

EVOLUÇÃO DA ABORDAGEM TERAPÊUTICA DO HIPERTENSO DIANTE DE RECENTES CONSTATAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS E FISIOPATOLÓGICAS

EMÍLIO ANTONIO FRANCISCHETTI*

A hipertensão arterial (HA) é um dos principais fatores responsáveis pela elevada taxa de morbidade e mortalidade atribuída às doenças cardiovasculares e isoladamente a causa principal de insuficiência cardíaca, insuficiência renal e acidentes cerebrovasculares¹. Essa constatação tornou-se largamente conhecida por clínicos, cardiologistas e nefrologistas do Brasil, justificando o número cada vez maior de hipertensos diagnosticados e tratados. Não seria surpresa, inclusive, se fosse registrado entre nós prevalência maior que a real de HA, contribuindo para isso o não seguimento de critérios adequados para o diagnóstico da moléstia. Essa, na verdade, tem sido uma observação universal, inclusive nos Estados Unidos, onde se havia estimado que 25% da população adulta tinha HA, significando um total aproximado de 60 milhões de hipertensos. A análise crítica desses dados revelou, contudo, que o porcentual era artificialmente elevado, pois a repetição da mensuração da PA confirmou níveis abaixo de 90 mmHg em pelo menos 1/3 do universo tido como hipertenso². Por outro lado, a possibilidade de se contar, nos últimos 25 anos, com drogas que controlam a hipertensão, proporcionou o surgimento de numerosos projetos cooperativos cujo objetivo maior tem sido avaliar as repercussões do tratamento farmacológico sobre as taxas de morbidade e mortalidade atribuída à doença³⁻⁶. Nesse particular, os resultados são favoráveis à idéia de que os hipertensos, com pressão diastólica acima de 100 mmHg, precisam ser efetivamente tratados com drogas.

Dúvidas, porém, começam a surgir quando se tenta extrapolar essa postura para o resto da população hipertensa, particularmente para o grupo que não apresenta evidências de patologia de efeito e outros fatores de risco de moléstia cardiovascular associados. O questionamento atinge proporções ainda maiores, quando a avaliação desses dados indica que 70% dos hipertensos são hipertensos leves (90 - 104 mmHg), e que o excesso de mortes, por patologia cardiovascular, é registrado nessa faixa de doentes⁷.

Além disso, pode-se antecipar que a população de hipertensos leves será cada vez maior graças à detecção precoce da doença, o que implicará que as decisões, com vistas à abordagem terapêutica desse grupo, sejam mais convenientes e racionais, levando em conta não só as vantagens como os riscos da iniciativa.

Outros aspectos desenvolvidos por tais projetos incluem comparações entre os resultados do tratamento intensivo, mantendo rigidamente a observância por um "staff" dedicado tempo integral aos pacientes, versus o tratamento usual realizado no consultório, representando o mundo real da prática médica. O Hypertension Detection Follow-up Program (HDFP)⁴ patrocinado pelos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos, concluiu, após cinco anos de estudo, que o tratamento cuidadosamente supervisionado do hipertenso reduziu o número de mortes relacionado não só às doenças cardiovasculares como a qualquer outro tipo de causa. Ressalte-se, contudo, que as diferenças nas pressões diastólicas entre os dois grupos foram apenas de 4,4 mmHg, o que, isoladamente, dificilmente justificaria a diminuição da taxa de mortalidade do grupo cuidado intensivamente.

Outro projeto desenvolvido na Austrália, o Australian Therapeutic Trial⁵, comparou, durante 4 anos, as repercussões sobre as taxas de morbidade e mortalidade de um grupo submetido ao tratamento com drogas com outro que recebeu apenas placebo. Ao término de dois períodos, três anos e oito meses e quatro anos, houve menos complicações cardiovasculares no grupo tratado que no grupo sob placebo, embora tal diferença fosse observada apenas nos hipertensos admitidos ao estudo com pressão diastólica acima de 100 mmHg. Outro resultado muito interessante do estudo foi o que mostrou redução da PA sem interferência de medicamentos, em 78% da população com pressão diastólica abaixo de 104 mmHg. Nesse subgrupo a taxa de mortalidade foi semelhante à do universo tratado e as complicações cardiovasculares foram inclusive menores (fig 1).

* Professor-Titular de Clínica Médica Faculdade de Ciências Médicas; Seção de Hipertensão Metabolismo e Nutrição - Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ.

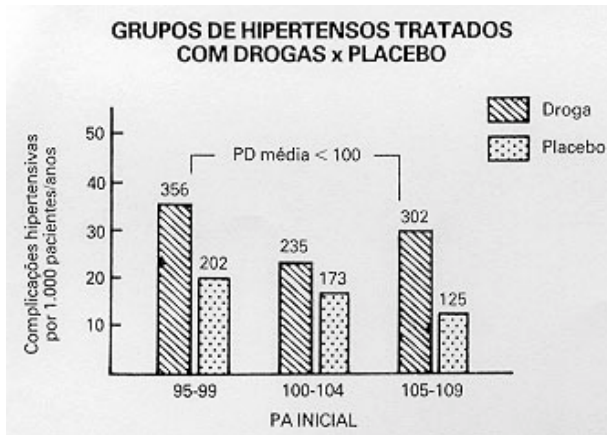


Fig. 1 - O número de complicações cardiovasculares hipertensivas em pacientes com pressão diastólica abaixo de 100 mmHg foi menor no grupo sob placebo do que nos que recebiam drogas anti-hipertensivas.

