

VALE A PENA TRATAR A HIPERTENSÃO LEVE COM DROGAS?

EMÍLIO ANTONIO FRANCISCHETTI *

Os estudos realizados na comunidade de Framingham pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos e divulgados parcialmente pela primeira vez em meados de 1960, inauguraram uma nova fase da cardiologia contemporânea ¹. Mostraram que identificar e definir os fatores de risco de moléstias cardiovasculares (MCV), pelo cálculo de coeficientes de correlação, significa antecipar possibilidades quanto ao surgimento e evolução de processos mórbidos cardiocirculatórios em geral, e coronarianos em particular. Apontaram que a hipertensão arterial (HA), o hábito de fumar, a hipercolesterolemia, o diabete e alterações de ECG sugestivas de hipertrofia e sobrecarga ventricular esquerda são fatores de risco mais significativos. Já em termos absolutos, a idade e o sexo tiveram mais importância ainda, pois a mortalidade e a morbidade se elevaram, nitidamente, à medida que se envelhecia embora, nos mais jovens, os homens pagassem um tributo pelo sexo, quando comparados às mulheres da mesma faixa etária. Outras variáveis estudadas tais como a presença de história familiar positiva, obesidade, hipertrigliceridemia e hiperuricemia foram, também, capazes de predizer os riscos de MCV, ainda que exerçam tal influência por intermédio de um dos cinco determinantes maiores de risco. A associação do hábito de fumar e níveis elevados de pressão arterial produz nítido sinergismo, cujo risco foi ressaltado quando se reconheceu que ambos são fatores factíveis de controle efetivo ².

As limitações conceituais do significado de fator de risco precisam, no entanto, ser reconhecidas. A demonstração de correlação, com poder prognóstico, não significa relação de causa-efeito. Tão pouco que seu controle proporcione redução linear do risco intrínseco da própria doença. Porém, se o fator poder ser controlado, sem que isso implique riscos mais que benefícios, o bom senso aponta para iniciativas que alcancem tal objetivo ³. Esse tem sido um dos méritos do estudo de Framingham, e que se vem expressando na elaboração e execução de vários projetos prospectivos que têm avaliado a possível proteção do tratamento da hipertensão e da redução dos níveis de colesterol na incidência de MCV e suas consequências.

Quanto à HA reconhecia-se, desde a metade deste século, que o tratamento de sua forma acelerada, com as drogas disponíveis na época, elevava a taxa de sobrevivência, num período de 5 anos, de 0% para 30% ^{4,5}.

Anos mais tarde (1967), resultados ainda mais favoráveis foram alcançados em estudos prospectivos, realizados num grupo de veteranos de guerra dos Estados Unidos, com pressão arterial diastólica (PAD) superior a 115 mm Hg ⁶. Tratados com reserpina, hidralazina e diuréticos, apresentaram nítida redução de complicações fatais e não-fatais, quando comparados ao grupo-controle que recebera placebo, num esquema duplo-cego. Em 1970, outro projeto semelhante, desenvolvido em grupo de hipertensos moderados (PAD superior a 104 mm Hg), mostrou, também, as mesmas vantagens do tratamento anti-hipertensivo ⁷.

Partindo do pressuposto de que os benefícios da terapêutica anti-hipertensiva poderiam estender-se aos que apresentassem PAD inferior a 104 mm Hg e mesmo aos que tivessem níveis discretamente superiores a 90 mm Hg, muitos clínicos e cardiologistas respeitáveis argumentam que esse grupo de hipertensos deveria ser tratado, e que a hipertensão leve precisava ser caracterizada como problema de saúde pública, exigindo intervenção em massa para seu controle ⁸⁻¹⁰. Tal postura foi fortalecida pelas companhias de seguro americanas que divulgaram dados caracterizando aumento significativo da mortalidade na presença de discretos alteamentos dos níveis de pressão arterial. Em 1983, a OMS e a Sociedade Internacional de Hipertensão publicaram um documento conjunto onde não só reconheciam a necessidade de tratar-se a hipertensão leve como apresentaram as bases de sua terapêutica ¹¹. Esses fatos explicam, pelo menos em parte, o número crescente de indivíduos rotulados como hipertensos e, nos últimos anos, o percentual cada vez maior dos que são tratados, justificando o consumo sem precedentes do uso de drogas anti-hipertensivas, particularmente os diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos e simpaticolíticos.

Uma análise cuidadosa deve ser feita à idéia de aceitar-se, sem restrições, a intervenção medicamentosa na HA leve. Isso, aliás, vem entretendo contro-

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

vérsias entre os que aceitam a terapêutica com drogas, com a advertência, porém, de que riscos acompanham os benefícios dessa decisão¹²⁻¹⁴, e os que admitem que a conduta de tratar-se o hipertenso leve mais rigorosamente, é a única decisão correta^{9,15}, argumentando que a queda significativa na taxa de mortalidade por MCV, registrada nos EUA, nas últimas duas décadas, resulta dessa postura¹⁶.

ANÁLISE DE ALGUNS PROJETOS TERAPÊUTICOS PROSPECTIVOS

Os projetos prospectivos, elaborados com o objetivo de avaliar os resultados de medidas intervencionistas na HA leve, não mostraram, à exceção do “Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP), benefícios claros e inquestionáveis do tratamento sobre as taxas de mortalidade¹⁷. Quando subgrupos desses projetos foram caracterizados quanto a diferenças raciais, de idade, sexo, presença de alterações eletrocardiográficas e concomitância de outros fatores de risco, constatações, aparentemente surpreendentes, emergiram.

No HDFP, os hipertensos tratados intensivamente (tratamento intensivo e escalonado x tratamento usual da prática médica) apresentaram taxa de mortalidade coronária e por acidente vascular cerebral (AVC) menor; contudo, esses benefícios não se estenderam às mulheres brancas e aos participantes do projeto com menos de 50 anos. Curiosamente, a diferença entre os níveis de PAD dos 2 subgrupos não foi superior a 4,4 mm Hg¹⁸.

No estudo australiano - “Australian Therapeutic Trial” - no qual se comparou o tratamento medicamentoso versus placebo, e que inclui pacientes de ambos os sexos, o tratamento não trouxe benefícios às mulheres e aos que tinham menos de 50 anos¹⁹. Os “total end points” (expressão de morbidade e mortalidade) foram maiores para cada nível de PA abaixo de 100 mm Hg nos hipertensos tratados com drogas²⁰. Entre os que receberam placebo, as complicações foram freqüentes nos fumantes, nos mais idosos, nos hipertensos magros e nos que tinham a pressão arterial sistólica (PAS) mais elevada. O tratamento mostrou-se mais eficiente nos fumantes magros e nos que iniciaram o estudo com PAS e níveis de colesterol mais baixos²¹.

No “Oslo Trial” (tratamento medicamentoso x placebo), o tratamento trouxe repercussões favoráveis na redução da incidência de AVC. A taxa de mortalidade coronária, contudo, foi maior no grupo tratado do que no controle²².

