina, devida à depleção de sódio, seria a causa dessa resposta. Embora não seja possível prever os suscetíveis, essa parece ocorrer, principalmente, nos hipertensos com níveis normais ou baixos de renina plasmática²⁰.

A falta de resposta hipotensora aqui observada em repouso e ao exercício, após administração de clortalidona, poderia obedecer a esse mesmo mecanismo, não se afastando, contudo, a possibilidade de uma real ineficácia dessa droga na redução da hipertensão do exercício.

O propranolol e outros betabloqueadores, hipotensores comprovados, têm vários mecanismos de ação. A redução dos níveis tensionais durante o exercício já foi descrita como a utilização a curto e a longo prazo²¹. Sabe-se, por exemplo, que o uso a curto prazo dos betabloqueadores oferece pequena resposta hipotensora, que se acentua após meses de utilização^{2,11}.

Hitzenberger²², porém, ao submeter indivíduos normais ao exercício, encontrou, após administração de propranolol, acentuação da elevação da pressão arterial e da resistência periférica, apesar da diminuição da FC e da reninemia. Com base nessa observação, o autor interroga se o mesmo fenômeno não poderia ocorrer na hipertensão leve. Por outro lado, ocorrem variações individuais na resposta hipotensora aos betabloqueadores sem explicações conhecidas^{2,23}.

A discreta resposta hipotensora observada com o propranolol poderia ser explicada pela dose e duração utilizadas. A administração diária de 80 mg, embora capaz de promover bloqueio beta periférico e inibir a elevação dos níveis de renina plasmática²⁴, pode ter sido insuficiente para agir sobre o sistema nervoso central. Os distúrbios de mecanismos neurogênicos parecem ter grande participação na hipertensão leve e/ou recente.

A FC, em repouso, pode encontrar-se elevada e em correlação direta com o débito cardíaco nas fases iniciais de hipertensão arterial²⁵. Na forma "lábil", este fato é, inclusive,

tido como fator precursor da instalação de hipertensão "estável"²⁶. Há autores, todavia, que assinalam a presença de elevação da FC em qualquer fase da hipertensão arterial²⁷, inicialmente decorrente principalmente de estimulação central e, tardiamente, como mecanismo compensatório da insuficiência cardíaca²⁵.

Os níveis da FC em hipertensos podem ser, contudo, iguais²⁸ ou mesmo inferiores aos de indivíduos normais, como foi verificado no presente estudo e por Moyer²⁹.

A explicação é que, em indivíduos normais, à medida que se eleva a pressão arterial diminui o número de batimentos cardíacos, fenômeno mediado principalmente pelos barorreceptores aórticos³⁰. O aumento da FC habitualmente observado nos casos de hipertensão arterial seria dependente da alteração desse mecanismo³¹. É possível supor, portanto, que o grupo de pacientes estudados apresente funcionamento adequado desse mecanismo, ainda que parcialmente, e/ou se ache sob influência de outros fatores bradicardizantes.

O aumento da FC, verificado após administração de clortalidona e também observado por Moyer²⁹, pode ser atribuído a mecanismo de adaptação do organismo perante a depleção de volume promovida pelo diurético. Com propranolol houve redução da FC de repouso^{2,21,23,29,32}.

Durante o exercício, o número de batimentos cardíacos teve, no período sem medicação, comportamento oscilante, já que foi menor que o de referência nas potências de pico e de 50 watts e maior na potência de 100 watts. Foi descrito maior aumento de FC durante o exercício em indivíduos com hipertensão arterial, comparativamente aos normotensos^{6,28}. A variabilidade observada poderia ser reflexo de uma disfunção parcial dos barorreceptores, especialmente aórticos.

A clortalidona não modificou essencialmente esse comportamento, embora tenha provocado discreta tendência à elevação da frequência cardíaca durante o exercício. O propranolol, por outro lado, reduziu de forma significativa a FC em concordância com os dados da literatura^{21,23}.

Deve ser assinalado que pessoas normais, quando submetidas a exercício, podem apresentar correlação linear entre os níveis de pressão arterial sistólica e os de FC^{17,33}. Já foi inclusive postulado que a existência dessa correlação, em parte dos pacientes hipertensos, seria indicativa para o tratamento com bloqueadores betadrenérgicos, enquanto que, naqueles nos quais essa não ocorresse, estariam indicados os diuréticos⁸.

Observou-se que, em fases iniciais do tratamento com bloqueadores beta, o efeito bradicardizante pode desacompanhar-se de ação hipotensora³⁴. Admite-se também que a resposta da pressão à tensão emocional e ao exercício físico não é modificada pelos bloqueadores beta, apesar de sua ação bradicardizante³².

O duplo-produto é uma variável que apresentaria correlação expressiva com o consumo miocárdico de oxigênio e com o fluxo sanguíneo coronariano³⁵. Sendo função direta da FC e da pressão sistólica, modificação de uma ou de ambas

poderia alterar o índice de oxigenação do miocárdio.