Presentemente questionam-se muito as conseqüências de submeter-se hipertenso ao tratamento escalonado (TE), cuja linha de orientação geral baseia-se em esquema adotado por uma comissão americana que propõe, como droga anti-hipertensiva inicial, um diurético acrescentando-se, depois, caso necessário, outro(s) medicamento(s), tais como bloqueadores beta-adrenérgicos, simpaticolíticos, etc. Hipopotasemia, hiperuricemia e alterações significativas no perfil das lipoproteínas são os distúrbios metabólicos mais freqüentemente registrados com o TE, o que vem favorecendo a promoção de drogas não diuréticas à categoria de medicamentos de primeira linha.

Os resultados do Multiple Risk Factor Intervention Trial⁸ vêm sendo a fonte principal de referência das inconveniências da terapêutica diurética, embora o objetivo principal desse projeto fosse avaliar as conseqüências do controle adequado dos fatores de risco cardiovascular (hipertensão, hipercolesterolemia e hábito de fumar) sobre as taxas de morbidade e mortalidade. Identificou-se, nos resultados do projeto, um subgrupo de hipertensos que apresentava alterações eletrocardiográficas inespecíficas e nos quais as taxas de mortalidade, por doença coronária e morte súbita, foram, respectivamente, 65 e 135% maiores que no grupo-controle que recebia tratamento convencional. Ainda que a constatação ocorresse ao acaso não se pode afastar a possibilidade, pelo número de efeitos colaterais dos diuréticos, de relação de causa e efeito entre os dois parâmetros.

Resultados preliminares do British Medical Research Council Study (MRC)⁹ registram incidência de 14% de intolerância à glicose nos hipertensos jovens tratados com diuréticos, além de apontarem para um aumento de 12% nas queixas relacionadas à esfera sexual nesse mesmo grupo.

O resultado do Honolulu Heart Program¹⁰, que apresenta as taxas de mortalidade de um grupo de mais de 7 000

japoneses hipertensos vivendo no Havaí e observados durante 10 anos reforça esse ponto. Tanto as pressões sistólicas como a diastólica forneceram os fatores de previsão mais importantes e independentes de mortalidade total para acidente cerebrovascular e doença coronária. Paradoxalmente, porém, o maior número de mortes atribuído à doença cardiovascular foi registrado entre homens que no início do estudo recebiam medicação anti-hipertensiva. Tais resultados, por mais estranhos que pareçam, foram confirmados em todas as faixas de hipertensão e persistiram após sofrerem ajustamentos quanto à idade, níveis de pressão arterial e nove fatores de risco conhecidos (fig.2).

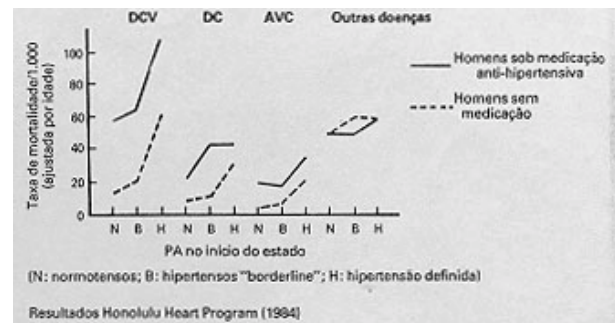


Fig. 2 - Taxa de mortalidade ajustada pela idade, níveis de PA e nove fatores de risco conhecidos em um grupo de 7000 japoneses vivendo no Havaí. Observar que, em relação à doença cardiovascular (DCV), doença coronária (DC) e acidente vascular cerebral (AVC), esta taxa foi maior no grupo sob medicação anti-hipertensiva. Ref. 10.

O relatório do Lipid Research Clinic Primary Prevention Trial¹¹, publicado em 1984, mostrou que o tratamento da hipercolesterolemia primária com colestiramina reduziu a incidência de moléstia coronária. Essa é outra verificação que acrescenta mais dúvidas à decisão de prescrever-se anti-hipertensivos que alteram o perfil das lipoproteínas, seja por elevarem os triglicérides e o colesterol, como é o caso dos diuréticos, seja por reduzirem os níveis do colesterol ligado às lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol) como fazem os bloqueadores beta, seja por diminuírem a razão HDL-colesterol/colesterol total, como é peculiar a alguns simpaticolíticos, à reserpina, ao furosemide e à espironolactona¹².