No “Multiple Risk Factor Intervention Trial” (MRFIT), um subgrupo de hipertensos, tratados intensamente, e cujo ECG, em repouso, mostrava alterações inespecíficas, apresentou taxas de mortalidade por doença coronária e morte súbita 65% e 135% maiores em relação aos que receberam tratamento convencional. Em verdade, a redução do hábito de fumar

e dos níveis de colesterol é que proporcionou benefícios para os hipertensos do ensaio²³.

No “European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly” (hipertensos acima de 65 anos, tratando medicamentoso x placebo), os pacientes destinados ao tratamento ativo receberam 25 mg de hidroclorotiazida e 50 mg de trianterene num mesmo comprimido. Caso a PA não se reduzisse para menos de 90 mm Hg, a dosagem das drogas era aumentada ao dobro, e, se a PAD persistisse ainda elevada, metildopa era acrescentada ao esquema, na dose de 250 mg ao dia. Após a conclusão do estudo, 65% dos pacientes tiveram sua PA reduzida apenas com diuréticos e, contrariando estudos anteriores, registrou-se clara diminuição nas mortes por infarto do miocárdio no grupo tratado, embora nenhum benefício fosse observado em termos de morte por AVC e outras causas de MCV, incluindo morte súbita. Não obstante, o uso, durante 2 anos, de hidroclorotiazida e trianterere não alterou as concentrações do potássio sérico, mas elevou, significativamente, as taxas de creatinina, ácido úrico e glicose no soro²⁴.

O “Medical Research Council” (MRC) foi, de todos os ensaios, aquele elaborado com vistas a resolver a controvérsia de tratar-se ou não a HA leve. O objetivo básico fixado foi avaliar se o tratamento de pacientes entre 35 a 45 anos, com PAD entre 90 - 109 mm Hg, resultaria em diminuição do número de AVC e eventos coronários, reconhecidamente as causas de morbidade e mortalidade mais freqüentes nesse grupo de hipertensos. Analisaram-se 17354 indivíduos, a maior parte constituída por brancos, distribuídos igualmente entre os sexos. As drogas utilizadas foram a bendrofluazida, administrada em dose fixa de 10 mg/dia, e o propranolol, ajustado ao máximo de 240 mg/dia. O projeto desenvolveu-se em consultórios de pequenas cidades da Inglaterra, durante um período de 5 anos e meio, tendo sido simples-cego e controlado por placebo.

Pela magnitude do projeto (85572 pacientes/anos de observação), e pelas características gerais e particulares de alguns subgrupos (sexo e hábito de fumar) apresentamos alguns de seus resultados: 1) quando todos os eventos cardiovasculares foram considerados em conjunto - AVC, acidentes coronários, aneurismas roto e dissecantes - o tratamento causou redução dos mesmos; 2) o tratamento, ainda que reduzisse o número de AVC, não influenciou a incidência de eventos coronários; 3) os bloqueadores adrenérgicos foram mais eficientes como anti-hipertensivos no grupo dos não-fumantes que nos fumantes, e nos jovens mais que nos idosos; 4) em que pesem os efeitos anti-hipertensivos mais acentuados da bendrofluazida do que propranolol, o diurético não alterou a incidência de acidentes coronários; 5) os fumantes, em uso do propranolol não apresentaram diminuição tanto do número de eventos coronários como vasculo-encefálicos; 6) o número de AVC, fatais e não fatais, foi reduzido nos fumantes e não-fumantes em uso de bendro-

fluazida; o benefício, porém, foi exclusivo aos não-fumantes, em uso de betabloqueador; 7) a taxa de eventos coronários, fatais e não fatais, diminuiu, claramente, apenas nos não-fumantes em uso de propranolol; 8) a taxa de mortalidade total entre as mulheres (número de mortes que incluem todas as causas) foi maior no grupo tratado em relação ao que recebeu placebo. Vinte por cento dos homens, e um pouco menos de mulheres, interromperam o tratamento por reação adversa aos medicamentos. A proporção de impotência de 10% nos que vinham em uso de placebo aumentou para 13% e 22% nos que utilizavam propranolol e diurético, respectivamente.

Em síntese, o MRC mostrou, em termos populacionais que a idade, o sexo masculino e o hábito de fumar são fatores que antecipam todos os eventos cardiovasculares. Quanto aos eventos coronários, as alterações isquêmicas no ECG, a hipercolesterolemia e a obesidade caracterizaram-se como fatores de risco adicionais igualmente importantes. Tais conclusões confirmaram, em alguns aspectos, o que já havia sido assinalado em estudos anteriores²⁵.

Não obstante as várias críticas que a metodologia desses ensaios recebeu e continua recebendo e as ponderações que alertam para o fato de que se utilizaram medicamentos considerados obsoletos, e que não expressam a realidade clínica do dia-a-dia, não se pode negar a imensa contribuição que seus resultados propiciaram à evolução do tratamento da hipertensão. Foi demonstrado que a terapêutica utilizada, principalmente diuréticos e bloqueadores beta-adrenérgicos, reduz, eficientemente, a PA. Contudo, os benefícios resultantes dessa ação, aqui entendidos como prevenção das complicações da HA, não foram comuns a todos os hipertensos nem uniformes quanto à possível proteção dos leitos vasculares usualmente sede do processo aterosclerótico.

Independentemente da postura, intervencionista ou não, a pergunta “vale a pena tratar a hipertensão leve” surgiu naturalmente, sucedida por outras, igualmente importantes, que vêm levantando mais dúvidas, formulam hipótese e suscitam investigações e controvérsias. Alguns fatos passaram a ter grande relevância. Entre eles, a reavaliação dos esquemas utilizados, seja quanto às drogas, ou às doses empregadas, o que abalou, certamente a idéia de esquemas anti-hipertensivos rígidos e genéticos. Mostrou-se que a terapêutica anti-hipertensiva instituída pode alterar a performance intelectual e física, incluindo o desempenho sexual, de um número razoável dos que a utilizam a longo prazo²⁵. Embora tais efeitos sejam difíceis de quantificar, mais complicada ainda se torna a posição do médico que altera a qualidade de vida do paciente assintomático, quando prescreve para hipertensão leve²⁶⁻²⁷.

A valorização de outros fatores de risco, tão ou mais importantes que a HA, dependendo de certas características do hipertenso, foi claramente ressaltada, especialmente pelos dois últimos estudos con-

trolados. Ademais, não se dispõem de meios seguros para caracterizar e definir a hipertensão leve, a julgar pelos recentes e numerosos trabalhos que, empregando métodos diversos do tradicional registro casual da PA, antevêm critérios com mais poder prognóstico e, conseqüentemente, susceptíveis de intervenção mais racional^{28,29}.

