

## HIPERTENSÃO ARTERIAL LEVE: O QUE, ALÉM DAS CIFRAS?

EMÍLIO ANTONIO FRANCISCHETTI\*, VIRGÍNIA GENELHU DE ABREU FAGUNDES\*\*, WILLE OIGMAN\*\*

---

*“Como verdadeiro médico que era, sentia em si os sintomas dessa hipertrofia do coração... e procurou combater a enfermidade nascente.”*

(Machado de Assis, Contos Fluminenses, 1869)

---

Um dos critérios mais utilizados para caracterizar a hipertensão arterial (HA) diastólica é aquele que por meio de cifras tensionais, distingue a hipertensão arterial em leve, moderada e severa. Esse critério, adotado pelo “Joint National Committee on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure”<sup>1,2</sup>, reflete uma tendência cômoda e antiga da comunidade médica que tem preferido trabalhar com variáveis facilmente quantificáveis no momento de tomar decisões, mesmo reconhecendo que a pressão arterial se altera constantemente, influenciada pelos mais diversos estímulos fisiológicos. A classificação é usada quase que universalmente no momento de decidir-se pela terapêutica anti-hipertensiva e tem-se mostrado útil e ainda insubstituível quando o nível de HA é o determinante mais importante de prognóstico do hipertenso. Hipertensos severos e moderados, nos quais a instituição da terapêutica anti-hipertensiva modifica dramaticamente as taxas de morbidade e mortalidade, independentemente inclusive do agente anti-hipertensivo utilizado, exemplificam bem essa situação.

Contudo, a decisão de tratar o hipertenso com pressão arterial diastólica abaixo de 100 mmHg é mais complexa e vai além simplesmente das cifras, ainda que os diuréticos continuem sendo, para muitos clínicos, a primeira escolha da lista de anti-hipertensivos prescritos para HA leve, seguidos pelos bloqueadores beta-adrenérgicos<sup>3-6</sup>. Nos Estados Unidos, essa era a tendência até 1983, quando 90% dos médicos norte-americanos prescreviam diuréticos para o controle inicial da HA leve<sup>7</sup>. Tal postura foi não só influenciada como encontrou respaldo na interpretação dos resultados do “Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP)” (1979)<sup>8</sup>, programa comunitário de con-

trole de PA, que comparou os resultados da terapêutica anti-hipertensiva, sistemática e agressiva, e que seguia o esquema do “tratamento escalonado da HA (administração inicial de um diurético acrescentando-se, se necessário, e de modo escalonado, reserpina, metildopa, drogas vasodilatadoras e guanetidina), com aqueles obtidos em outro grupo de pacientes, que haviam sido tratados pelo médico da comunidade em que residiam. Após 5 anos, o grupo que seguiu o tratamento escalonado, e cuja pressão arterial diastólica variou de 90 a 104 mmHg, apresentou taxas de mortalidade total, por acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio, 20%, 45% e 26% menores, respectivamente.

Todavia, em 1985, três estudos realizados na Europa — o “Medical Research Council Mild Hypertension Trial”, o “International Prospective Primary Preventive Study in Hypertension”<sup>10</sup> e o “European Working Party on Hypertension in the Elderly”<sup>11</sup> apresentaram resultados distintos do “HDFP”, permitindo o estabelecimento de conclusões que podem ser resumidas em quatro grandes pontos<sup>12</sup>: 1) muitos hipertensos, principalmente do sexo feminino, foram tratados sem benefícios evidentes; 2) paradoxalmente, hipertensos idosos, que deveriam estar sendo tratados, não receberam os benefícios da medicação anti-hipertensiva; 3) muitas vezes a decisão de tratar foi feita sem um diagnóstico de HA definida e sustentada; 4) a redução da pressão arterial preveniu os acidentes cérebro-vasculares (numa pequena proporção), mas nenhum esquema anti-hipertensivo influenciou as taxas de morbidade e mortalidade por doença coronária.

Outros estudos, em que se empregaram os diuréticos como agente inicial, não mostraram que essa droga protege contra a doença coronária, em que pese

---

\* Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

\*\* Professor Assistente de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

reduzirem a pressão arterial de muitos hipertensos leves. A prevenção primária da doença coronária, que se esperaria com o uso de bloqueadores beta-adrenérgicos, também não ocorreu quando a droga foi utilizada como anti-hipertensivo<sup>9,13</sup>. Além disso, hipopotassemia e hiperglicemia — alterações bioquímicas que podem aparecer com o emprego prolongado de diuréticos —, e hipertrigliceridemia e redução do HDL-colesterol — estigmas do uso crônico de bloqueadores beta-adrenérgicos — são fatores de risco dos mais significativos de doença coronária.

A escolha do medicamento para o tratamento da HA leve é certamente a decisão mais importante na história natural da doença e na história da vida do paciente. A heterogeneidade da população de hipertensos essenciais explica porque um medicamento, que pode até ser um potente anti-hipertensivo, torna-se inadequado para o perfil bioquímico, hemodinâmico e demográfico de um determinado hipertenso, transformando-se de provável promotor de benefícios em agente deletério. Efeitos colaterais sutis e não suspeitados adicionam riscos e interferem na qualidade de vida.

A disponibilidade de um novo leque de opções terapêuticas para a HA pode significar o advento do controle da pressão com proteção do sistema circulatório do hipertenso. Não se conhecem porém, os efeitos a longo prazo dessas drogas e certamente estudos comparativos com os diuréticos e bloqueadores beta-adrenérgicos não serão realizados. Todavia, o problema maior não parece ser esse. A HA leve não pode ser abordada como entidade isolada, definida por números e tratada por esquemas. As cifras tensionais expressam apenas um aspecto de uma doença frequentemente assintomática e integrada à herança genética do paciente e ao seu meio ambiente.

À medida que se progride nas investigações sobre a fisiopatologia e etiopatologia da HA essencial torna-se evidente a definição de autênticos perfis que distinguem o hipertenso nos aspectos evolutivos da doença, resposta à medicação e peculiaridades de disfunção orgânica regional e local. Particularizando, essa heterogeneidade da população hipertensa pode definir-se quanto: 1) às características dos distúrbios hemodinâmicos subjacentes aos níveis pressóricos elevados, dependentes da idade<sup>14</sup> e do estágio da doença hipertensiva<sup>15, 16</sup>; 2) à suscetibilidade, observada em 12 a 17% dos hipertensos leves, para a rápida progressão dos níveis tensionais, e que se acompanha de doença vascular grave e universal<sup>17,18</sup>. Este grupo, geneticamente predisposto, não pode ainda ser distinguido dos demais componentes da população geral de hipertensos, o que impõe atitude de efetiva vigilância sobre tal universo; 3) aos aspectos demográficos como raça, idade e sexo, que alteram o curso da história natural da doença e a resposta aos medicamentos<sup>12,19,20</sup>; 4) aos valores dos componentes de certos sistemas biológicos, alguns circulantes e com ações sistêmicas, ou-

tros teciduais e com ações locais e regionais, a maior parte agindo distinta e intensamente na fenomenologia de correlação, visando a manter a pressão arterial, o volume intravascular e a perfusão dos tecidos; o conjunto (de sistemas) participando na gênese e manutenção do estado hipertensivo e servindo, ao mesmo tempo, para discriminar, entre os hipertensos essenciais, subgrupos que se caracterizam pelo surgimento de “patologia de efeito” e especificidade de resposta terapêutica aos vários agentes anti-hipertensivos. Nesta categoria se incluem os sistemas renina-angiotensina-aldosterona circulante<sup>21, 22</sup>, sistema renina-angiotensina tecidual<sup>23,24</sup>, catecolaminas circulantes<sup>25</sup>, sistema caliceína-cinina<sup>26</sup>, fator natriurético atrial<sup>27</sup>, hormônio natriurético<sup>28</sup>, insulina<sup>29</sup>, cálcio extra e intracelular<sup>30</sup>, magnésio<sup>30</sup>, fator de agregação plaquetária<sup>31</sup>, prostaglandinas<sup>26,32</sup>, serotonina<sup>33</sup>, vasopressina<sup>26, 34</sup> e outros.

O segundo ponto de análise é o que avalia o peso que as cifras tensionais têm como fator isolado de risco de doença cardiovascular. Investigações recentes vêm revelando que a mensuração da PA, feita a domicílio, no ambiente familiar do paciente, ou sua avaliação durante 24 horas, com o pressurômetro, tem maior valor na predição da morbidade cardiovascular que as cifras obtidas em consultório<sup>35,36</sup>. Já se demonstrou que outros índices de risco, associados à própria HA, têm mais consistência que a variável “per se”. É o caso do aumento da massa ventricular esquerda, calculada pelo ecocardiograma, cuja importância em prever eventos morbidos cardiovasculares é maior que as cifras diastólicas, caracterizando hipertensos de alto e baixo risco<sup>37</sup>.