O tratamento não farmacológico da HA surge uma vez mais como promissora alternativa diante de tais constatações¹³. A experiência do dia a dia, em clínicas e consultórios, mostra, porém, que é árdua a condução do tratamento do hipertenso com a prescrição exclusiva de medidas dietéticas, exercícios e técnicas de relaxamento. Com o passar do tempo, registra-se número progressivamente maior de pacientes nos quais a observância terapêutica, nesses moldes, deixa de ser atendida.

O esquema anti-hipertensivo ideal é aquele que previne a progressão da hipertensão e suas conseqüências, sem que sua adoção signifique riscos que excedam os benefícios. A disponibilidade de drogas

que, administradas a longo prazo, possam atender tais objetivos é um dos pontos do problema.

A emergência de novos medicamentos, como os inibidores da enzima de conversão, os bloqueadores dos canais de cálcio e os bloqueadores dos receptores alfa-1 pós-sinápticos constituem-se em efetivas esperanças. Contudo, alguns anos mais de experiência são necessários para que se possa conhecê-los e julgá-los melhor, particularmente quanto às repercussões, a longo prazo, de seu emprego sobre o metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e eletrólitos.

Outro item, igualmente importante, refere-se aos custos da medicação anti-hipertensiva. Sendo doença de massa, a hipertensão deverá estimular discussões sobre custos e benefícios do tratamento visando, prioritariamente, o amplo bem-estar do hipertenso como ser biossocial, até que a etiopatogenia da moléstia, melhor conhecida, propicie meios para a sua prevenção.

Alguns aspectos da fisiopatologia da hipertensão arterial objetivando seu melhor controle

Em 1898, Tigerstedt e Bergman¹⁴, do Instituto Karolinska, identificaram em extratos renais de coelho, uma substância que elevava a pressão arterial quando injetada na veia de outro coelho. Essa substância, a que denominaram renina, tinha as características de uma proteína e, segundo os investigadores, atuava sobre a musculatura arteriolar. As repercussões da descoberta fizeram-se ressoar apenas 40 anos depois quando, em 1934, Goldblatt¹⁵ produziu um “clamp” de prata que, ajustado a uma das artérias renais do cão, diminuía sua luz criticamente, ao ponto de induzir hipertensão no animal em tudo semelhante à do homem. Ele admitia que a hipertensão era conseqüência de isquemia renal causada por esclerose generalizada das arteríolas renais, e que um agente humoral seria responsável pelo fenômeno.

Alguns anos mais tarde, grupos trabalhando, independentemente, em Buenos Aires e Indianópolis, caracterizariam a natureza proteíno-enzimática da renina que, atuando sobre uma proteína plasmática, liberava da mesma um peptídeo pressor extremamente potente quanto às suas ações hipertensivas - a angiotensina II^{16,17}.

Durante muito tempo, tais constatações ficaram confinadas a poucos laboratórios de pesquisa, julgando-se que a relação renina e hipertensão era inconsistente. Os trabalhos na área indicavam resultados contraditórios, alguns não conseguindo detectar renina no plasma de hipertensos essenciais, enquanto outros registravam níveis altos, normais ou subnormais nesse universo.

Em 1959, porém, Laragh e col.¹⁸ descobriram que a renina tem um papel biológico fundamental por ser a secretagoga de aldosterona nos casos de hipertensão maligna, caracterizando, assim, o hiperaldosteronismo secundário que surge paralelamente a esse tipo de hipertensão málgna, caracterizando, assim, o hiperaldosteronismo secundário

que surge paralelamente a este tipo de hipertensão. Nessa mesma época, o ensaio biológico para a dosagem da atividade plasmática da renina passaria a ser utilizado por vários investigadores da área clínica. Helmer e Judson¹⁹ publicam, no início da década de 60, um método prático para a dosagem da atividade plasmática da renina (APR), revelando sua grande utilidade no diagnóstico da hipertensão renovascular humana, e a cura dessa condição quando se demonstrava que o sangue efluente do rim isquêmico tinha pelo menos o dobro da atividade de renina que o rim normal contralateral.

Em 1972 Brunner e col.²⁰ enfatizaram a necessidade de abordarem-se os resultados que medem a APR de acordo com o balanço de sódio do indivíduo, pois variações significativas são observadas de acordo com a ingestão do catiônio, diminuindo a secreção de renina nos casos em que o sódio é ingerido em grandes quantidades, e elevando-se, até 20 vezes, nas situações em que é restringido da dieta. Essa ressalva serviu para a construção de nomogramas tanto para a população normal como para a hipertensa essencial, distinguindo-se, nessa última, três tipos de pacientes: os que têm APR normal ($\pm 50\%$), baixa ($\pm 30\%$) e elevada ($\pm 20\%$) (fig. 3). Por outro lado, a análise do nomograma levanta duas perguntas que tem implicações fisiopatológicas e terapêuticas. A primeira questionando o que seriam níveis “normais” de renina e a segunda propondo que, na população hipertensa, quaisquer níveis diferentes de valores baixos de renina estariam apontando para a participação do SRA-A na gênese e manutenção da elevação da pressão arterial.