Não são poucos os que consideram a HA, no Brasil, como o determinante maior da morbidade e mortalidade das MCV. Mesmo não se podendo descartar que sua incidência, na população geral, seja maior do que em países mais industrializados, ela faz parte do leque de fatores de risco da moléstia coronária, na qual a hipercolesterolemia, o hábito de fumar, o álcool, a obesidade e o diabetes estão também presentes, embora não adequadamente valorizados, inclusive por instituições oficiais de saúde pública. Por outro lado, tem sido prática usual intervir-se apenas nos desvios extremos, quando o grande percentual de acidentes cardiovasculares se manifesta diante de alterações, por vezes discretas ou moderadas, dos múltiplos fatores de risco.

O SIGNIFICADO DE OUTROS FATORES DE RISCO

Níveis séricos de colesterol total e LDL-colesterol – Já há algum tempo, se aceitava a idéia de que a redução dos níveis de colesterol atuava favoravelmente na prevenção da aterogênese. As evidências porém, durante muitos anos, foram interpretadas como inconclusivas.

Recentemente, com a elucidação dos processos envolvidos no transporte de lípidos e com a caracterização das frações do perfil lipídico pela eletroforese, estudos elaborados com metodologias mais sofisticadas começaram a surgir explorando, principalmente, o papel desempenhado por essas frações na epidemiologia da doença coronária. Em termos gerais, a capacidade aterogênica do colesterol circulante depende de sua distribuição em cada classe de lipoproteínas. Níveis elevados de colesterol, na fração lipoproteica de baixa densidade (LDL-colesterol), e baixas concentrações do mesmo na fração de alta densidade (HDL-colesterol), apresentam significativo poder prognóstico de MCV em adultos. O risco aumenta com os valores de colesterol total e LDL-colesterol distribuídos como função contínua. A transferência de uma partícula de LDL para a íntima das artérias é pequena, quando seus níveis no soro não atingem concentrações superiores à faixa de 40-80 mg/dl. Os receptores de LDL, estruturas protéicas especializadas que se projetam na superfície de algumas células, estão 50% saturados quando a concentração tecidual de LDL-colesterol for de aproximadamente 2,5 mg/dl, o que corresponde a níveis séricos de 25 mg/dl. Quanto maior o número de receptores no fígado, menor a concentração da LDL-colesterol. Essas estruturas têm atividade elevada em recém-nascidos e em várias espécies não susceptíveis

à aterosclerose. Goldstein e Brown³⁰ atribuem os níveis elevados de LDL-colesterol à combinação de uma série de fatores que diminuem a síntese de receptores de LDL.

A partir de 1980 começaram a surgir vários estudos tentando demonstrar, prospectivamente, relações entre o tipo de nutriente ingerido, os níveis de colesterol e a mortalidade por doença coronária. Assim, o “Ireland-Boston Study” mostrou relação direta entre a ingestão de gordura saturada e o colesterol sérico, com o desenvolvimento de doença coronária e relação inversa entre esta e a quantidade de fibras na dieta³¹. As conclusões do “Zutphen Study” indicam que o consumo de peixe exerce efeito protetor quanto ao surgimento de doença coronária, atribuindo, em parte, tal efeito ao seu óleo, rico em ácido eicosapentaenóico, que favorece a síntese de prostaciclina e HDL-colesterol³².

O “Oslo Study”, cuja casuística se constitui de indivíduos com colesterol elevado mas normotensos, mostrou que a interrupção do hábito de fumar, associada à ingestão de dieta com baixo teor de gordura, determinou redução de 40% na taxa de mortalidade por doença coronária. Essa diminuição foi atribuída, parcialmente, ao controle concomitante dos níveis séricos de colesterol³³.

O “Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial” (LRCCPPT) foi outro estudo prospectivo com o objetivo de esclarecer se a redução do colesterol ligado às LDL, através de dieta e colestiramina, traria algum benefício aos 3.800 homens que apresentavam níveis de colesterol superiores a 265 mg/dl. Após 7 a 10 anos, os resultados mostraram significativa diminuição (19%) do número de acidentes coronários fatais e não fatais, proporcionando, inclusive, a formulação de uma regra que estabelece que para cada 1% de redução aos níveis de colesterol observa-se queda de 2% no risco de moléstia coronária^{34,35}. Um seminário patrocinado pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, para avaliar as implicações dos resultados do LRCCPPT, chegou a um consenso que terminou em quatro recomendações. 1) os níveis elevados de colesterol são a maior causa de doença coronária; 2) a redução dos mesmos diminui o risco de infarto do miocárdio por coronaroscлерose; 3) dietas com baixo teor de colesterol devem ser propostas a todos os adultos e crianças acima de dois anos de idade; e 4) tratamento é recomendado para pessoas cujos níveis séricos de colesterol estão dentro do vigésimo quinto percentil superior da distribuição populacional do LRCCPPT, cujos valores reproduzimos na tabela I³⁶.

A relação entre PAD e níveis séricos de colesterol e o que ambos representam como fator de risco para doença coronária estão na tabela II. Embora os pacientes em análise tivessem PAD de 100 mm Hg, os níveis de colesterol variaram entre 180 e 240 mg/dl. Após 20 anos, essa diferença quase dobrou o risco de doença coronária no paciente cuja colesterolemia era

maior³⁷. Como apontado anteriormente, vários anti-hipertensivos alteram de modo significativo os níveis de colesterol e de lipoproteínas no soro. Os diuréticos, nas doses utilizadas em alguns dos estudos prospectivos, aumentaram de 5 a 8% o colesterol total e causaram elevação significativa do LDL-colesterol e triglicérides totais^{38,39}. Os bloqueadores beta-adrenérgicos, tanto os cardioseletivos como os não seletivos, elevaram e reduziram, de modo significativo, os níveis de triglicérides e HDL-colesterol, respectivamente^{38,40,41}. Ainda que observações mais recentes tenham demonstrado que o efeito anti-hipertensivo dos diuréticos pode ser obtido com doses menores das que foram utilizadas nos trabalhos citados, o que poderia representar repercussões menos acentuadas sobre o perfil lipídico⁴², e que os betabloqueadores cardioseletivos, em doses baixas, exercem efeitos poucos pronunciados¹³ sobre os triglicérides.

Contrastando com a grande importância que a elevação dos níveis de colesterol tem como fator de risco para a aterosclerose das coronárias, a hipertensão é o fator de risco maior para os acidentes cérebro-vasculares, sejam eles causados por hemorragia ou infarto^{14,44,45}. Nenhuma relação positiva foi mostrada, contudo, entre a colesterolemia e a ocorrência de infarto cerebral aterotrombótico, sendo que mulheres brancas, da comunidade de Framingham, apresentaram, inclusive, relação inversa entre as duas variáveis⁴⁶. Quanto aos acidentes hemorrágicos o “Honolulu Heart Study” ressalta que havaianos, descendentes de japoneses, têm níveis de colesterol inversamente relacionados à incidência de hemorragia intracerebral⁴⁷.