O terceiro ponto é o que reconhece ser a probabilidade de risco de doença cardiovascular dependente de outras variáveis além dos níveis de pressão. Os estudos de Framingham mostraram, por exemplo, que um indivíduo de 40 anos, do sexo masculino, cuja PA sistólica é de 195 mmHg, situar-se-á na faixa de “baixo risco” (probabilidade de 4,6% nos próximos 8 anos) se seus níveis de colesterol estiverem normais, não apresentar intolerância à glicose, não fumar, e o ECG não tiver sinais de hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Porém, se tais estigmas estiverem presentes, mesmo não havendo mudanças nos níveis da PA sistólica, a probabilidade de risco subirá para 70,8%<sup>38</sup>.

O último ponto distingue a população diabética como particularmente predisposta à doença vascular aterosclerótica precoce e extensa e cuja gravidade aumenta, progressivamente, quando os níveis de PA sistólica se elevarem mesmo discretamente sem atingir, inclusive, os limites que caracterizam a hipertensão leve. O tratamento intensivo, com vista a impedir modestas elevações tensionais, pode melhorar o prognóstico desses doentes, principalmente quanto à progressão da lesão renal<sup>2</sup>.

## FATORES DEMOGRÁFICOS CARACTERIZANDO O HIPER-TENSO

### Raça

A idade e a raça são reconhecidos como fatores maiores da heterogeneidade da hipertensão humana, interessando investigadores tanto da área experimental como epidemiológica. Nos Estados Unidos, a prevalência de hipertensão entre os negros é pelo menos o dobro que nos brancos<sup>39,40</sup>, apontando as estatísticas vitais para uma mortalidade três vezes maior da doença hipertensiva entre os negros<sup>41</sup>. As conseqüências mórbidas da HA são pois, maiores na população negra, especialmente entre os jovens e adultos jovens. Durante muito tempo tentou-se explicar o fato pela marginalidade sócio-econômica da população negra e dificuldade de acesso pleno aos serviços de saúde. Não se distinguia por variáveis hemodinâmicas, metabólicas e endócrinas, uma hipertensão peculiar à raça.

Recentemente, constatou-se que o hipertenso limítrofe negro tem reatividade cardiovascular ao estresse maior que seu congênere caucasiano, associada a resistência periférica também maior, e que se acentua durante o bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos, o que sugere interveniência alfa-adrenérgica<sup>42</sup>. Outro estudo demonstrou aumento da sensibilidade dos receptores alfa-adrenérgicos sob condições de elevada ingestão de sódio e que a resposta à infusão de norepinefrina é maior no negro à medida que ele envelhece<sup>43</sup>. Tais achados estariam em aparente contradição com os estudos de Julius<sup>44</sup> que, há alguns anos, vem caracterizando a hipertensão limítrofe como condição hemodinâmica que cursa com débito cardíaco aumentado e resistência periférica normal, expressão de predomínio beta-adrenérgico. Haveria modelos fisiopatológicos distintos de hipertensão marginal, no negro e no branco, o que aliás não estaria em desacordo com os resultados de ensaios de drogas nos Estados Unidos<sup>45</sup> e na África do Sul<sup>45</sup>, que mostraram que os diuréticos diminuem efetivamente a PA de negros hipertensos, sendo menor este efeito com o uso de bloqueadores beta-adrenérgicos<sup>47</sup>.

As repercussões da HA sobre o coração da população negra são não só apenas mais prevalentes como também mais graves. O ecocardiograma mostra que os negros tem grau maior de HVE que os brancos para um mesmo nível de PA registrada clinicamente<sup>43</sup>. A HVE é usualmente do tipo concêntrica e está associada à elevação da resistência periférica, não obstante os pacientes caucasianos exibirem, no mesmo estudo, débito cardíaco maior e resistência periférica mais próxima ao normal<sup>49</sup>. Outro aspecto interessante e de grande valor clínico e prognóstico apontado, também, pelo ecocardiograma, é a presença de HVE precoce, anterior à emergência de hipertensão clinicamente definida<sup>50</sup>.

As diferenças na evolução da história natural da HA nas duas etnias mostram maior prevalência de

complicações da doença sobre a circulação renal e cerebral no hipertenso negro. Assim, no "Hypertension Detection Follow-up Program", a taxa de mortalidade por acidente cérebro-vascular foi 66% maior no negro que no branco, e os níveis de creatinina séricos foram, também, mais elevados nos negros, mesmo quando a gravidade da doença, quanto às cifras tensionais, era semelhante<sup>51,52</sup>. Um estudo publicado em 1982, no Alabama, Estados Unidos, comparando hipertensos negros e brancos, demonstrou que o risco de insuficiência renal terminal e a prevalência de nefrosclerose foram respectivamente 4 e 17,7 vezes maior entre os negros<sup>53</sup>.

Distinções humorais e fisiológicas já vêm sendo, há alguns anos, apontadas entre hipertensos brancos e negros, podendo até certo ponto explicar a maior gravidade do processo hipertensivo entre estes, que manipulariam inadequadamente o sódio da dieta. O defeito seria genético, expressando-se por deficiência da atividade vasodilatadora e natriurética do sistema calcitrina-cininas<sup>54</sup>, menor atividade da sódio-potássio-ATPase ouabaína-sensível da musculatura lisa dos vasos, graças ao efeito inibitório de um hormônio natriurético liberado pela área postrema<sup>93</sup>, e diferenças étnicas no desempenho de mecanismos de transporte transmembrana, demonstrados em células como os eritrócitos e túbulos renais (sódio-potássio cotransporte; sódio-lítio cotransporte<sup>55, 56</sup>).

### Idade

A elevação da pressão arterial com a idade constitui-se, por si só, em fator de risco (tab. I)<sup>57</sup>. Com o envelhecimento, o acúmulo de células musculares lisas e de tecido conjuntivo na parede das artérias de grande calibre diminui a distensibilidade vascular, alterando a relação volume/pressão, de modo que discretas elevações do volume extracelular se associam a aumento significativo da pressão arterial<sup>58</sup>. As conseqüências principais do comprometimento da complacência arterial são o aumento da pressão sistólica e a diminuição da sensibilidade do barorreflexo carotídeo.

Com o progredir da idade, observa-se aumento da pressão sistólica, permanecendo a pressão diastólica estável ou até reduzindo-se após os 60 anos<sup>59</sup>.

Nos estudos de Framingham, a prevalência de hipertensão sistólica isolada (pressão arterial sistólica acima de 160 mmHg e pressão arterial diastólica abaixo de 90 mmHg) foi de 25% para homens e mulheres acima dos 75 anos<sup>60</sup>. No sudeste da França, um estudo de prevalência de hipertensão mostrou também a importância da hipertensão sistólica na faixa de idade entre 75 e 90 anos (tab. II)<sup>61</sup>.

Estudos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos apontaram para o aumento da taxa de mortalidade de hipertensos sistólicos, que variou de 34% a 70%, tanto para homens como mulheres<sup>62, 63</sup>. A HA sistólica associa-se, também, a substancial elevação

TABELA I - Risco de doença cardiovascular de acordo com o estado hipertensivo e idade\*

Estado Hipertensivo	Homens			Mulheres		
	45-54 anos	55-64 anos	65-74 anos	45-54 anos	55-64 anos	65-74 anos
Normal	8,6	15,6	17,1	2,7	6,1	8,6
Límitrofe	14,5	30,4	32,7	6,1	14,4	22,5
Hipertensão	23,6	43,9	51,0	9,7	23,7	35,6

\* Ver Ref. 57

TABELA II - Prevalência do hipertensão no sudeste da França\*

Situação Clínica	Média de prevalência (%)		
	65-69 anos	70-74 anos	75-90 anos
HA Definida	15,3	15,6	14,9
HA Diastólica Isolada	7,7	7,5	7,7
HA Sistólica Isolada	12,1	17,2	19,1
TOTAL	35,1	40,3	41,7

\* Ver Ref. 61

das taxas de morbidade, sendo, para mulheres com mais de 80 anos, o maior fator de risco de acidente cérebro-vascular e infarto do miocárdio<sup>64</sup>.

Durante anos, o tratamento da hipertensão sistólica do idoso foi, para muitos médicos, um mito, pois julgava-se que a elevação da PA, ao longo dos anos, era um fenômeno biológico "normal". Ponderava-se que reduzi-la, sem prejuízos, era objetivo difícil de alcançar, pois a resposta anti-hipertensiva era imprevisível e trazia riscos incontornáveis ao paciente, relacionados, principalmente, à hipotensão e hipoperfusão de órgãos como o cérebro e rins. Com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia de medidas farmacológicas anti-hipertensivas no idoso, o National Institute of Health, dos EUA, patrocinou um estudo colaborativo e multicêntrico abrangendo 551 indivíduos, com mais de 60 anos e HA sistólica isolada, que foram separados ao acaso, em dois grupos, um deles recebendo diuréticos e o outro placebo. Os resultados mostraram que doses de 12,5 mg de clortalidona diminuíram substancialmente a pressão sistólica, sendo a observância ao tratamento excelente e a incidência de efeitos colaterais semelhante nos dois grupos<sup>65</sup>.