Nos últimos anos, a disponibilidade de drogas que, atuando em diversos pontos do sistema RA-A, controlam a PA, reforça a hipótese da cumplicidade do sistema no processo hipertensivo, propiciando, outrossim, meios de racionalizar o tratamento da hipertensão de acordo com o perfil de renina. Na figura 4 observa-se que a administração de enalapril, além de diminuir a PA, num grupo de hipertensos com APR elevada, reduz, concomitantemente, a concentração da angiotensina, enzima conversora e aldosterona.

Nas fases iniciais da hipertensão essencial, a regulação do sistema cardiovascular pelo sistema nervoso simpático evidencia um estado de simpaticotonia, deixando claro, também, o predomínio de respostas que mostram maior atividade dos receptores beta-adrenérgicos, traduzida por elevação do débito cardíaco e da APR. Muitos hipertensos jovens apresentam essas peculiaridades enquanto mantêm intactas as respostas mediadas por receptores adrenérgicos.

A prescrição de betabloqueadores, independente de suas características farmacológicas, traz repercussões extremamente favoráveis para o controle da PA nesse grupo de hipertensos, como se pode ver na figura 5. Aqui, a supressão de renina pelo beta-blo-

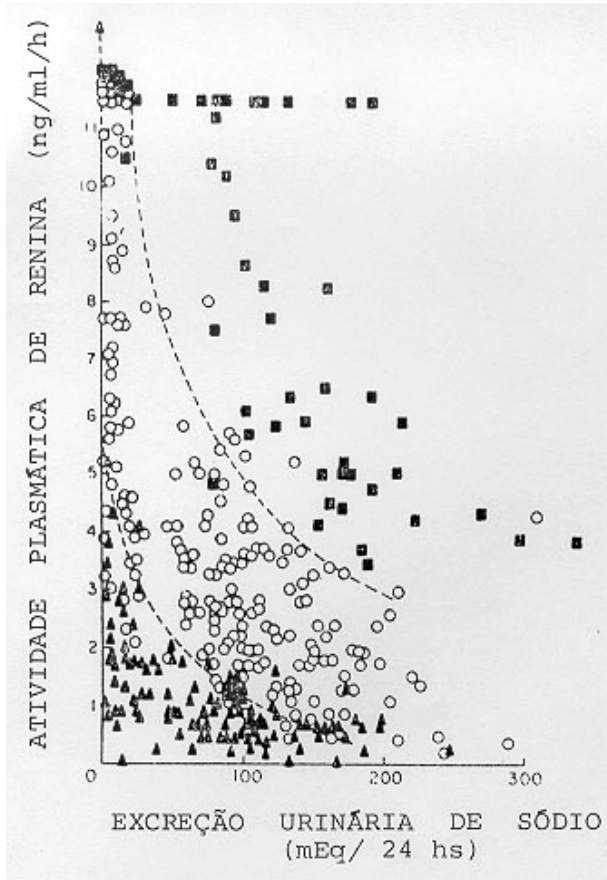


Fig. 3 - Nomograma mostrando a relação da APR e a excreção urinária de sódio em hipertensos essenciais (Brunner et al, 1972). Em indivíduos normais pode-se prever os valores de APR para uma determinada ingestão de sódio. Na população hipertensa níveis de APR anormalmente baixos em relação ao consumo de sódio significam um balanço do cátion mais positivo do que seria de se esperar. Contrariamente, valores exageradamente elevados de APR em relação à excreção de sódio significam uma percepção falsa de barorreceptores à contração do VEC e uma resposta renal exagerada sintetizando mais renina a fim de corrigir o distúrbio homeostático aparente. Renina alta (Δ); renina normal (\circ); renina baixa (\blacktriangle). Ref. 20.

queador tem papel primordial, mais bem entendido pela seguinte seqüência de eventos ²¹: 1) o bloqueio beta-adrenérgico induz, imediatamente, ao estímulo da atividade simpática mediado pelos barorreceptores, o que resulta em vasoconstrição dependente de receptores alfa; esses, não encontrando a oposição fisiológica esperada, acabam contrapondo-se ao efeito vasodilatador promovido pela supressão da renina; 2) a diminuição da PA e a sustentação dessa situação observadas, posteriormente, com a manutenção da medicação beta-adrenérgica, ocorre graças à redução da vasoconstrição angiotensino-dependente e à concomitante diminuição dos níveis de aldosterona e suas repercussões sobre a natriurese e o volume plasmático; e 3) bloqueio da ampliação da vasoconstrição alfa-adrenérgica dependente da AU II.