TABELA I- Níveis de colesterol que necessitam tratamento*

Idade (anos)	Risco moderado	Alto risco	Objetivos da Terapêutica
20-29	> 200	> 220	< 180
30-39	> 220	> 240	< 200
> 40	> 240	> 260	< 200

Risco moderado e alto risco, definidos pela relação

Colesterol total entre 3.5.-4.5 e acima de 4.5, respectivamente
HDL-Colesterol.

* Consensus Conference. JAMA, 1985. Ref. 36

TABELA II - Doença coronária (fatal e não fatal) em duas populações de homens hipertensos não fumantes, de acordo com a colesterolemia *

PA Diastólica (mmHg)	Colesterol Sérico (mg/dl)	Risco 5 anos %	Risco 20 anos %
100	180	3,5	18
100	240	5,8	30

* Ref. 36

Hábito de fumar - O processo de ateromatose observado em coronárias de médio e grande calibre correlaciona-se nitidamente com hábito de fumar.

Aqueles que consomem dois ou mais maços de cigarros por dia apresentam taxa de mortalidade duas ou três vezes maior que os não-fumantes. Dados de necropsias demonstraram, inclusive, que a aterosclerose não compromete exclusivamente coronárias de grande calibre. Artérias intramiocárdicas menores exibem, também, espessamento fibromuscular difuso da íntima. O fumo não só é um dos três maiores fatores de risco, como atua como fator de risco independente de doença coronária. Associado à hipertensão e à hipercolesterolemia produz nítido sinergismo. Ressalte-se que, nos fumantes jovens, a taxa de mortalidade por doença coronária é maior que nos mais idosos⁴⁸⁻⁵⁰.

As mulheres fumantes e que usam contraceptivo oral são duas vezes mais susceptíveis ao risco de infarto agudo do miocárdio, quando comparadas às não-fumantes e às que não usam anticoncepcionais^{50,51}.

A morte súbita é o evento clínico mais freqüentemente associado ao uso do cigarro. Níveis de carboxihemoglobina iguais ou superiores a 5% são observados no sangue de quase 1/4 de fumantes e parecem atuar, decisivamente, em conjunto com o estreitamento das artérias coronárias, na etiopatogênica de acidentes coronários fatais e não fatais^{48,49}.

O hábito de fumar associa-se, além disso, à maior incidência de acidentes cerebrovasculares, tanto hemorrágicos como tromboembólicos. Isso já foi demonstrado por vários estudos prospectivos realizados na Inglaterra⁵², Estados Unidos⁵³, Finlândia⁵⁴ e Havaí⁵⁵. O "Honolulu Heart Program" evidenciou que a RA foi a precursora de todas as formas de AVC, não obstante o cigarro guardar íntima correlação com os mesmos. A associação mostrou-se independente tanto da PA sistólica como diastólica, embora se tenha admitido que o fumo antecede ou mesmo causa elevação posterior na PA que dispara os mecanismos envolvidos na gênese do acidente agudo⁵⁵. O hábito não só aumenta as possibilidades de trombose, por promover vasoconstricção arterial e elevar o fibrinogênio e outros fatores da coagulação do sangue, como também altera a viscosidade do sangue, por mecanismos ainda desconhecidos, e estimula a agregação plaquetária⁵⁶.

A relação entre o hábito de fumar e as duas formas usuais de hemorragia cerebral – a intraparenquimatosa, cuja sede são as arteríolas penetrantes do parênquima cerebral e a subaracnóide, por rotura de aneurismas do círculo arterial de Willis, na base do cérebro, foi demonstrada tanto no estudo de Framingham⁵³ quanto no "Honolulu Heart Study"⁵⁵. A HA esteve presente em ambos os estudos, ocorrendo, porém, diferenças raciais que mostraram maior extensão do processo aterosclerótico nos vasos penetrantes cerebrais da população japonesa que apresentou, por outro lado, níveis mais baixos de colesterol e prevalência maior de hipertensão.

As razões avocadas para explicar o aumento de risco de hemorragia intracraniana pelo fumo são complexas e em verdade desconhecidas. O hábito de fu-

mar não se associa à elevação crônica da PA, mas pode elevá-la transitoriamente. Em hipertensos fumantes, fumar acarreta, minutos após o consumo do cigarro, elevação da PA e freqüência cardíaca, e dos níveis plasmáticos de ACTH, colesterol, aldosterona e catecolamina^{57,58}. Evidências existem de que o fumo determina, também, enfraquecimento das artérias, além de comprometer a perfusão sangüínea de sistemas arteriulares previamente lesados⁵⁵. Um dado extremamente significativo desses estudos é o que demonstra redução, de até 50%, do risco de eventos coronários, 12 meses após a interrupção do hábito de fumar⁵⁹. O rápido declínio observado fornece elementos para admitir-se que o cigarro eleva o risco, não pela sua relação direta com o processo aterosclerótico, mas por disparar eventos clínicos que, atuando sobre vasos doentes, originam o processo no seu todo.

Obesidade e intolerância à glicose - A experiência demonstra que, entre pacientes de meia idade, a obesidade não é achado infreqüente. No "Framingham Heart Study", um subgrupo de indivíduos do sexo masculino, admitido ao projeto com peso ideal, atingiu, após 26 anos de seguimento, quando tinham 55 a 60 anos de idade, o peso considerado máximo. Quanto às mulheres, cujo peso inicial, comparado aos dos homens, tinha sido relativamente menor, observou-se, mais tarde, que o mesmo aumentou e excedeu o do grupo masculino. O mesmo estudo evidenciou que o peso se estabilizava a partir dos 60 anos, para depois declinar⁶⁰. Nessa década, a composição corporal tende a se modificar, aumentando a gordura às expensas dos músculos, o que subestima o impacto do peso como fator de risco⁶¹.

A obesidade é um poderoso fator de risco, independente, inclusive, do diabetes⁶². Todos os seus tipos, e particularmente o da parte superior do tronco, costumam associar-se à elevação da glicemia e alteração da tolerância à glicose⁶³. Ela pode elevar os níveis séricos de colesterol e modificar o perfil lipídico de diabéticos com traço aterosclerótico (elevação de LDL, redução do HDL-colesterol e aumento dos triglicérides). Tais alterações aterogênicas do obeso diabético, incluindo o diabético químico, melhoram com a redução do peso em função da menor resistência à ação da insulina que o adipócito, menos saturado, passa a ter⁶⁰.

A hipertensão e a hiperuricemia acompanham, com grande freqüência, o obeso. No "Framingham Heart Study", 70% dos novos hipertensos do ensaio são obesos. O obeso, com ou sem diabetes, está, assim, claramente exposto a maior risco de doença coronária, AVC e insuficiência cardíaca. Quanto à mortalidade total, o obeso não-fumante tem taxa de mortalidade quatro vezes maior que a do não fumante, com peso ideal^{60,61}.