Já a eficácia do tratamento anti-hipertensivo na redução de complicações cérebro e cardiovasculares não está, ainda, plenamente estabelecida. O único estudo realizado com esse objetivo foi o "European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly", que avaliou 840 pacientes com idade média de 72 anos. Os resultados mostraram queda significativa (30%) da mortalidade total no grupo tratado com diurético e metildopa. A taxa de mortalidade, atribuída a doença cardíaca, incluindo morte súbita, foi significativamente reduzida (47%), ainda que o número de infartos não fatais tivesse aumentado, discretamente, no

grupo tratado. A mortalidade por acidente cérebro-vascular foi menor, embora a diferença com o grupo placebo não tivesse sido significativa<sup>66</sup>. Em que pesem as vantagens aparentes do tratamento anti-hipertensivo observadas nesse estudo, há que se ponderar que complicações iatrogênicas podem advir com o uso de drogas, particularmente nessa faixa etária em que se observa declínio da função de órgãos importantes, como o fígado e os rins, conseqüência da senectude e da própria hipertensão.

Os efeitos colaterais, relativamente comuns com o emprego prolongado de diuréticos, tais como hipotassemia, desidratação crônica, astenia e hipotensão ortostática acabam provocando repercussões importantes para a qualidade de vida e bem-estar do paciente idoso. Alguns estudos registraram diminuição da memória com o uso de beta-bloqueadores, o que pode interferir na capacidade de trabalho do hipertenso, embora tal peculiaridade não pareça ser característica de todos os bloqueadores beta já que o propranolol, usado cronicamente, melhorou uma das medidas de avaliação da função cognitiva<sup>67,68</sup>. Drogas que reduzem acentuadamente a PA, na posição de pé ou durante o exercício, aumentam o risco de queda do indivíduo idoso durante determinadas atividades, como, por exemplo, banho de chuveiro. Os diuréticos de alça podem causar incontinência urinária, os anti-hipertensivos com efeitos sedativos, incontinência fecal<sup>69</sup> e alguns bloqueadores dos canais de cálcio, como o verapamil, obstipação acentuada.

A plenitude do lazer, que necessita de razoável concentração mental, boa visão e capacidade para deambular preservada, pode ser afetada por anti-hipertensivos que sedam. O prazer de comer pode até desaparecer se uma determinada droga provocar secura na boca, como ocorre com certos simpaticolíticos, e.g. clonidina, além de causarem, pelos mesmos motivos, mau hálito<sup>69</sup>.

Até o final deste século, a HA da terceira idade será um problema de saúde pública, já que o número de idosos aumenta progressivamente, devendo alcançar, por exemplo, no ano 2000, nos Estados Unidos, a cifra de 31 milhões de indivíduos com mais de 65 anos, com nítido predomínio de mulheres sobre os homens<sup>70</sup>. A necessidade de dispor de medicamentos que sejam bem tolerados pelo hipertenso idoso, devi-

do às características peculiares das respostas cardiovascular e metabólicas às drogas nessa faixa etária, obriga o médico a conhecer amplamente o assunto, a fim de que o tratamento não altere o bem estar do paciente. No momento, este é o ponto mais crítico do problema.

## Obesidade

A obesidade ou excesso de peso, definida estatisticamente como índice de massa corpórea (divisão do peso em kg pela altura em metros ao quadrado), excedendo o percentil 85<sup>71</sup> ou, utilizando-se as tabelas da Metropolitan Life Insurance, como aumento do peso corporal 20% além do desejável, representa, juntamente com a HA, dois dos maiores problemas de saúde do mundo ocidental, não sendo desprezível sua importância em países como o Brasil.

A prevalência de HA é duas vezes maior em indivíduos com excesso de peso do que em pessoas com peso normal, elevando-se a incidência para 50% na faixa etária de 40 a 64 anos<sup>73</sup>.

Atualmente, alguns trabalhos têm mostrado que o excesso de peso e o excesso de gordura corporal são entidades distintas. O excesso de peso, definido pelo elevado índice de massa corporal, diferencia-se do excesso de gordura, que é avaliado pela espessura da prega cutânea tricepítal e subescapular<sup>71</sup>. Quando o índice de massa corporal for igual ou maior que 26,9 kg/m para as mulheres e 27,2 kg/m para homens, um excesso de peso estará presente<sup>74</sup>. A obesidade caracteriza-se por maior espessura das pregas cutâneas nas regiões referidas, cuja soma deve ultrapassar 38 mm<sup>74</sup>. Existem evidências que a HA guarda relação com a massa corporal isenta de gordura e não com a gordura em termos absolutos, o que faz supor que o excesso de peso e não o excesso de gordura é que aumenta o risco de HA<sup>75</sup>.

A distribuição regional de gordura é outra variável que caracteriza situações de risco de HA. Os níveis tensionais correlacionam-se positivamente com a concentração de gordura do abdome, sugerindo que a obesidade abdominal aumenta os riscos de HA futura<sup>73</sup>. Além disso, o ganho de peso durante a adolescência aparece, em trabalhos epidemiológicos, como fator de risco dos mais significativos para o desenvolvimento futuro de HA<sup>77, 78</sup>.

Durante décadas, os efeitos da HA e obesidade sobre o coração não foram bem compreendidos, em que pese a tentativa de conceituar-se um certo “cor adiposum”, entidade descritiva, confusa e indefinida do ponto de vista anatomo-clínico, e que só serviu para desinteressar cardiologistas e clínicos no assunto. Foi somente com o trabalho de um grupo da Mayo Clinic, publicado em 1933, que se reconheceram os efeitos do excesso de peso sobre o coração, distinguindo-se os dos atribuídos à HA. Assim, enquanto o peso médio de corações de hipertensos magros era de 275

g, o peso de corações de obesos sem cardiopatia se elevava para uma média de 367 g, enquanto os corações provenientes de obesos hipertensos atingiam o maior valor ponderal médio — 467 g.

O débito cardíaco, o volume sistólico e o volume intravascular do obeso estão elevados, devido as exigências metabólicas da massa corporal aumentada<sup>80</sup>. Comparativamente ao indivíduo magro, a resistência periférica do obeso é menor para qualquer nível de pressão arterial, o que pode significar risco menor de doença vascular hipertensiva<sup>81, 82</sup>. Alguns estudos epidemiológicos e clínicos parecem indicar inclusive que a HA aumenta o risco relativo de doença isquêmica miocárdica no indivíduo magro, mas não no obeso. O “Pooling Project Research Group”<sup>83</sup> por não ter conseguido estabelecer uma relação positiva entre obesidade e incidência de doença coronária, corroborou com a hipótese de ser a obesidade uma espécie de “agente neutralizador dos efeitos da hipertensão sobre o sistema vascular coronário”, embora os estudos de Framingham (1985)<sup>74</sup> tenham mostrado o contrário, caracterizando a obesidade como fator de risco independentemente. Já a incidência de HA maligna e arteriosclerose renal é tida como menor nos obesos, fazendo supor que o excesso de peso teria um efeito protetor sobre o sistema circulatório<sup>76, 84</sup>.

A expansão do volume intravascular nos obesos acaba por aumentar o volume intracavitário do ventrículo esquerdo, provocando discreta elevação da pressão de enchimento, o que desloca para a esquerda a curva de Frank-Starling. O volume da câmara dilatada aumenta inapropriadamente a tensão parietal, o que faz com que o miocárdio responda a essa nova situação espessando-se, na tentativa de trazer a tensão de sua parede aos valores prévios normais. O resultado final é a dilatação e hipertrofia miocárdica ou, como já mencionado, a HVE excêntrica<sup>85, 86</sup>.

Obesidade e hipertensão arterial, associadas num mesmo paciente, significam que o VE terá que se ajustar, duplamente, a pré e pós-carga maiores. O resultado desse ajuste poderá resultar em disfunção miocárdica precoce, insuficiência cardíaca e maior risco de arritmias, inclusive fatais, já que um VE aumentado excentricamente, à semelhança daquele com HVE concêntrica, é particularmente predisposto à atividade ectópica maior e mais complexa<sup>87, 88</sup> (fig 1).