A eficácia de inibidores da enzima conversora (IEC) quando administrados aos hipertensos com renina elevada, e a muitos com APR normal, ressalta o papel

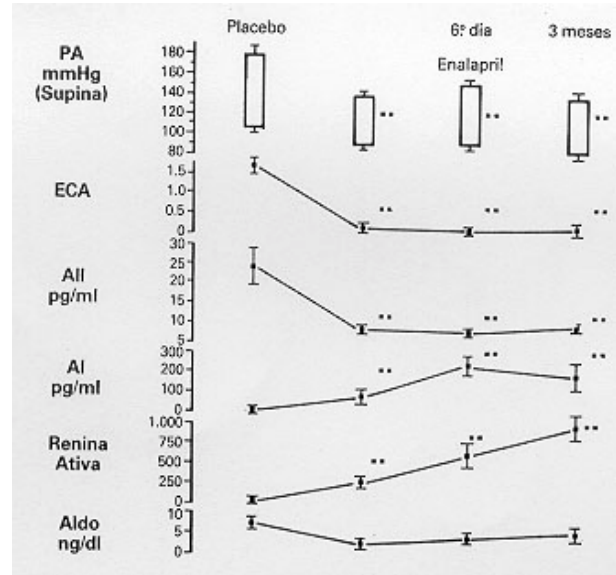


Fig. 4 - Mensurações dos níveis de PA, enzima de conversão da angiotensina (ECA), angiotensina II (A II), angiotensina I (A I), atividade plasmática de renina (Renina Ativa) e aldosterona no plasma (Aldo) realizadas no 1º, 6º dia e 3 meses após o uso de Enalapril, num grupo de hipertensos renovasculares. Comparações feitas com os valores da fase placebo. $\ast p < 0,01$. Ref: Hodoman, G. P. et al: Am. J. Med. 77 (2^a): 52,1984.

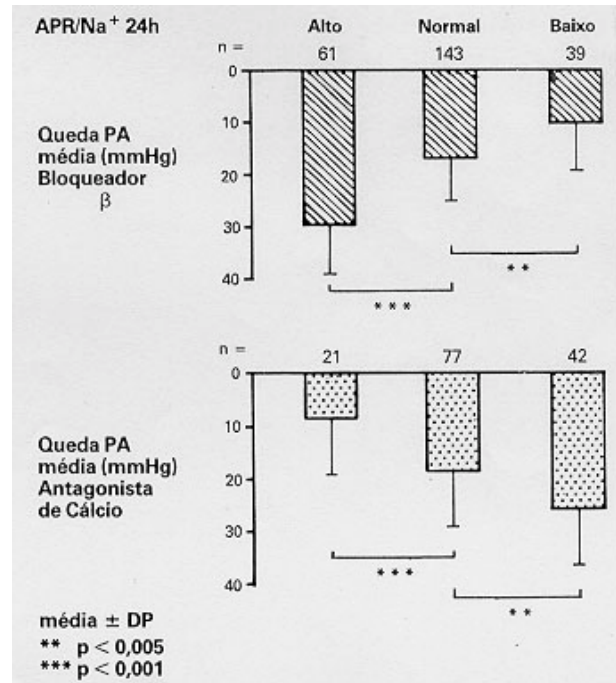


Fig. 5 - Diminuição da pressão arterial média pelo uso de bloqueadores beta-adrenérgicos (painel superior) e bloqueadores dos canais de cálcio (painel inferior). Observar que a maior queda da PA se observa no grupo de pacientes cuja APR/Na + 24 horas é elevada e que tomaram betabloqueador. Contrariamente o grupo com APR baixa responde melhor aos bloqueadores de cálcio. Ref.21.

de amplificador do sistema nervoso simpático desempenhado pelo SRA-A, pois parte da ação anti-hipertensiva dessas drogas é explicada pela sua in-

teração junto a mecanismos centrais e periféricos desse mesmo sistema²².

Hipertensão Essencial com APR Baixa

Essa categoria de hipertensão essencial parece ter suas características fisiopatológicas definidas por um excesso de volume plasmático explicado por defeito renal, genético ou adquirido, de excretar sódio²³; ou por um excesso de mineralocorticóides²⁴ ou, como se vem aceitando mais recentemente, pela presença de um hormônio circulante,

ouabaína-símile, que promove acúmulo de sódio no interior das células²⁵.

A figura 6 ilustra a seqüência de acontecimentos que leva ao surgimento desse modelo de hipertensão²⁶. A retenção de sódio pelo rim promove aumento do volume extracelular que estimula a secreção, pelo hipotálamo, de um hormônio natriurético com vistas à manutenção da homeostase circulatória. Esse hormônio inibe, diretamente, bombas de sódio da superfície das células tubulares renais, promovendo maior natriurese e a subsequente redução do volume extracelular (alça n.º1).