O risco de mortalidade cardiovascular dobra, praticamente, nos diabéticos. A análise de coeficientes de regressão uni, bi e multivariados, do "Framingham Heart Study" indica que a intolerância à glicose

tem efeito nítido sobre a incidência de moléstias cardiovasculares. Levando-se em conta o sexo e a idade, o impacto do diabetes parece ser maior nas mulheres do que nos homens da mesma idade, de modo que o risco de MCV é maior em mulheres diabéticas que nos homens não-diabéticos. Essa constatação singular parece relacionar-se com alterações do sistema de coagulação sanguínea. O diabetes causa também dano direto ao miocárdio, contribuindo para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, especialmente em pacientes idosos ^{61,64,65}.

Muitos dos fatores de risco do diabetes são comuns aos dos candidatos às MCV. No estudo de Framingham, homens e mulheres, cujo peso excedia em 40% o ideal, apresentaram taxa de prevalência de diabetes quase duas vezes maior que a de indivíduos com peso normal ⁶⁶. Naqueles com mais de 50 anos, o aparecimento de diabetes associou-se à elevação dos níveis de LDL-colesterol, diminuição do HDL-colesterol, obesidade, hiperglicemia casual, uso de diuréticos e doença vascular prévia. A prevalência de HA, tanto sistólica como diastólica, foi significativamente maior em diabéticos do que em não diabéticos. É importante assinalar que tais fatores não emergiram na vigência de intolerância à glicose. Antecederam, de uma década ou mais, o início clínico do diabetes, parecendo pois influir, de algum modo, nos mecanismos etiopatogênicos do tipo adulto da doença ^{61,62}. Dos fatores de risco do diabetes, a obesidade e a hipertensão destacavam-se sobremodo. As complicações micro e macrovasculares dessa última, quando mal controladas, agravam e fazem progredir as alterações vasculares peculiares ao diabetes ⁶⁷⁻⁶⁹. A medicação anti-hipertensiva usual pode, inclusive, dificultar o controle do estado metabólico. Os tiazídicos, úteis em muitos hipertensos diabéticos volume-dependentes, podem, no entanto, causar hipopotassemia e diminuir a secreção endógena de insulina. Os bloqueadores beta-adrenérgicos inibem, também, a secreção de insulina dependente de estímulo adrenérgico ⁷⁰. Ambas as drogas, como já assinalamos, alteram o perfil lipídico, o que acrescenta mais risco ao surgimento de desvios metabólicos e alterações vasculares.

Consumo de álcool - A relação entre o consumo de álcool e MCV depende da quantidade de álcool ingerida e do tipo de leito vascular passível de ser comprometido. A ingestão de grandes quantidades de álcool, diariamente ou em libações ocasionais, pode associar-se a um percentual maior de doença coronária, a qual só é acompanhar-se nessa situação particular, de hipertensão arterial e hipertrigliceridemia ⁷¹. O consumo de doses pequenas de álcool parece exercer efeito contrário, diminuindo a incidência de acidentes coronários isquêmicos, observando-se, concomitantemente, aumento do DHL colesterol no soro ⁷².

Um estudo retrospectivo com grupo-controle, realizado na Inglaterra, e recentemente publicado, mostrou que o risco relativo de AVC, em homens que

ingeriam mais de 300g de álcool por semana, foi 4,2 vezes maior do que no grupo de abstêmios ⁷³. Além disso, toda as subcategorias clínicas de AVC foram encontradas, embora o número de acidentes hemorrágicos houvesse sido menor ⁷³. Outros estudos não controlados já haviam demonstrado que a intoxicação pelo álcool correlacionava positivamente com AVC por infarto e hemorragia cerebral ⁷⁴⁻⁷⁶.

Trabalhos realizados em comunidades, indústrias e ambulatorios mostraram que a ingestão de álcool não só eleva a PA como se associa à HA ⁷⁷. Muitos porém, contestam essa assertiva por julgarem difícil distinguir entre os efeitos do álcool e outros fatores de risco que acompanham, com frequência, o hábito de beber, tais como obesidade, fumo, nível educacional do paciente e estresses. Com o intuito de tentar esclarecer essa questão, projetou-se o "Munich Blood Pressure Study" (MBS), realizado no período de 1980-81, utilizando uma amostra de 3198 cidadãos de ambos os sexos, selecionada ao acaso, com objetivos, entre outros, de caracterizar fatores de risco descritos como comportamentais, ambientais e sociais de HA.

Ao término do estudo, verificou-se que o consumo de álcool atuou como fator de risco exclusivo de HA e de grande significância. De acordo com o modelo estatístico utilizado, a ingestão diária de 1 litro de cerveja (40 g de álcool) pode elevar a PAD em 2,4 mm Hg ⁷⁸.

Experimentalmente, a administração crônica de etanol a ratos é capaz de induzir à HA. Submetendo-se esses animais a estresse prolongada, por irradiação pelo calor, agrava-se a HA. Paralelamente à elevação dos níveis pressóricos, os valores de norepinegrina circulante aumentam, significativamente, exprimindo um tono simpático hiperativo ⁷⁹.

Contudo, não só a HA parece ser o fator responsável pela maior incidência de AVC entre os que bebem muito. O etanol, "per se", exerce efeitos sobre a agregação das plaquetas ⁸⁰ e eritrócitos ⁷³, ativando, também, a cascata do sistema de coagulação e produzindo hemoconcentração, com resultante aumento da viscosidade do sangue ⁷³. Induz à cardiomiopatia, do tipo congestivo ⁸¹, e alterações do ritmo cardíaco, principalmente fibrilação atrial ⁸². O excesso de álcool atua sobre o fluxo sanguíneo cerebral e sua auto regulação ⁸³⁻⁸⁴. O efeito vasoconstrictor direto do álcool sobre a circulação cerebral tem comprovação experimental ⁸⁴.

TENTANDO RESPONDER À PERGUNTA

Em linhas gerais, duas considerações práticas devem ser feitas aos projetos prospectivos que têm caracterizado os fatores de risco das MCV. A primeira, é que nem todos os problemas clínicos, que emergem da prática médica, foram ou podem ser explorados por projetos formais como os mencionados neste artigo. Isso se reflete em prejuízos, mormente quando se pretendem comparar taxas de morbidade. A segunda, é que não se podem extrapolar, para o Brasil, resultados de estudos que têm utilizado populações com ca-

racterísticas muito distintas das nossas. Não dispomos, por exemplo, com raríssimas exceções⁸⁵, de dados que expressem a prevalência dos vários fatores de risco apontados. Não obstante essas ponderações, tais estudos têm fortalecido e realçam a postura do bom internista. Esse, quando avalia o paciente, o faz com uma visão global, de modo que em suas decisões prevaleçam o conjunto e o peso dos fatores de risco presentes na anamnese e que acabam por individualizar o tratamento. A idade no hipertenso e sua cor, a presença de antecedentes familiares positivos de HA e MCV precoce, a evolução temporal dos níveis pressóricos, a presença de obesidade e sinais e sintomas sugestivos de insuficiência cardíaca e de hipertensão sistólica concomitante, a avaliação da função renal e a resposta prévia da PA a esse ou aquele medicamento decidem não só quando, mas como tratar. Nessa decisão contribuem com o mesmo peso, ou, em determinadas situações, com peso maior que as cifras diastólicas que caracterizam os subgrupos de hipertensos.