**A redução do peso e o controle da pressão arterial** — A redução do peso pode diminuir a HA antes mesmo dele atingir valores considerados normais<sup>80</sup>. O controle da pressão parece relacionar-se não só com um valor calórico total menor da dieta mas, também, a um consumo restrito de sódio, à diminuição do estado de simpaticotonia e à redistribuição e contração do volume sanguíneo<sup>89, 90</sup>. Por conseguinte, um estado hemodinâmico mais adequado no qual estímulos hipertróficos estão sob controle, é peculiar à redução ponderal. Alguns admitem que a redução de peso seria o modulador mais poderoso da estrutura cardíaca, superior, inclusive, à terapêutica anti-hipertensiva<sup>91</sup>. Todavia, os efeitos benéficos da redução do peso nem

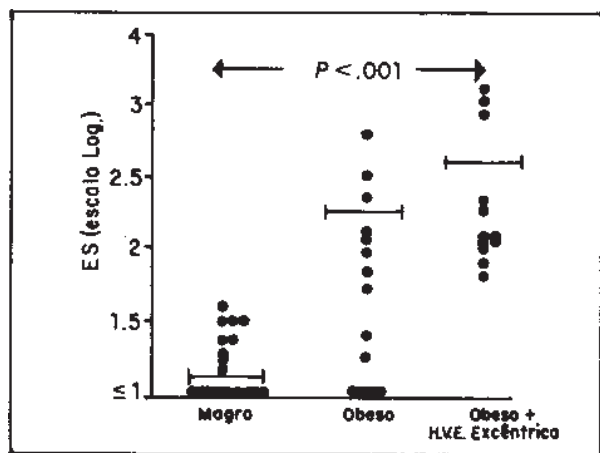


Fig. 1 — Prevalência de extrasístoles (escala logarítmica, em indivíduos magros e em obesos com e sem HVE excêntrica. ES indica extrasístole. (Reproduzido de Messerli, F. H. et al. Ref. 88).

sempre são observados, particularmente em casos de obesidade mórbida. A diminuição significativa do peso melhora a função ventricular e reduz o volume do VE nesses casos, mas não regride a espessura septal e da parede posterior do VE<sup>92</sup>, fazendo supor, como propõe Messerli, que “a obesidade não seria uma doença tão vitoriana, já que a HVE, após ter atingido um ponto crítico, não estaria mais sujeita à regressão”<sup>80</sup>.

Apesar de dados contraditórios, a redução do peso é uma medida que se inclui entre as mais importantes na prevenção primária da HA e HVE.

### HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

Em 1921, demonstrou-se pela primeira vez, por dados de necrópsia, a relação entre pressão arterial sistólica e massa cardíaca<sup>93</sup>. A partir daí, numerosos trabalhos epidemiológicos, experimentais e clínicos, passaram a chamar atenção não só para os riscos advindos do crescimento do ventrículo esquerdo na vigência de HA, como também demonstraram que a relação entre hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda era muito mais complexa do que inicialmente se imaginava.

O comprometimento do coração em resposta ao aumento da resistência vascular periférica total e à elevação da pressão arterial é, inicialmente, funcional e adaptativo. Indivíduos com HA estável, e sem HVE, apresentam um estado contrátil supernormal que pode ser considerado como forma de adaptação primária à tensão da parede ventricular elevada para manter a performance sistólica. Quando sobrevem a HVE, ela costuma ser modesta, o coração se enche normalmente, podendo-se dizer que é, benéfica até certo ponto, pois permite ao ventrículo desenvolver mais trabalho e fazer frente à sobrecarga hemodinâmica. Contudo, quando a HVE for duradoura e severa, ou ocorrer encurtamento da diástole pela superveniência de taquicardia ou de fibrilação atrial, o resultado será a descompensação do ventrículo esquerdo.

Ainda que, inicialmente, a HVE seja um processo adaptativo benéfico, é também condição caracteriza-

da por anormalidades morfológicas, bioquímicas e fisiológicas muito precoces. Do ponto de vista estritamente anatômico, a HVE é alteração estrutural cujas características dependem do tipo de estresse exercido sobre o coração. O aumento da pós-carga aumenta a tensão parietal durante a sístole e acrescenta mais sarcômeros em paralelo, espessando o ventrículo esquerdo, sem alterar, e até mesmo diminuindo, as dimensões internas da câmara esquerda. A hipertrofia é do tipo concêntrica e peculiar às sobrecargas de pressão (aumento da pós-carga), acompanhando-se, frequentemente, de aumento desproporcional da espessura septal relativamente à parede posterior do VE. De outra parte, o aumento da pré-carga causa maior tensão da parede ventricular esquerda na diástole, acrescentando mais sarcômeros, que se dispõem em série. A câmara ventricular, com maiores dimensões, eleva a tensão sistólica parietal, o que resulta em discreta hipertrofia. Tal hipertrofia é do tipo excêntrico e é característica das sobrecargas de volume. Existe um terceiro tipo, a hipertrofia dilatada, na qual o aumento do ventrículo esquerdo se caracteriza por diminuição real da relação espessura da parede/raio da cavidade, estando a massa ventricular aumentada. Esse tipo não se associa, necessariamente, à HA, podendo ocorrer nas cardiomiopatias isquêmica ou alcoólica<sup>94, 95</sup>. (fig. 2).

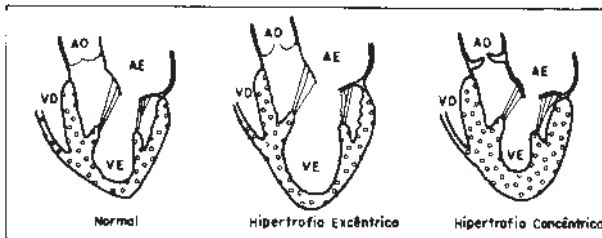


Fig. 2 — Várias formas geométricas de HVE. VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito; AE = átrio esquerdo; Ao = aorta. (Modificado de Laragh, J. H. Ref. 95.).

Com o desenvolvimento de HA e a imposição de pós-carga, o ventrículo esquerdo tem que aumentar sua força e desempenhar mais trabalho. De que modo, em tais circunstâncias, a HA produziria hipertrofia? Eis uma questão até o momento não respondida integralmente. Já foi observada, por exemplo, minutos após ter-se aumentado o estresse parietal, maior concentração de ácido ribonucleico (ARN), mensageiro que se segue de aumento tanto de ARN ribossomal, como de síntese de proteína contrátil<sup>96</sup>. O número e o tamanho das mitocôndrias dos miócitos aumenta, o mesmo ocorrendo com as concentrações de ácido desoxi-ribonucleico, havendo, também, maior consumo de oxigênio<sup>97, 98</sup>.

Em corações de coelhos e ratos espontaneamente hipertensos, a HVE cursa com duas alterações qualitativas; uma de natureza bioquímica — o perfil isoenzimático da miosina<sup>96, 99</sup> — e outra estrutural — o conteúdo de tecido colágeno interfibrilar<sup>99</sup> — que trazem repercussões funcionais para a velocidade máxima de encurtamento do miócito. A redução da velocidade

máxima de encurtamento do músculo cardíaco está associada ao desvio do padrão eletroforético da miosina ATPase cálcio-dependente (VI) para uma isoforma mais lenta desta enzima (V3), parecendo ser o mecanismo adaptativo e promotor de economia miotérmica<sup>100</sup>. A anormalidade é exclusiva dos ventrículos desses animais, não tendo sido observada em outras espécies, incluindo o homem<sup>101</sup> (fig. 3).

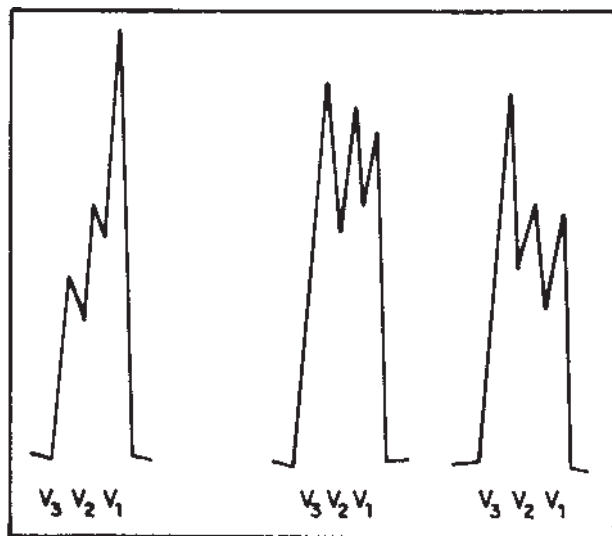


Fig. 3 — Padrões isoenzimáticos de miosina de extrato de corações de ratos jovens, velhos e hipertensos. (Reproduzido de Michel, J. B. et al. Ref. 99).

O tecido colágeno, em resposta à sobrecarga de pressão, aumenta seu conteúdo no miocárdio<sup>99, 102</sup>. O excesso de fibras colágenas compromete a função diastólica e provavelmente a sistólica, mas o problema maior reside em que tais feixes facilitam o surgimento e o risco de extra-sístoles ventriculares, por limitarem a velocidade de difusão e ondas de despolarização ventricular<sup>103</sup>.

### HVE versus cifras de pressão arterial. Padrões geométricos de hipertrofia

A relação entre HVE e os níveis de pressão arterial não é absoluta, o que sugere que outros fatores de risco estejam contribuindo para a resposta miocárdica à HA<sup>104, 105</sup>. Elevações mesmo modestas da pressão são suficientes para causar HVE e insuficiência cardíaca. Além disso, alguns indivíduos com hipertensão grave e duradoura não exigem hipertrofia ventricular esquerda<sup>106</sup>, devendo-se considerar, contudo, que as pesquisas que envolvem um grande número de pacientes registram correlação significativa entre elevação da pressão arterial e massa ventriculares esquerda<sup>107, 108</sup>.