Na fase do estudo em que os pacientes estavam sem medicação, o duplo-produto, na condição de repouso, apresentou valor maior que o considerado normal e valor idêntico ao encontrado em indivíduos normais na potência de pico, o que decorreu da baixa FC observada na potência de pico.

Os resultados demonstram também os efeitos nitidamente antagônicos sobre o duplo-produto, da clortalidona e do propranolol, este reduzindo e aquela aumentando. A exemplo do ocorrido antes da introdução do medicamento, as modificações da FC seriam as principais causadoras deste evento, bastando para isto recordar que a pressão sistólica não sofreu alteração com a clortalidona e o propranolol reduziu-a de forma pouco expressiva.

A observação da ineficiência de tiazídico no controle da hipertensão leve, já feita por outros³⁶ é importante, já que a clortalidona e diuréticos congêneres são classicamente recomendados como primeiro passo no tratamento dessa hipertensão.

SUMMARY

In ten patients with non-complicated arterial hypertension the heart rate, diastolic and systolic pressures and double-product with ergometry were analysed and the adaptation mechanisms to exercise, before and after the daily administration of clorthalidone 100 mg and propranolol 80 mg were discussed.

The results were submitted to statistical study, with the following conclusions: 1) decrease in the heart rate at rest, situation not observed during exercise; 2) absence of hypotensive effect with clorthalidone, during rest or exercise; 3) increase in the heart rate and double product with clorthalidone; 4) discrete hypotensive action with propranolol; 5) decrease of the double-product with propranolol.

REFERÊNCIAS

1. Julius, S. - Classification of hypertension. In Genest, J. (ed) - Hypertension: Pathophysiology and Treatment. McGraw-Hill, New York, 1977. p. 9.
2. Conway, J. - Betabloqueadores adrenérgicos e hipertensão. In Oliver, M. F. (ed) - Problemas Cardiológicos. Toray, Barcelona, 1977. p. 328.
3. Frölich, E. D. - New concepts in antihypertensive drugs. Progr. Cardiovasc. Dis. 20: 385, 1978.
4. Solórzano, J. A. - Análise da frequência cardíaca (FC). Pressões arteriais - Índice tensão-tempo em exercício. Arq. Bras. Cardiol. 31 (supl. 2): 256, 1978.
5. Astrand, I. - ST depression, heart-rate and blood pressure during arm and leg work. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 30: 411, 1972.
6. Bruce, R. A.; Gey, G. O.; Cooper, M. N.; Fisher, L. D.; Peterson, D. R. - Seattle heart watch: initial clinical circulatory and electrocardiographic responses to maximal exercises. Am. J. Cardiol. 33: 459, 1974.
7. Carrasco, R. M.; Luna, R. L. - Avaliação da curva pressórica de esforço em hipertensão arterial primária. Arq. Bras. Cardiol. 31 (supl. 2): 345, 1978.
8. Mallion, J. M.; Debru, J. L.; Mikler, F.; Avezou F.; Cav, G.; Muller, J. M. - Intérêt de l'étude à l'effort chez de normotendu. et chez l'hypertendu des chiffres de la pression arterielle. Arch. mal. Coeur, 9: 1001, 1975.
9. Dighiero, J.; Folle, L. E.; Pardie, J.; Pereira, J. J. - La prueba de esfuerzo en el diagnostico, precoz de la hipertensión arterial. Arq. Bras. Cardiol. 27: 17, 1974.