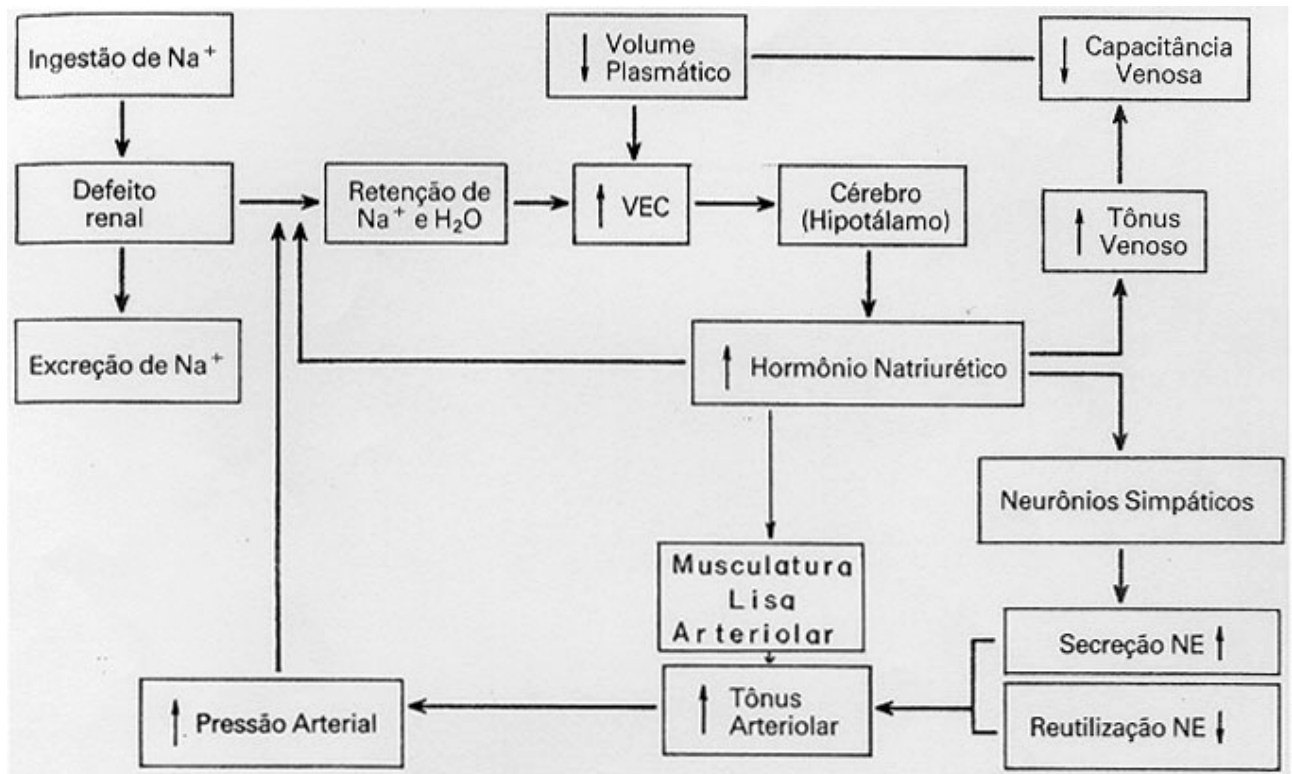


Fig. 6 - A retenção de sódio e água pelo rim promove secreção de um hormônio natriurético (HN) que inibe bombas de sódio Na+K+ATPase ouabaína-símile de várias superfícies celulares: túbulos celulares: túbulos renais; neurônios e células da musculatura lisa vascular (arterial e venosa). Isso traz como consequência: 1) aumento da natriurese (alça n.º 1); 2) diminuição do acúmulo de norepinefrina (NE) pelos neurônios e maior secreção de NE; aumento do tônus e reatividade vascular (alça n.º 2); e 3) diminuição da capacitância venosa e volume plasmático (alça n.º 3). Elevação da PA e natriurese de pressão são as resultantes finais dessas alças de eventos. Ref. 25.

Tal hormônio, porém, tem um efeito colateral: inibe, também, outras Na+K+ATPases, como as de neurônios e células musculares lisas, trazendo, como consequência, diminuição do reacúmulo de norepinefrina (NE) pelo neurônio, o que acaba por elevar a concentração de cálcio dentro dessa célula. O resultado dessa seqüência é a maior secreção de NE pelo neurônio. A maior disponibilidade da aminopressora no espaço intersticial, nas proximidades das arteríolas, provoca aumento do tônus vascular.

Ao nível da musculatura lisa arteriolar o inibidor da Na+K+ATPase, ouabaína-sensível, aumenta o [Na+]i e, via mecanismo de troca Na+-Ca²⁺, o [Ca²⁺]i. Assim, o aumento

do cálcio basal intracelular torna o [Ca²⁺]i armazenado mais disponível para ser liberado pelos seus agonistas o que resulta, também, em aumento do tônus e maior reatividade vascular. A hipertensão arterial e a natriurese de pressão são as resultantes finais dessa alça de eventos (alça n.º 2).

Finalmente, o último mecanismo de defesa contra a expansão do VEC é a diminuição da capacitância venosa, que ocorre pela ação do hormônio natriurético sobre o tônus venoso (alça n.º 3).

A administração de diuréticos aos pacientes com APR baixa mostra-se efetiva graças à sua ação sobre o VEC. É possível, inclusive, que a redução dessa variável, necessária para evitar o disparo de alças supostamente protetoras da homeostase circulatória,

mas que resultam no surgimento de hipertensão, seja alcançada com pequenas doses de diuréticos.