A HVE não parece ser um evento mórbido com expressão anatômica e funcional única. Existem padrões geométricos diversos, que variam de acordo com os indivíduos, e aspectos demográficos, tais como idade e sexo<sup>95, 109</sup> (fig. 4). Alguns hipertensos desenvolvem hipertrofia septal assimétrica e HVE excêntrica, com débito cardíaco (DC) relativamente elevado, mesmo

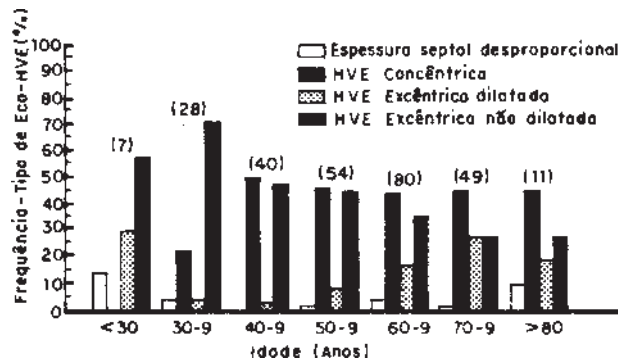


Fig. 4 — Frequência dos vários tipos de ECO nos grupos etários de homens da comunidade de Framingham (caracterizou-se HVE quando o índice de massa do VE foi superior a 131 g/m<sup>2</sup>). Todas as formas de HVE associaram-se a hipertensão sistólica. Reproduzido de Savage, D. D. et al. Ref. 109).

sendo a HA leve ou bem definida<sup>109</sup>. Outros, cuja resistência periférica está substancialmente aumentada, apresentavam-se com HVE concêntrica, com ou sem obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo, sendo o DC relativamente mais baixo e as dimensões do ventrículo não necessariamente aumentadas<sup>110, 111</sup>.

Recentemente, têm sido caracterizadas formas de cardiopatia hipertensiva nas quais ocorre, precocemente, dificuldade para o enchimento diastólico, antes mesmo do ecocardiograma evidenciar hipertrofia, associadas, às vezes, a função sistólica supernormal<sup>112-115</sup>. Assim, a evolução pré-ordenada de HVE concêntrica para dilatação ventricular, diminuição da fração de ejeção e insuficiência cardíaca não é paradigma única da cardiopatia hipertensiva.

Os vários modelos morfológicos de hipertrofia cardíaca interferem na performance ventricular esquerda, explicando a existência de mecanismos distintos na gênese dos sintomas da insuficiência cardíaca. Uns, relacionados ao esvaziamento sistólico incompleto e peculiar aos ventrículos que exibem HVE excêntrica; outros, expressando comprometimento do enchimento diastólico do ventrículo acentuada e concentricamente hipertrofiado<sup>116</sup>. E, uma minoria, com HA leve, onde a elevação da pressão arterial relaciona-se com contratilidade miocárdica nitidamente aumentada<sup>117</sup>.

### FATORES NEUROHUMORAIS E HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA

**Catecolaminas** — Na gênese das várias formas de HVE não aparecem apenas as causas mecânicas, já que anormalidades hemodinâmicas são encontradas em normotensos antes do surgimento da hipertensão e a própria hipertrofia pode desenvolver-se sem guardar proporções com os níveis da pressão arterial e da resistência periférica. Outros fatores impõem sobrecarga hidráulica sobre o ventrículo esquerdo, contribuindo para o desenvolvimento e manutenção de massa ventricular aumentada<sup>119, 120</sup>. A constatação de que homens com espessamento desproporcional do septo interventricular apresentam níveis de pressão

arterial mais baixos entre os que têm HVE corrobora, com a idéia de que não é a hipertensão seu fator determinante exclusivo<sup>109</sup>.

Há muito tenta-se estabelecer uma relação causal entre as catecolaminas e a hipertensão arterial essencial, principalmente em relação aos aspectos cardíacos da doença. Em 1977, Frohlich e Tarazi<sup>121</sup> interrogavam a potencialidade que as catecolaminas teriam na instalação do processo hipertrófico hipertensivo. Vários trabalhos, clínicos e experimentais, surgiram na literatura a favor da assim chamada "hipótese das catecolaminas" para explicar a HVE, destacando-se os de Laks e col<sup>122</sup> e Ostman-Smith<sup>123</sup>, que produziram hipertrofia miocárdica em cães com a infusão de doses sub-hipertensoras de norepinefrina, ou testaram os efeitos de antagonistas do simpático na indução da HVE adaptativa. Trabalhos mais recentes, avaliando os efeitos das catecolaminas sobre miócitos cultivados *in vitro*, apontaram marcante aumento da síntese de proteína por essas células, admitindo-se, na mediação do fenômeno, a interferência de receptores alfa-1 adrenergéticos<sup>124,125</sup>. A utilização de doses sub-hipertensoras de norepinefrina pode resultar em acúmulo de colágeno, crescimento da massa ventricular e fibrose miocárdica<sup>136</sup>, alterações reversíveis pelo emprego de bloqueadores beta-adrenérgicos<sup>127</sup>.

Os resultados dos trabalhos de Corea e col<sup>128</sup> indicam que a massa ventricular de hipertensos humanos se correlaciona com os níveis de catecolaminas, desde que os mesmos estejam elevados. Nos pacientes, porém, em que estavam normais, a correlação se estabeleceu somente com a PA, o que sugere que as catecolaminas seriam um fator causal de hipertrofia apenas no primeiro subgrupo.

Os mesmos autores conseguiram demonstrar, também, que a espessura do septo interventricular correlaciona-se diretamente com os valores de catecolaminas plasmáticas<sup>129</sup> e um septo mais espesso, por ser dado anatômico relativamente freqüente em hipertensos, poderia ser evidência de que noradrenalina teria relevante papel na gênese da HVE<sup>130</sup>. Outro estudo apontou para redução maior de massa ventricular esquerda que da pressão arterial, durante o uso de simpaticolíticos<sup>131</sup>. Tais resultados, contudo, não têm sido confirmados, aguardando-se por novos projetos que possam dar mais consistência à hipótese das catecolaminas<sup>132</sup>.

Os ratos espontaneamente hipertensos (REH) vêm sendo cada vez mais utilizados como modelo de avaliação da participação de fatores humorais no desenvolvimento da HVE. Nesse modelo de hipertensão genética, a HVE e as anormalidades funcionais e estruturais que a acompanham estão presentes numa fase pré-hipertensiva, antes, portanto, da emergência de hipertensão sustentada<sup>133</sup>. Sen e Tarazi<sup>134,135</sup> mostraram que o controle da PA de REH, pelo uso de vários agentes anti-hipertensivos, resultou em regressão da HVE mas com padrões heterogêneos, havendo, inclusive, progressão da massa ventricular, quando se utili-

zou o vasodilatador minoxidil<sup>136</sup>, que assim agiria por estimular, reflexamente, o simpático.

Simpaticolíticos, incluindo a metildopa e a reserpina, causam significativa regressão da HVE<sup>137, 138</sup>. Pequenas doses de metildopa, associadas a um diurético, além de controlarem a PA também reduzem a massa do VE<sup>137</sup>. O captopril<sup>139</sup>, o enalapril<sup>140</sup> e os bloqueadores dos canais de cálcio<sup>141</sup> são igualmente promotores de regressão de HVE. Os vasodilatadores, como a hidralazina e o trimazosin, não diminuem a hipertrofia embora controlem bem a PA<sup>142, 143</sup>. Já os diuréticos mostram resultados disparees quanto aos efeitos sobre a massa ventricular esquerda<sup>137, 143</sup>, ainda que a indapamida, um diurético com propriedade bloqueadora dos canais de cálcio, regride a HVE se a HA for controlada<sup>144,145</sup>. Os bloqueadores beta-adrenérgicos, em estudos iniciais, exibiram resultados controversos, mas atualmente, admite-se que sejam drogas efetivas na reversão da HVE<sup>146,147</sup> (tab. III).

**TABELA III - Regressão da HVE pelo tratamento anti-hipertensivo (Ref. 144)**

Terapêutica	Resposta Ratos	Humanos
Diuréticos	-	- ou ↓
Bloqueadores beta	Discutível	Discutível
Simpaticolíticos		
1) Metildopa	↓	↓
Clonidina	-	NSD
2) Reserpina	↓	DS
Guanetidina	↓	DS
3) Bloqueadores α 1	NSD	=
Vasodilatadores		
Hidralazina		
Minoxidil	↓	NSD
Trimazosin	NSD	-
Inibidores de ECA		
Captopril	↑	
Enalapril	NSD	↓
Antagonistas de Cálcio		
Nitrendipine	↓	NSD
Nifedipine	↓	↓
Filodipine	↓	NSD

Traço indica que não houve mudanças na massa ventricular esquerda. Setas indicam regressão ↓ ou aumento ↑

NSD-não se dispõem de dados; DS-dados sugestivos quando usados em terapêutica conjunta

† Labetalol + bloqueador-beta reduzem a massa ventricular.