Reduzir os níveis séricos do colesterol e interromper o hábito de fumar são mais importantes, na prevenção de eventos coronários e de morte súbita, do que controlar a PA do hipertenso leve (numericamente), especialmente se tal tentativa for feita com as drogas tradicionais. Se o estigma familiar aponta para o leito vascular cerebral, como o predileto no processo de instalação e progresso da MCV, o controle cuidadoso da PA e do hábito de fumar deve prevalecer na conduta do médico que precisa estar atento, também, para o consumo exagerado de álcool. A terapêutica com drogas para a HA leve, particularmente quando se utilizam os agentes tradicionais, deve ser seletiva, estando indicada, primariamente, para prevenir AVC e não acidentes coronários.

O emprego mais agressivo de drogas anti-hipertensivas está indicado no hipertenso diabético. Aqui, a redução da PA poderá diminuir a progressão inexorável das lesões renais e o prognóstico sombrio, a curto prazo, que se observa naqueles que fumam sem tratamento⁸⁶.

A valorização da pressão arterial, em números absolutos, como critérios para classificar o hipertenso, reflete uma tendência antiga e cômoda da comunidade médica, que prefere trabalhar com variáveis facilmente quantificáveis⁸⁷. Decisões que tomam por base esse critério, no momento da instituição da terapêutica anti-hipertensiva, podem causar inúmeros equívocos, particularmente se os níveis de PA estiverem entre 90-104 mm Hg. A pressão arterial é uma variável que se altera constantemente influenciada por estímulos fisiológicos. Sua elevação transitória, causada pela ansiedade da consulta e designada como “hipertensão do jaleco branco”, exprime a pouca representatividade de valores pressóricos obtidos em ambulatórios, especialmente em hipertensos leves e limítrofe⁸⁸. Recentemente, demonstrou-se correlação mais estreita entre as alterações eletrocardiográficas de hipertrofia ventricular esquerda e as cifras de PA medi-

das pelo próprio paciente, em seu ambiente familiar, que entre aquelas registradas pelo médico no ambulatório⁸⁹⁻⁹⁰. Uma análise das leituras da PA obtidas automaticamente, a cada 15 minutos, durante a permanência do paciente na sala de exames, demonstrou, em várias situações, redução progressiva da PA e da FC durante os 60 minutos que se seguiram à sua saída do consultório⁹¹.

Outro argumento que ressalta a inconsistência de se basearem decisões terapêuticas pelos níveis de PA advém dos resultados de estudo prospectivos já discutidos. Em muitos deles, um número razoável de pacientes, após ter-se submetido, por 3 a 4 meses, a múltiplas mensurações da pressão, mostrou redução significativa das cifras inicialmente elevadas. Pelo menos um terço dos participantes iniciais do “HDFP”, cuja PAD havia sido superior a 95 mm Hg, apresentou, em avaliação subsequente, cifras inferiores a 90 mm Hg¹⁷. O grau de risco do hipertenso leve, caracterizado apenas pelos níveis pressóricos, é relativamente pequeno, principalmente quando as cifras se situarem entre 90-94 mm Hg e o indivíduo for jovem. Deve ter-se, pois, muita atenção e cuidado, antes de se aplicar o rótulo de hipertenso, que pode resultar em morbidade psiquiátrica, consumo desnecessário de drogas e enormes repercussões para a capacidade de trabalho²⁷.

O risco cardiovascular do hipertenso parece associar-se à massa do ventrículo esquerdo como uma variável contínua²⁹. Um método alternativo ao da mensuração da PA, que avalie a massa e performance funcional do VE, poderá antecipar, com mais segurança, as taxas de morbidade e mortalidade de MCV⁹²⁻⁹⁴. Mensurações dessa natureza, feitas pelo ecocardiograma, vêm caracterizando achados intimamente relacionados com as complicações subsequentes da HA que se correlacionam, também, com os níveis de PA obtidos por técnicas de monitorização automatizadas²⁹.

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE), apontada pelo ecocardiograma, reflete comprometimento funcional induzido pela resistência vascular sistêmica, alertando para o desenvolvimento progressivo da doença cardiovascular hipertensiva. Essa variável, HVE, distingue dois grupos de hipertensos leves: os de alta e os de baixa morbidade cardiovascular, contribuindo, efetiva e racionalmente, às decisões terapêuticas. Não há dúvida que o hipertenso leve, identificado no grupo de alto risco, pela presença de HVE, deve ser tratado com drogas, enquanto os pacientes com massa ventricular normal não apresentam, usualmente, possibilidades de complicação clínica que justifiquem os custos e riscos da medicação antihipertensiva²⁹.

Os bloqueadores dos canais de cálcio, os inibidores de enzima de conversão e medicamentos novos, ainda em fase de estudo, como os antagonistas da serotonina (ketanserina), inibidores da renina e bloqueadores vasculares pós-sinápticos com ação central sobre receptores adrenérgicos α_1 (urapidil), fazem re-

nascer a esperança de se disporem de drogas adequadas para a monoterapia da hipertensão leve, quando necessário. É preciso, porém, avaliá-las a longo prazo. As conseqüências da administração prolongada e ininterrupta dessas drogas não são, ainda, plenamente conhecidas, particularmente no grupo que apresenta repercussões da moléstia sobre o coração, rim, cérebro e vasos, no qual a redução da PA poderá interferir na perfusão e mecanismos auto-reguladores desses órgãos e sobre um novo estado de adaptação biológica.