Por outro lado, a demonstração de que a vasoconstricção de hipertensos essenciais é dependente do influxo de cálcio pelos seus canais e inversamente relacionada aos níveis de APR, faz dos antagonistas de cálcio uma alternativa a mais no tratamento de hipertensos com renina baixa^{27,28}. Como a resposta anti-hipertensiva aos bloqueadores dos canais de cálcio depende da concentração de cálcio intracelular, determinante fundamental dos níveis de pressão arterial, há uma relação direta entre a queda da PA, induzida pelos antagonistas do cálcio, e essa concentração²⁹. Hipertensos idosos e os que têm APR baixa são os mais beneficiados pela prescrição dessa categoria de drogas³⁰.

Em conclusão: pela análise dos estudos epidemiológicos que relacionam tratamento medicamentoso da hipertensão e sua repercussão sobre as taxas de mortalidade e morbidade cardiovascular; e pela avaliação dos mecanismos gerais da fisiopatologia do processo hipertensivo, pode-se dizer que:

1) a população de hipertensos essenciais é heterogênea quanto a diversas variáveis, entre as quais a idade, a raça, a presença de patologia de efeito da moléstia, a concomitância ou não de fatores de risco e os níveis de APR;

2) tal heterogeneidade aponta para a necessidade de individualizar-se o tratamento. Esquemas anti-hipertensivos genéricos, quanto mais rigidamente forem aplicados, mais repercussões desastrosas poderão trazer ao bem-estar do hipertenso, aumentando suas chances de ficar mais doente;

3) a avaliação cuidadosa das funções cardíaca, renal e vascular é fundamental. Isso implica a realização de uma boa história, de um cuidadoso exame físico e de métodos complementares de diagnóstico simples e de baixo custo, disponíveis em todo o país. A prescrição inicial de medicamentos depende da análise crítica dessas variáveis, ressaltando-se, porém, que a resposta anti-hipertensiva ou não a certas drogas, auxilia a interpretação fisiopatológica do tipo de hipertensão e a escolha de um esquema terapêutico mais definitivo;

4) os bloqueadores beta-adrenérgicos e os inibidores da enzima de conversão são as drogas mais apropriadas ao manejo dos hipertensos jovens (abaixo de 40 anos) e dos que têm APR periférica elevada ou normal. Os antagonistas do cálcio e os diuréticos são medicamentos adequados ao tratamento do hipertenso idoso (acima de 60 anos) e dos que têm APR baixa. Atentar, contudo, que tal proposição não é uma regra a ser invariavelmente seguida;

5) os diuréticos têm inúmeros efeitos colaterais, já apontados, a maior parte secundários à depleção prolongada de sódio: hipopotassemia, hipomagnesiemia, arritmias cardíacas, hiperlipidemia, impotência e intolerância aos hidratos de carbono. Além disso, não parecem proteger o hipertenso da possibilidade de acidentes coronários. Assim, sua prescrição como

monoterapia inicial, no tratamento da HA deve ser reavaliada;

6) os bloqueadores beta-adrenérgicos parecem reduzir a ocorrência do primeiro episódio de infarto do miocárdio e de morte súbita nos hipertensos³¹. Contudo, provas definitivas de que esse tipo de droga exerce uma ação clara na prevenção primária da mortalidade e morbidade por doença coronária no hipertenso deverão surgir nos próximos meses, quando um estudo prospectivo, randomizado e duplo cego, iniciado há seis anos, terminar³²;

7) os bloqueadores dos canais de cálcio, antagonizando o influxo de cálcio ao miocárdio, induzido por estímulo simpático ou desequilíbrio hidroeletrólítico, atuam também como agentes cardioprotetores e substituem os diuréticos, com vantagens, nas indicações onde ambos, em princípio, são os anti-hipertensivos mais convenientes;

8) os inibidores da enzima de conversão, além de sua tolerabilidade excepcional, compartilham, com os bloqueadores dos canais de cálcio, da qualidade ímpar de, além de reduzirem a pressão arterial, aumentarem, significativamente, o fluxo sanguíneo para o coração, rim e cérebro³⁰. Por isso, impotência, intolerância aos esforços, hipotensão postural e diminuição da acuidade mental são situações raramente relatadas quando se prescrevem tais drogas.

REFERÊNCIAS

1. Kannel, W. B. - Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am. J. Cardiol.* 37: 269, 1976.
2. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group - The hypertension detection and follow-up program: a progress report. *Circ. Res.* 40: I-106, 1977.
3. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents - Effects of treatment on morbidity in hypertension: Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *Jama* 213: 1143, 1970.
4. Hypertension Detection and follow-up Program Cooperative Group - Five years findings of the hypertension detection and follow-up program: I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *Jama*, 242: 2562, 1979.
5. Management Committee: The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet*, 1: 1261, 1980.
6. Helgeland A. - Treatment of mild hypertension: a five-year controlled drug trial. *Am. J. Med.* 69: 725, 1980.
7. Hunt, J. C.; Cooper, T.; Frohlich, E. D.; Gifford, R. W.; Kaplan, N. M.; Laragh, J. H.; Maxwell, M. H.; Strong, C. G. - Hypertension, Update Mechanism, Epidemiology, Evaluation, Management. Health Learning Systems, Bloomfield (NJ), 1980.
8. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple risk factor intervention trial. *Jama*, 248: 1465, 1982.
9. Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension - Adverse reactions to bendrofluzide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet*, II: 539, 1981.
10. Yano, K.; McGee, D.; Reed, D. M. - The impact of evaluated blood pressure upon 10-year mortality among Japanese men in Hawaii: the Honolulu heart program. *J. Chron. Dis.* 36: 569, 1983.
11. Lipid Research Clinics Program - The lipid research clinics coronary primary prevention trial results: I. reduction in incidence of coronary heart disease. *Jama*, 251: 351, 1984.
12. Bush, D. E.; Bulkley, B. H. - Management of patients with hypertension and angina pectoris. *Am. J. Med.* 77 (2B): 28, 1984.