**Um fator solúvel que inicia a hipertrofia ventricular esquerda** — Hammond e col<sup>148</sup>, em 1982, verificaram que o miocárdio perfundido com homogeneizados de corações hipertrofiados sintetizava quantidades maiores de ARN mensageiro, demonstrando, assim, a existência de um fator capaz de estimular a síntese de proteínas em coração perfundido. Mais recentemente, Sen e col<sup>149</sup>, isolaram de homogeneizados de ventrículos de REH uma fração solúvel que aumenta a síntese "in vitro" de proteínas por miócitos isolados e morfológicamente intactos. Esse fator desempenharia um papel chave na modulação da estrutura do miocárdio durante o desenvolvimento e regressão da hipertrofia da HA. É provável que seja constituído por vários peptídeos atuando como men-



sageiros para disparar eventos bioquímicos intracelulares. A substância não foi ainda inteiramente purificada para ser caracterizada tanto bioquímica como fisiologicamente.

**O sistema renina-angiotensina (SRA) cardíaco e circulante** — Investigações de Dzau e Re<sup>150, 151</sup>, Ganten e col<sup>152</sup>, abrigaram novas perspectivas para o conhecimento do SRA quando constataram que os genes de renina e do angiotensinogênio são co-expressados em muitos tecidos. A angiotensina, produzida pela renina-tecidual, não circulante, exerce ações tanto autócrinas (i.e., atua sobre receptores celulares externos que controlam a síntese pela célula), como parácrinas (i.e., atua sobre as células próximas).

Um SRA cardíaco foi demonstrado pelo mesmo grupo quando utilizou técnicas de hibridização "in situ"<sup>150, 151</sup>. Tal sistema mostrou atividades inotrópicas positivas, porém, freqüentemente mascaradas "in vivo", pelo aumento da pós-carga que a administração sistêmica do peptídeo acarreta. O SRA do coração estimula o crescimento e proliferação de miócitos, ativando o gene e a síntese de ARN mensageiro, implicando assim a angiotensina II intracelular na síntese de proteína pelo miocárdio, induzindo crescimento celular e o desenvolvimento de HVE. Além disso, o SRA local atua sobre a circulação coronária promovendo intensa vasoconstrição desse leito vascular. Aumenta a contratilidade cardíaca, mas influência de modo adverso o metabolismo do órgão, provocando arritmias ventriculares durante os períodos isquêmicos e na vigência de lesão miocárdica induzida pela reperfusão<sup>153</sup>.

As ações do SRA cardíaco sofrem a interferência ora neutralizadora de algumas drogas, ora nefasta de outras. A nifedipina reduz a atividade de renina dos miócitos, enquanto a metildopa e os inibidores da enzima de conversão (IEC) não atuam no sistema local<sup>150</sup>. A hidralazina, todavia, estimula a atividade da enzima na célula muscular cardíaca<sup>150, 154</sup>.

Quanto à circulação coronária, os IEC causam vasodilatação, não só por bloquearem o SRA circulante, mas por agirem sobre o sistema da parede das coronárias, além de dispararem mecanismos vasodilatadores, dependentes do bloqueio da enzima de conversão, tais como a biossíntese de PG vasodilatadoras (PGI<sub>2</sub>) e inibição da lipoxigenase<sup>155, 156</sup>. Outros protocolos, clínicos e experimentais, mostraram que os IEC regredem a HVE de natureza hipertensiva, não se afastando a possibilidade de que o mecanismo regressor da hipertrofia esteja na inibição da liberação de catecolaminas.

Em relação ao SRA circulante, observou-se que pacientes com baixo índice cardíaco têm atividade de renina plasmática (ARP) normal ou alterada contrapondo-se aos que têm fração de ejeção ventricular elevada e ARP baixa. Já se constatou, inclusive, relação inversa entre a ARP e a fração de encurtamento do VE, que é um índice de função sistólica. Isto sugere que o SRA exerce suas ações não só na estrutura dos miócitos cardíacos mas, também, sobre a função dos

mesmos, explicando porque o tratamento com IEC acarreta aumento do índice cardíaco de pacientes com ARP elevada, e cuja HVE é geralmente do tipo excêntrico, fazendo supor que os efeitos deletérios sobre a circulação coronária da AU II e que conduziriam a insuficiência sistólica do VE, seriam afastados pelo uso de drogas como o captopril e enalapril<sup>157, 158</sup>.

### Repercussões da hipertrofia ventricular esquerda

**Sobre as exigências nutricionais** — A rede de capilares que circunda a fibra cardíaca é função de sua superfície, aumentando ao quadrado durante a HVE. Já as exigências nutricionais se relacionam com o volume celular, elevando-se ao cubo nos ventrículos hipertrofiados<sup>159</sup>. Isto explica porque a HVE pode resultar em isquemia, morte celular e subsequente cicatrização e fibrose miocárdica. A desproporção entre a superfície da rede capilar do miócito e seu volume só não ocorrerá se houver aumento no diâmetro dos capilares ou um número maior de anastomoses (fig. 5). Além disso, com o progredir da HVE, o endocárdio se distância, cada vez mais, de sua fonte epicárdica de provimento sanguíneo, podendo daí advir infarto e fibrose subendocárdicas<sup>160</sup>.

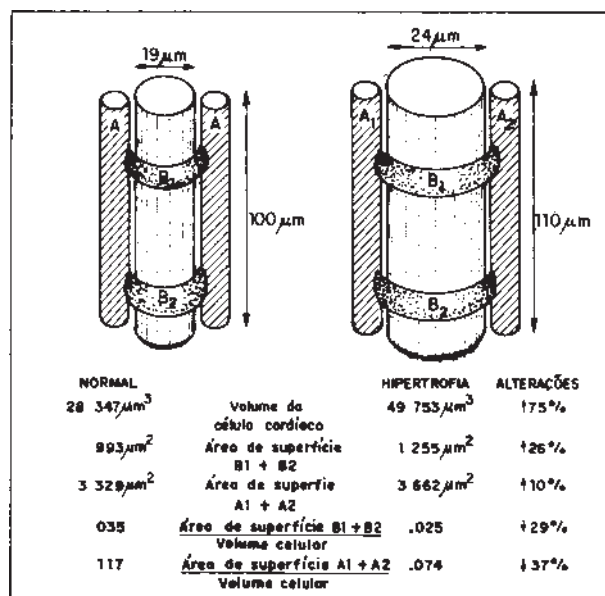


Fig. 5 — Relação entre a área de superfície capilar e o volume do miócito em condições normais e durante a HVE. (Reproduzido de Tomaneck, R. J. Ref 159).

**Sobre o fluxo coronário** — O fluxo coronário depende da viscosidade do sangue, da pressão de perfusão, da resistência do leito coronário, da frequência cardíaca e de fatores reguladores metabólicos e autonômicos. A resistência coronária é controlada por um componente miocárdico e por outro que depende do próprio vaso<sup>161</sup>.

No coração humano, o fornecimento de energia ao miocárdio faz-se por alterações do fluxo coronário, já que a extração artério-venosa de O<sub>2</sub> é praticamente completa. Havendo maior consumo de O<sub>2</sub>, a resistên-

cia vascular coronária terá que diminuir para que o fluxo se eleve e atenda as demandas. Diferentemente do que ocorre nas hipertrofias por sobrecarga de volume e de pressão, e nas lesões orovalvares e cardiopatias congênitas, a HVE da HA essencial tem comportamento peculiar, pois uma pressão de perfusão maior e um fluxo coronário mais elevado são alcançados, em que pese o aumento significativo da resistência vascular coronária<sup>161</sup>. Vários estudos têm sido publicados tentando apontar as causas da maior resistência vascular coronária na HA essencial e a capacidade do sistema e do próprio VE controlarem o fluxo coronário visando a satisfazer o maior consumo de O<sub>2</sub> imposto pela hipertrofia<sup>161-163</sup>.

Alterações na circulação coronária podem ser diagnosticadas quando houver comprometimento de seu fluxo, em repouso, ou em condições onde se teste, por meios farmacológicos, sua capacidade máxima de dilatar, recurso utilizado para avaliar a reserva vasodilatadora coronária e que inclui os vasos de pequeno calibre, não visibilizado por técnicas anglográficas usuais. Em condições normais, a reserva coronária (RC) tem valor de 4 a 5, significando que a resistência do sistema pode diminuir de 400 a 500%. Pacientes com aterosclerose coronária podem ter fluxo coronário normal em repouso, mas a RC pode estar reduzida em mais de 50%<sup>164</sup>.

A RC diminui também quando há compressão do leito vascular coronário, como ocorre na dilatação do VE, ou quando a pressão diastólica final dessa câmara está aumentada. Strauer<sup>161-165</sup>, pesquisador alemão que vem trabalhando no assunto há mais de 15 anos, demonstrou que a reserva coronária está comprometida em pacientes com HA essencial, não como resultado da estenose coronária epicárdica ou de HVE, mas sim, por alterações que afetariam a microcirculação do sistema. Os microvasos intramurais, com diâmetro inferior a 200µm, seriam sede de modificações metabólicas, reológicas e morfológicas da parede (hipertrofia da parede atribuída à pressão) que acabariam por reduzir o próprio raio do vaso. Quanto à capacidade em regular o fluxo coronário, para atender às demandas nutricionais, o hipertenso, com HVE, estaria mais exposto ao risco de desenvolver isquemia miocárdica, mesmo estando sua coronariografia normal. Observa-se em animais, que a RC diminuiu ainda mais quando a pressão arterial se reduz, sem que haja alteração concomitante da massa ventricular esquerda, questionando-se em humanos, com doença coronária associada, submetidos a terapêutica anti-hipertensiva agressiva, se a redução da pressão diastólica abaixo de 85 mmHg, não comprometia a reserva coronária, pondo em risco a integridade miocárdica, particularmente durante o exercício<sup>165</sup>.