REFERÊNCIAS

- Kannel, W. B.; Dawber, T. R.; Friedman, G. D.; Glennon, W. E.; McNamara, P. M. - Risk factors in coronary heart disease: an evolution of several serum lipids as predictor of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann. Inter. Med.* 61: 888, 1964.
- Rannel, W. B. - Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am. J. Cardiol.* 37: 269, 1976.
- Dollery, C. T. - Arterial Hypertension. In Wyngaarden, J. B.; Smith, L. H. - *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia, WB Saunders C.º, 1985, p. 266.
- Harrington, M.; Kincaid-Smith, P.; McMichael, J. - Results of treatment in malignant hypertension: a seven-year experience in 94 cases. *Br. Med. J.* 2: 969, 1959.
- Bjork, S.; Sannerstedt, R.; Angervall, G.; Hood, B. - Treatment and prognosis in malignant hypertension: clinical follow-up study of 93 patients on modern medical treatment. *Acta Med Scand.* 166: 175, 1960.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA.* 202: 1028, 1967.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: II. Results in patients with diastolic pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA.* 213: 1143, 1970.
- Moser, M. - "Less severe" hypertension: should it be treated? *Am. Heart J.* 101: 465, 1981.
- Frolich, E. D. - Mild hypertension: to treat or not to treat. *J. Am. Coll Cardiol.* 3: 477, 1984.
- Stamler, R.; Stamler, J. - "Mild hypertension": risk and strategy for control. *Primary Cardiol.* 9: 150, 1983.
- WHO/ISH. Third Mild Hypertension Conference Guidelines for the treatment of mild hypertension: Memorandum from a WHO/ISH meeting. *Lancet*, 1: 457, 1983.
- Kaplan, N. M. - Response to Dr. Moser's commentary. *Arch Intern Med.* 144: 792, 1984.
- Pickering, T. G. - Treatment of mild hypertension and reduction of cardiovascular mortality: the "of or by" dilemma. *JAMA.* 249: 399, 1983.
- Paul, O. - The Medical Research Council Trial. *Hypertension.* 8: 733, 1986.
- Gifford, R. W.; Borhani, N.; Krishan, I. et al. - The dilemma of "mild" hypertension: another viewpoint of treatment. *JAMA.* 250: 3171, 1983.
- Kannel, W. B.; Thom, T. J. - Declining cardiovascular mortality. *Circulation.* 70: 331, 1984.
- 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.
- Hypertension detection and follow-up program Cooperative Group. The effect of treatment on mortality in "mild" hypertension: results of the HDFP. *N. Engl. J. Med.* 367: 976, 1982.
- Report by the management Committee. The Australian Therapeutic Trial in mild hypertension. *Lancet*, 1: 1261, 1980.
- Doyle, A. E. - Australian Therapeutic Trial in mild hypertension. *Clin. Sci.* 63: 431s, 1982.
- The Management Committee of the Australian National Blood Pressure Study. Prognostic factors in the treatment of mild hypertension. *Circulation.* 69: 668, 1984.
- Helgeland, A. - Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. *Am. J. Med.* 69: 725, 1980.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Group: Baseline rest electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment, and mortality in the MRFIT. *Am. J. Cardiol.* 55: 1, 1985.
- Amery, A.; Burkenhager, W.; Brixko, P. et al. - Mortality and morbidity results from the European working party on high pressure in the elderly trial. *Lancet*, 1: 1349, 1985.
- Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br. Med. J.* 291: 97, 1985.
- Brett, A. S. - Ethical issues in risk factor intervention. *Am. J. Med.* 76: 557, 1984.
- Hyman, D.; Kaplan, N. M. - Treatment of patients with mild hypertension (Editorial). *Hypertension.* 7: 165, 1985.
- Pickering, T. G.; Harsefield, G. A.; Devereux, R. B.; Laragh, J. H. - What in the role of ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertensive patients? *Hypertension.* 7: 171, 1985.
- Casale, P. N.; Devereux, R. B.; Milner, M. et al. - Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann. Int. Med.* 105: 173, 1986.
- Brown, M. S.; Golstein, J. L. - How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Sci. Am.* 251: 58, 1984.
- Kushi, L. H.; Lew, R. A.; Stare, F. J. et al. - Diet and 20-year mortality from CHD. The Ireland-Boston diet heart study. *N. Engl. J. Med.* 312: 811, 1985.
- Kronhout, D.; Bosscheiter, F. B.; Coulander, C. D. - The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 312: 1205, 1985.
- Hjermann, I.; Holme, I.; Leren, P. - Oslo study diet and antismoking trial-results after 102 months. *Am. J. Med.* 80 (Suppl. 2A): 7, 1986.
- Lipid Research Clinics Program: The Lipid research clinics coronary primary prevention trial results: Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 251: 351, 1984.
- The Lipid Research Clinics Program: The lipid research clinics primary prevention trial results: II The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA.* 251: 365, 1984.
- Consensus Conference: Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA.* 253: 2080, 1985.
- Taylor, H. L.; Blackburn, H.; Keys, A. et al. - Five-year follow-up of employees of selected U. S. railway companies. *Circulation.* 41 (suppl. 1): 120, 1970.
- Grim, R. H.; Hunninghake, D. B. - Lipids and hypertension. *Am. J. Med.* 80 (suppl. 2A): 56, 1986.
- Ames, R. P.; Hill, P. - Elevation of serum lipid levels during diuretic therapy of hypertension. A Veterans-Administration National Heart, Lung, and Blood Institute cooperative study on antihypertensive therapy: mild hypertension. *Am. J. Med.* 61: 748, 1976.
- Weidmann, P.; Gerber, A.; Mordasini, R. - Effects of antihypertensive therapy on serum lipoproteins. *Hypertension.* 5 (suppl. III): 120, 1983.
- Shaw, J.; England, J. D. F.; Hua, A. S. P. - Beta-blockers and plasma triglycerides (letter). *Br. Med. J.* 1: 986, 1978.
- Breckenridge, A. - Treating mild hypertensive. *Br. Med. J.* 291: 89, 1985.
- Lithell, H.; Aberg, H.; Selinus, I. - Metabolic effects of a change in antihypertensive treatment. *Am. J. Med.* 80 (Suppl. 2A): 114, 1986.
- Wolf, P. A.; Kannel, W. B.; Verter, J. - Current status of stroke risk factors. *Neurol. Clin.* 317-43, 1983.
- Whisnant, J. P. - The decline of stroke. *Stroke.* 15: 160, 1984.
- Gordon, T.; Kannel, W. B.; Castelli, W. P.; Dawber, T. R. - Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham Study. *Arch Intern. Med.* 141: 1128, 1981.
- Kagan, A.; Popper, J. S.; Rhoads, G. G. - Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men: the Honolulu Heart Study. *Stroke.* 11: 14, 1980.