13. Kaplan, N. M.- Use of non-drug therapy in treating hypertension. *Am. J. Med.* 77 (4A): 96, 1984.
14. Tigerstedt, R.; Bergman, P. G. - Niere un Kreislenf. *Scand. Arch. Physiol.* 8: 223, 1898.
15. Goldblatt H.; Lynch J.; Hanzal, R. F.; Sunimerville, W. W. - Studies on experimental hypertension. I - The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J. Exp. Med.* 59: 347, 1934.
16. Braun-Menéndez, E.; Fascioloo J. C.; Leloir, L. F.; Muñoz, J. M. - The substance causing renal hypertension. *J. Physiol.* 98: 283, 1940.
17. Page, J. H.; Helmer, O. M. - A crystalline pressor substance, angiotensin, resulting from the reaction between renin and renin activator. *Proc. Soc. Clin. Invest.* 12: 17, 1939.
18. Laragh, J. H.; Ulick, S.; Januszewicz, V. et al. - Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension. *J. Clin. Invest.* 39: 1091, 1960.
19. Judson, W. E.; Helmer, O. M. - Diagnostic and prognostic values of renin activity in renal venous plasma in renovascular hypertension. *Proc. Counc. High Blood Pressure Res.* 13: 79, 1964.
20. Brunner, H. R.; Laragh, J. H.; Baer, L. et al. - Essential hypertension: renin and aldosterone and heart attack and stroke. *N. Engl. J. Med.* 286: 441, 1972.
21. Bühler, F. R.; Bolli, P.; Kiowski, W. et al. - Renin profiling to select antihypertensive baseline drugs. *Am. J. Med.* 77 (2A): 36, 1984.
22. Hofbauer, K. G.; Hulthen, U. L.; Bühler, F. R. - Antagonist and inhibitors of the renin-angiotensin system for the treatment of hypertension. In: Genest, J.; Hamet, P.; Cantin, M. - *International Textbook on Hypertension: Physiology and Treatment.* New York, Mc Graw-Hill. 1983 p. 1225.
23. Laragh, J. H. - The renin-angiotensin aldosterone system for blood pressure regulation and for subdividing patients to reverse and analyse different forms of hypertension. In: Laragh, J. H.; Bühler, F. R., Seldin, D. W. (eds): *Frontiers in Hypertension Research.* New York, Springer, 1981, p. 183.
24. Liddle, G. W. Sennett, J. A. - New mineralocorticoids in the syndrome of low renin essential hypertension. *J. Steroid. Biochem.* 6: 751, 1974.
25. Blaustein, M. P.; Hamlyn, J. M.- Role of a -natriuretic factor in essential hypertension: an hypothesis. *Ann Int. Med.* 98 (Part 2): 785, 1983.
26. Blaustein, M. P.; Hamlyn, J. M. - Sodium transport inhibition, cell calcium, and hypertension- *Am. J. Med.* 77 (4A): 45, 1984.
27. Robson, B. F.; Dobbs, B. J.; Bayley, S. - Response of forearm resistance vessels to verapamil and sodium nitroprusside in normotensive and hypertensive men: evidence for a functional abnormality of vascular smooth muscle in primary hypertension. *Clin. Sci.* 63: 33, 1982.
28. Hulthén, U. L.; Bolli, P.; Amann, F. W.; Kiowsky, W.; Bühler, F. R. - Enhanced vasodilation in essential hypertension by calcium channel blockade with verapamil. *Hypertension*, 4 (suppl. 2): 26. 1982.
29. Erne, P.; Bolli, P.; Bertel, O. et al. - Factors influencing the hypertension effect of calcium antagonists *Hypertension*, 5 (suppl. II): 97, 1983.
30. Laragh, J. H.; Calcium metabolism and calcium channel blockers for understanding and treating hypertension. *Am. J. Med.* 77 (6B): , 1984.
31. Berglund, G.; Wilhelmssen, L.; Sannerstedt, R. et al.. Coronary heart disease after treatment of hypertension. *Lancet*, I: 1:, 1978.
32. International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension Collaborative Group: Objectives, design and preliminary pre-entry data review. In: Burley, D. M.; Birdwood, G. F. B. (eds): *The Clinical Impact of Beta-Adrenoreceptor Blockade.* London, Metropolis Press. 1980. p. 193.