### Consequência da hipertrofia ventricular esquerda

Diante do exposto pode-se dizer que três são as consequências principais da hipertrofia ventricular

esquerda — a disfunção sistólica e diastólica do VE, as arritmias cardíacas e a isquemia miocárdica.

**Disfunção Sistólica** — O aumento da massa do ventrículo esquerdo acaba por comprometer a contratilidade miocárdica. Alguns trabalhos, porém, demonstraram que as variáveis que expressam a função sistólica — volume sistólico, fração de ejeção e índice cardíaco — estão preservados no início da HVE, alterando-se apenas em fase tardia da doença hipertensiva<sup>167, 168</sup>.

Em estudos experimentais, a função sistólica compromete-se precocemente e se associa ao fenômeno da “down-regulation” de receptores beta-adrenérgicos<sup>169</sup>. A concentração desses receptores, em corações hipertrofiados, correlaciona-se inversamente à extensão da hipertrofia, e a resposta inotrópica ao isoproterenol apresenta-se também diminuída<sup>170</sup>. Há muitos anos já se sabia que a Vmax e a taxa de desenvolvimento da tensão isométrica estão alteradas, tanto em modelos isolados de musculatura cardíaca hipertrofiada, como em corações de ratos hipertensos, e que a regressão da hipertrofia, pelo controle da hipertensão, acompanha-se de melhora da função ventricular, prevenindo o desenvolvimento de insuficiência cardíaca<sup>171-174</sup>.

Capaso e Sonnenblick<sup>175</sup> propuziram um índice para a avaliação da disfunção sistólica e que se expressa pela relação entre período pré-ejeção/tempo de ejeção ventricular esquerda. Esse índice é inversamente proporcional à fração de ejeção e mostra-se alterado a partir de HVE com massa ventricular de 292g, calculada pelo ecocardiograma.

**Disfunção Diastólica** — Numa fase inicial de HVE e mesmo em hipertensos limitrofes, sem HVE, tanto o aumento de tecido colágeno (e as alterações químicas que ele sofre), como a hipertrofia que se dispõe concentricamente, diminuem a complacência de VE e aumentam o tempo de relaxamento isovolumétrico<sup>176</sup>. Na fase de enchimento rápido do VE, o hipertenso com HVE concêntrica necessita, para alcançar uma dimensão final adequada, um aumento do reforço atrial<sup>177,178</sup>. Isso acaba por gerar certo grau de rigidez na parede das veias pulmonares e do próprio atrio esquerdo, que explica a dispnéia apresentada por alguns hipertensos na ausência de quadros definidos de insuficiência cardíaca<sup>112</sup>. Alguns hipertensos, com e sem HVE, apresentam fluxo transmitral alterado<sup>177</sup> e aqueles com HVE podem ter a abertura da valva mitral retardada<sup>179</sup>, o que acaba por comprometer mais ainda a complacência do sistema venoso pulmonar.

O aumento da massa ventricular esquerda, em resposta à sobrecarga hemodinâmica da HA, permite a normalização da tensão parietal e melhora tanto o poder como a capacidade de trabalho do VE. Todavia, tal adaptação, aparentemente benéfica, é situação nova e que se caracteriza, como já foi mencionado, por anormalidades morfológicas, bioquímicas e fisiológicas. O aumento da tensão acompanha-se de relaxamento incompleto do VE e o consumo de mais energia

é contrabalançado pela diminuição da velocidade de encurtamento da fibra. A progressão da hipertrofia agrava, ainda mais, o grau das anormalidades presentes, terminando, quase sempre, em insuficiência cardíaca.

**Arritmias** — A presença de arritmias ventriculares em pacientes com HVE expressa a grande irritabilidade de miócitos hipertrofiados e o excesso de colágeno interfibrilar. Os múltiplos discos intercalados e as células cardíacas hipertrofiadas facilitam a corrente de fluxo intracelular e a velocidade de condução, fazendo emergir mecanismos de reentrada<sup>180</sup>. Além disso, a elevação da PA sistólica incrementa a atividade ectópica ventricular, diminuindo a amplitude do limiar de excitação da fibra<sup>181</sup>. A presença de padrão de sobrecarga no traçado eletrocardiográfico desses pacientes pode significar isquemia subendocárdica, havendo dados clínicos e experimentais que mostram maior atividade ectópica ventricular quando o miocárdio passa a ser subperfundido<sup>182</sup>. Numa fase mais avançada, com o surgimento de cardiopatia dilatada, a atividade ectópica ventricular aumenta mais ainda<sup>183</sup>.

Trabalhos recentes demonstraram que arritmias ventriculares complexas ocorrem comumente em pacientes com HVE e podem contribuir para explicar a maior incidência de morte súbita entre os mesmos<sup>184</sup>. O estudo de Framingham demonstrou que a HVE é importante fator de risco de morte súbita e moléstia coronária, independente da HA e que, para qualquer nível de PA, os pacientes com HVE têm prognóstico mais grave que os que cursam sem HVE<sup>181, 185, 186</sup>.

**Isquemia Miocárdica** — Em termos morfológicos e funcionais a isquemia miocárdica do hipertenso é expressão ou de doença aterosclerótica do leito vascular coronário ou, estando anatomicamente normal, de sua incapacidade relativa, de satisfazer a maior demanda de oxigênio<sup>161,187</sup>. A coexistência das duas situações ocorre com certa frequência, reconhecendo-se que o surgimento e a progressão de ateromatose coronária, num miocárdio hipertrofiado, geram a superveniência de situação que agrava muito a história natural de duas doenças que, embora distintas, são interdependentes.

A HVE com ou sem ateromatose coronária concomitante pode não emergir acima do horizonte clínico, sendo corolário da síndrome de isquemia miocárdica silenciosa. Uma análise dos dados de Framingham, colhidos ao longo de 30 anos, mostrou que 30% dos infartos do miocárdio só foram reconhecidos pelo ECG de rotina realizado a cada 2 anos, sendo portanto episódios assintomáticos. Nesse estudo, a incidência de infarto por 1.000 indivíduos foi pelo menos o dobro nos que tinham hipertensão arterial definida (42,3 x 96,2)<sup>188</sup>. Em outra avaliação, utilizando-se a mesma coorte, e comparando-se pacientes com achados eletrocardiográficos de HVE (aumento de voltagem, depressão do segmento ST e inversão da onda T) com aqueles que tiveram infarto assintomático, verificou-se que o excesso de mortalidade registrada nos dois

grupos foi praticamente superponível. Num período de 10 anos, após o aparecimento de qualquer dos achados eletrocardiográficos, 45% dos homens já haviam falecido, expressando uma taxa de mortalidade 100% maior que a observada na população tomada como grupo controle<sup>189</sup>. Esses achados apoiam a idéia de que o critério de voltagem, adotado para caracterizar HVE no ECG, reflete a duração e severidade da HA, enquanto as alterações de repolarização e o padrão de sobrecarga apontam para uma circulação coronária comprometida e um miocárdio alterado. Padrões eletrocardiográficos de HVE (voltagem) e de HVE com sobrecarga associaram-se a um aumento de seis vezes no número de mortes por doença coronária<sup>190</sup>.

Ainda que os resultados do estudo de Framingham mostrem que as alterações eletrocardiográficas, quando presentes, são importantes para o diagnóstico e prognóstico da HVE e da moléstia coronária, deve-se ponderar que os sintomas de angina de peito podem ocorrer em hipertensos essenciais com e sem coronariopatia associada. As dificuldades que o cardiologista clínico tem para diagnosticar doença coronária (aterosclerótica) em pacientes hipertensos, particularmente de modo não invasivo, são grandes, pois a incidência de resultados falso-positivos pelo eletrocardiograma de esforço, por exemplo, ultrapassa 30% em presença de HVE anatômica<sup>191</sup>.

A necessidade de distinguir-se a origem da precordialgia vai além do simples academicismo, particularmente quando se impõem decisões de natureza terapêutica. A sensibilidade do eletrocardiograma para diagnóstico de HVE é baixa (embora a especificidade do método seja alta<sup>192</sup>), o que significa que uma HVE anatômica pode estar presente quando critérios eletrocardiográficos não apontam para esse diagnóstico<sup>193</sup>. A depressão do segmento ST, no pico do estresse físico, pode ser secundária à isquemia resultante da HVE e do fluxo coronário anormal, e não de obstrução ateromatosa do sistema coronário epicárdico<sup>193</sup>. O ecocardiograma, utilizado adequadamente, não só é mais sensível como, também, mais específico para definir a presença de HVE anatômica<sup>192,194</sup>.