48. Wolinsky, H. Atherosclerosis. In Wyngaarden, J. B.; Smith, Lh (eds.) - Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia. WB Saunders Company, 1985. p. 281.
49. Solberg, L. A.; Strong, J. P. - Risk factors and atherosclerotic lesions. A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis*, 3: 187, 1983.
50. US Department of health and Human Service: The health consequences of smoking: cardiovascular disease. A Report of the Surgeon General. No DHHS (PHS) 4-50204 Bethesda: US Department of Health and Human Services, 1983. p. 6.
51. Gotto, A. M. - Interactions of major risk factors for coronary heart disease. *Am. J. Med.* 80 (suppl. 2A): 48, 1986.
52. Doll, R.; Peto, R. - Mortality in relation to smoking: 20 years observations on mane British doctors. *Br. Med. J.* 2: 1525, 1976.
53. Kannel, W. B. - Current status of the epidemiology of brain infarction associated with occlusive arterial disease. *Stroke*, 2: 295, 1971.
54. Salonen, J. T.; Puska, P.; Tuamlehto, J.; Honan, K. - Relation of blood pressure, serum lipids, and smoking to the risk of cerebral stroke: a longitudinal study in eastern Finland. *Stroke*, 13: 327, 1982.
55. Abbott, R. D.; Yin, Y.; Reed, D. M.; Katsuhko, Y. - Risk of stroke in male cigarette smokers. *N. Engl. J. Med.* 315: 717, 1986.
56. Wilhelmsen, L.; Svardsudd, K.; Korsan-Bengtson, K. et al. - Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 311: 501, 1984.
57. Baer, L.; Radichevich, I. - Cigarette smoking in hypertensive patients. *Am. J. Med.* 78: 564, 1985.
58. Wolf, P. A. - Cigarette, alcohol, and stroke. (Editorial) *N. Engl. J. Med.* 315: 1087, 1986.
59. Longstreth, W. T.; Koepsell, T. D.; Yerby, M. S.; VanBelle, G. - Risk for subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 16: 377, 1985.
60. Garrinson, R. J.; Feinleib, M.; Castelli, W. P.; McNamara, D. M. -Cigarette smoking as a confounder of the relationship between relative weight and long-term mortality. The Framingham Study. *JAMA*, 249: 2199, 1983.
61. Kannel, W. B.; Garrinson, R. J.; Winslow, P. W. F. - Obesity and nutrition in elderly diabetic patients. *Am. J. Med.* 80 (suppl. 5A): 22, 1986.
62. Kannel, W. B.; McGee, D. L. - Diabetes and cardiovascular risk factors. The Framingham Study. *Circulation*, 59: 8, 1979.
63. Kissebah, A. H.; Vydellingum, N.; Murray, R. et al. - Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J. Clin. Endocrinol, Metab.* 54: 254, 1982.
64. Kannel, W. B.; McGee, D. L. -Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*, 241: 2035, 1979.
65. Kannel, W. B.; Hjortland, M.; Castelli, W. P. - Role of diabetes in congestive heart failure. The Framingham Study. *Am. J. Cardiol.* 34: 29, 1974.
66. Wilson, P. F.; Anderson, K. M.; Kannel, W. B. - Epidemiology of diabetes in the elderly. The Framingham Study. *Am. J. Med.* 80 (suppl. 5A): 3, 1986.
67. Lipson, L. G. - Diabetes in the elderly: diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Am. J. Med.* 80 (suppl. 5A): 10, 1986.
68. Lipson, L. G. - Special problems in the treatment for hypertension in the patient with diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 144: 1829, 1984.
69. Greene, D. A. - Acute and chronic complications of diabetes mellitus in older patients. *Am. J. Med.* 80 (suppl. 5A): 39, 1986.
70. Culter, R. - Effect of antihypertensive agents on lipid metabolism. *Am. J. Cardiol.* 51: 628, 1983.
71. Hennekens, C. H. - Alcohol. In: Kaplan, N. M.; Stamler, J. Prevention of Coronary Heart Disease: Pratical Management of the Risk Factors. Philadelphia: WB Saunders, 1983. p. 130.
72. Marmot, M. G. - Alcohol and coronary heart disease. *Int. J. Epidemiol*, 13: 160, 1984.
73. Gill, J. S.; Zezulka, A. V.; Shipley, M. J. et al. Stroke and alcohol consumption. *N. Engl. J. Med.* 315: 1041, 1986.
74. Hilbon, M.; Kaste, M. - Does ethanol intoxication promote brain infarction in young adults? *Lancet*, 2: 1181, 1978.
75. Hilbon, M.; Kaste, M. - Alcohol intoxication: a risk factor for primary subarachnoid hemorrhage. *Neurology (NY)*, 32: 706, 1982.
76. Taylor, J. R. - Alcohol and strokes. *N. Engl. J. Med.* 306: 1111, 1982.
77. Celentano, D. D.; Martinez, R. M.; McQueen, D. V. -The association of alcohol consumption and hypertensive. *Prevent Med.* 10: 590, 1981.
78. Cairns, V.; Ulrich, K.; Kleinbaum, D. et al. - Alcohol consumption as a risk factor for high blood pressure. *Munich Blood Pressure Study. Hypertension*, 6: 124, 1984.
79. Chan, T. C. K.; Wall, R. A.; Sutter, M. C. - Chronic ethanol consumption, stress, and hypertension. 7: 519, 1985.
80. Haut, M. J.; Cewan, D. H. - The effects of ethanol on hemostatic properties of human blood platelets. *Am. J. Med.* 56: 22, 1974.
81. Brigden, W.; Robinson, J. - Alcoholic heart disease. *Br. Med. J.* 2: 1283, 1964.
82. Ettinger, P. O.; Wu, C. F.; De La Cruz Jr., C. J. et al. - Arrythmias and the "holiday heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am. Heart J.* 95: 555, 1978.
83. Goldman, H.; Sapirstein, L. A.; Murphy, S.; Moore, J. - Alcohol and regional blood flow in brains of rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 144: 983, 1973.
84. Altura, B. M.; Altura, B. T.; Gebrewold, A. - Alcohol-induced spasms of cerebral blood vessels: relation to cerebrovascular accidents and sudden death. *Science*, 220: 331, 1983.
85. Ribeiro, A. B.; Ribeiro, M. B. D. - Epidemiological and demographic considerations. *Hypertension in underdeveloped countries. Drugs*, 31 (suppl. 4): 23, 1986.
86. Parving, H. H.; Anderson, A. R.; Smidt, U. M.; Svendsen, P. A. - Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet*, 1: 1175, 1983.
87. Zuzman, R. M. -Alternative to traditional antihypertensive therapy (Editorial). *Hypertension*, 8: 331, 1986.
88. Pickering, T. G.; Harshfield, G. A.; Kleinert, H. D. et al. - Comparison of blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise in normal and hypertensive subjects. *JAMA*, 247: 992, 1982.
89. Ibrahim, M. M.; Tarazi, R. C.; Dustam, H. P.; Gifford, R. W. - Electrocardiogram in evaluation of resistance to antihypertensive therapy. *Arch. Int. Med.* 137: 1125, 1977.
90. Kleinert, H. D.; Harshfield, G. A.; Pickering, T. G. et al. - What is the value of home blood pressure measurement in patients with mild hypertension? *Hypertension*, 6: 574, 1984.
91. Mancia, G.; Bertini, G.; Grassi, G. et al. - Effects on blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet*, 2: 685, 1983.
92. Devereux, R. B.; Alonso, D. R.; Lutas, E. M. et al. - Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.* 57: 450, 1986.
93. Savage, D. D.; Drayer, J. I. M.; Henry, W. L. et al. - Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and functions in hypertensive subjects. *Circulation*, 59: 623, 1979.
94. Hammond, I. W.; Devereux, R. B.; Alderman, M. H. et al. - The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among patients with uncomplicated hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 7: 639, 1986.