10. Groberker, H.; Saavedra, J. M.; McCarthy, R.; Chiueh, C. C.; Kopin, I. J. - Dopamine B-hydroxylase activity and catecholamine concentrations in plasma: Experimental and essential hypertension. *Postgrad. Med. J.* 53: 43, 1977.
11. Tarazi, R. C.; Distan, H. P. - Beta adrenergic blockade in hypertension. *Am. J. Cardiol.* 29: 633, 1972.
12. Obrest, P. A.; Langer, A. W.; Grignolo, A.; Sutterer, J. R.; Light, K. C.; McCubbin, J. A. - Blood pressure control mechanisms and stress implications for the etiology of hypertension. In Onesty, G.; Klimt, C. R. (eds) *Hypertension determinants, complications and intervention.* Grune & Stratton, New York, 1979. p. 69.
13. Eckberg, D. L.; Drabinsky, M.; Braunwald, E. - Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N. Engl. J. Med.* 285: 877, 1971.
14. Julius, S., Pascual, A. V.; Sannerstedt, R.; Mitchell, C. H. - Relationship between cardiac output and peripheral resistance in borderline hypertension. *Circulation*, 43: 382, 1971.
15. Sannerstedt, R. - Hemodynamic findings at rest and during exercise in mild arterial hypertension. *Am. Med. Sci.* 258: 70, 1969.
16. Tourniaire, A.; Blun, J.; Tartulier, M.; Lestaerel, M. - Hypertension artérielle labile, variétés hemodinamiques. *Arch. mal. Coeur*, 65: 1179, 1972.
17. Valty, J.; Tobias, B.; Wagniar, P.; Chaix, R.; Maurice, P. - Variations de la pression artérielle à l'effort chez le sujet normal. *Arch. mal. Coeur*, 1: 81, 1978.
18. Reid, J. L.; Jones, D. H.; Dargie, J. J. - Plasma noradrenaline and hypertension. *Postgrad. Med. J. (suppl. 3)*: 40, 1977.
19. Weiss, Y. A. - Repeated hemodynamic determination in borderline hypertension. *Am. J. Med.* 64: 382, 1978.
20. Vaughan, E. D. T. - The renin response to diuretic therapy. A limitation of antihypertensive potencial. *Circ. Res.* 43: 376, 1978.
21. Joh Ansen, L. - Haemodynamic long term effects of Atenolol at rest and during exercise in essential hypertension. *Postgrad. Med. J.* 53 (suppl. 3): 99, 1977.
22. Hitzengerger, G.; Waldhaus, W.; Korn, A.; Magometschnigg, D. - The effect of beta blockers and exercise on haemodynamics and plasma renin concentration in healthy subjects and hypertensives. In Schweizer, W. (ed) - *Beta Blockers Present Status and Future Prospects* Hans Huber, Bern, 1974. p. 88.
23. Brunner, H. - The antihypertensive effect of beta-blockers. In Schweizer, W. (ed) - *Beta-Blockers Present Status and Future Prospects.* Hans Huber, Bern, 1974, p. 19.
24. Davies, R.; Pickering, T. G.; Morganti, A.; Wilson, M.; Laragh, J. H. - Blockades of cardiac and renal beta receptors by low dose Propranolol in normal subjects clues to its anti-hypertensive effect. *Br. Heart J.* 41: 331, 1979.
25. Frölich, E. D. - Hemodynamics of hypertension. In Genets, (ed) - *Hypertension: physiopathology and treatment.* Mc Graw-Hill, New York, 1977.
26. Julius, S. - Borderline hypertension: epidemiologic and clinical implication. In Genest, J. (ed) - *Hypertension, physiopathology and treatment.* Mc Graw-Hill, New York, 1977. p. 630
27. Frölich, E. D.; Tarazi, R. C.; Dustan, H. P. - Clinical physiological correlation in the development of hypertensive heart disease. *Circulation*, 44: 446, 1971.
28. Thulin, T.; Werner, O. - Exercise test and 24 hour heart rate recording in men with high and low casual blood pressure levels. *Br. Heart J.* 40: 534, 1978.
29. Moyer, J. P.; Pittman, A. W.; Belasco, R. N.; Woods, J. W. - Echocardiographic assessment of the effect of an antihypertensive regimen of left ventricular performance. *Am. J. Cardiol.* 43: 594, 1979.
30. Mancia, G.; Ferrari, A.; Gregorini, L.; Ludbrook, J.; Zanchetti, A. - Baroreceptor control of heart rate in man. In Zanchetti, A. - *Neural mechanisms in cardiac arrhythmias.* Raven Press, New York, 1978. p. 323
31. Korner, P. I. - Role of autonomic nervous system in reflex cardiovascular control. In Yu, P. N. & Goodwin J. F. (eds) - *Progress in Cardiology.* Lea & Febiger, Philadelphia, 1978. p. 55.
32. Tarazi, R. C. - Apud Schweizer, W. - Beta-blockers Present status and future prospects. Hans Huber, Bern, 1974. p. 303.
33. Jackson, D. H.; Reeves, T. J.; Scheffield, L. T.; Burdeshaw, J. - Isometric effects on treadmill exercise response in healthy young men. *Am. J. Cardiol.* 31: 44, 1973.
34. Andrajak, M.; Fournier, A.; Hardin, J. M.; Lambrey, J. F.; Coevoet, B. - Los bêta- bloquants dans le traitement de l'hipertension artérielle. *Coeur Med. Interne*, 17: 381, 1978.
35. Nelson, R. R.; Gobel, F. L.; Jorgensen, C. R.; Wang, K.; Wang, I.; Taylor, H. L. - Hemodynamics predictors of myocardial oxygen consumption during static and dynamic exercise. *Circulation*, 50: 1179, 1974.
36. Sambhi, M. P.; Thananopavarn, C.; Barret, J. D.; Eggena, P. - Antihypertensive. response to diuretic therapy in mild versus moderate hypertension. In Katz, A. M. (ed) - *Perspectives in Cardiovascular Research.* Raven Press, New York, 1977. V. 4, p. 415.