A imagem de perfusão miocárdica que se obtém com o tálio-201, durante teste ergométrico, é mais sensível e específica na detecção de aterosclerose coronária, que os outros testes não invasivos disponíveis na prática clínica<sup>195</sup>. Contudo, a captação de tálio pelo miócito é dependente da atividade de sua bomba de sódio e do fluxo miocárdico, de modo que qualquer alteração nessas variáveis modifica o padrão da imagem<sup>193</sup>. Além disso, não se tem notícia de estudos comparativos controlados entre os padrões de perfusão com o tálio-201 e os resultados da cinecoronariografia<sup>193</sup>. Este último método, considerado por muitos como o mais preciso meio diagnóstico de moléstia coronária obstrutiva, comprova sobretudo alterações morfológicas, subestimando, porém, a importância de lesões discretas associadas a defeitos de perfusão miocárdica, durante o exercício, e de importância fisioló-

gica significativa. A tomografia computadorizada com emissão única de foton (single-photon emission computed tomography — SPECT), utilizando também o tálio-201 como fonte emissora, torna possível a visualização tridimensional do radiofármaco dentro do sistema coronário, superando a imagem plana tanto em especificidade como em sensibilidade<sup>195</sup>. A angiografia coronária transvenosa obtida por radiação monocromatizada emitida de um sincrotron (K-edge dichromography)<sup>197</sup> está sendo avaliada em alguns centros, em animais e humanos, e poderá simplificar ainda mais a avaliação da dor torácica de hipertensos. Há que se definir a utilidade desses novos métodos face aos seus custos extremamente elevados nos dias atuais.

### Diagnóstico da HVE

A presença, na ausculta cardíaca de hipertensos, de quarta bulha ou galope atrial denuncia dificuldade de esvaziamento do átrio esquerdo, sugerindo VE pouco complacente. Tal achado de exame físico acompanha-se, frequentemente, de alterações tanto na voltagem como na duração da onda P. que pode surgir antes de HVE declarada<sup>198</sup>. Contudo, o papel inicialmente atribuído ao ECG no diagnóstico da HVE vem sofrendo revisão sistemática a partir da constatação que o método revelava baixa prevalência de HVE em hipertensos leves, além de mostrar pouca sensibilidade, quando comparado ao ecocardiograma, na caracterização de hipertrofias comprovadas por necrópsia.

O critério eletrocardiográfico de HVE da Universidade de Cornell<sup>199</sup>, que combina a soma da voltagem de R em aVL e S em V<sub>3</sub> (até 20 mm nas mulheres e 28 mm nos homens), com alterações da repolarização, detectou apenas 35% de sobrecargas esquerdas, em trabalho comparativo com o ecocardiograma que, na mesma casuística, mostrou sensibilidade diagnóstica de 85% quando se utilizou, como critério de HVE, o índice de massa do ventrículo esquerdo igual ou superior a 111 g/m<sup>2</sup> e 135 g/m<sup>2</sup>, respectivamente para mulheres e homens<sup>200</sup>.

Levando-se em conta custos e riscos atribuídos à hipertensão, resolveu-se avaliar o custo-eficiência de ambos os métodos no diagnóstico de HVE, que foi menor com o uso de ecocardiograma, mesmo reconhecendo-se por padrões internacionais, que um ecocardiograma custa duas vezes e meia mais que um ECG<sup>201</sup>.

Outro dado singular e importante nas ilações sobre a etiopatogenia da moléstia hipertensiva, é o que mostra que os achados de HVE pelo Eco guardam maior relação com as cifras pressóricas obtidas por métodos que as registram durante um período de 24 horas<sup>35, 108, 132</sup>. Estudos em que se comparou a massa do VE obtida pelo Eco, com a medida ocasional da pressão arterial, feita pelo médico, e com a pressão arterial registrada durante um período de 24 horas, pelo presurômetro, apontaram que a correlação mais próxima

ocorreu com a média das pressões sistólicas registradas continuamente<sup>202</sup>. Quando se particularizaram as situações, aferindo-se a pressão sistólica no local de trabalho, consultório médico, períodos de repouso em casa, a correlação entre massa ventricular esquerda e pressão arterial foi maior com a média das pressões sistólicas obtidas no ambiente de trabalho<sup>108</sup>.

O valor do Eco em prever eventos mórbidos cardiovasculares, pela detecção de HVE, em pacientes com HA não complicada, foi recentemente demonstrada por Casala e col<sup>37</sup> que acompanharam, durante 4,8 anos, 140 hipertensos, 29 dos quais desenvolveram, durante esse período, HVE (massa de VE pelo Eco superior a 125 g/m<sup>2</sup>). A incidência de eventos cardiovasculares foi maior em pacientes com HVE (7 dos 29) quando comparada com os que não apresentavam HVE (7 dos 111). O índice de massa do VE comportou-se como o fator de risco mais importante na predição de eventos cardiovasculares futuros, superior, inclusive, aos dados das pressões sistólica e diastólica, idade e função ventricular esquerda.

### Comentários finais

A importância da hipertensão arterial como fator de risco de moléstia cardiovascular acaba sendo subestimada quando ela é definida e classificada por cifras. Particularmente quando as cifras a caracterizam como hipertensão leve, pois tranfere ao médico, pela semântica subentendida, a idéia de doença de prognóstico benigno e história natural longa e tranquila. A propósito, Tarazi, já dizia, “que a definição de hipertensão apenas em termos de cifras pressóricas confunde e torna obscuro as outras dimensões da doença”<sup>203</sup>.

Entre as outras dimensões da doença hipertensiva a HVE é certamente uma das mais importantes. Embora inicialmente considerada como complicação benigna, estudos mais recentes vêm apontando para seus riscos, tais como maior incidência de extrasístoles ventriculares, morte súbita e insuficiência cardíaca associada a elevada taxa de mortalidade.

A HVE é causa freqüente de disfunção diastólica precoce que antecede as outras alterações da cardiopatia hipertensiva, influenciando a evolução da hipertensão pelas repercussões que determina sobre o desempenho sistólico, reflexos cardiocirculatórios e respostas hemodinômicas às variações do volume intravascular. A HVE pode manifestar-se sob a forma de dispnéia, sintomas congestivos e isquêmicos, estes últimos semelhantes aos da angina de peito, embora as coronárias epicárdicas possam estar pérvias e a função sistólica preservada. Tais fatos justificam plenamente as tentativas que são feitas para diagnosticá-la o mais cedo possível e controlar a PA com drogas que simultaneamente regridam a massa ventricular esquerda. Nesse particular, deve-se estar atento a dois pontos. O primeiro é que nem todas as drogas anti-hipertensivas promovem regressão da hipertrofia, sendo curioso que algumas assim se comportam

quando administradas a animais e não a seres humanos (Tabela III). O segundo é que o miocárdio que sofreu regressão passa a ter peculiaridades que dependem do medicamento utilizado, pois junto com a regressão poderá ocorrer aumento do tecido colágeno, desconhecendo-se se o músculo que regrediu guarda os mesmos aspectos funcionais e bioquímicos anteriores à hipertrofia. A metildopa e o minoxidil, por exemplo, aumentam o conteúdo de colágeno cardíaco, embora o verapamil, o captopril e o propranolol ne apresentem tal característica<sup>204</sup>. A medicação utilizada deve limitar ou prevenir o estímulo simpático que acompanha os efeitos anti-hipertensivo dos medicamentos, embora a inibição do sistema renina-angiotensina do próprio miócito cardíaco<sup>205</sup> e o controle de mecanismos intracelulares que distribuem o fluxo de cálcio por organelas intracelulares sejam importantes, já que podem estimular a hipertrofia cardíaca<sup>206</sup>.

As repercussões funcionais da redução da massa ventricular esquerda podem ser avaliadas pelas mudanças tanto da espessura parietal do ventrículo esquerdo como de seu diâmetro, pois o estresse da parede ventricular depende dessas variáveis. A relação inversa, por exemplo, entre o estresse sistólico final do ventrículo esquerdo, com sua fração de encurtamento, não se alterou no momento da redução máxima da massa do VE, mostrando que a regressão da hipertrofia não provoca deterioração da função contrátil do VE<sup>144</sup>.

Por fim, as cifras pressóricas e os limites que definem são situações puramente descritivas e, como afirmava Rose<sup>207</sup>, “sem nenhum significado biológico”. A heterogeneidade das complicações vasculares da HA, dentro de uma mesma faixa de PA, mostra que os níveis tensionais não refletem graus dessas complicações, particularmente quando subclínicas, explicando, em parte, porque muitas pessoas, submetidas a um mesmo tratamento anti-hipertensivo, não obtêm benefícios similares. Em termos de decisão sobre os benefícios da intervenção terapêutica, ela dependerá da idade, sexo, raça, presença ou não de lesões em órgãos-alvo e de outros fatores de risco de moléstia cardiovascular, e da suscetibilidade genética. É pois, a visão da totalidade do paciente, e uma postura mais qualitativa que quantitativa que decidirão entre a ação e a inação.

Em verdade, tudo o que foi dito não é novo, ao longo do horizonte de conhecimentos sobre HA. Na década de 50, Pickering<sup>208</sup> já desestimulava, e com muita ênfase, as iniciativas de caracterizar-se uma linha divisória entre hipertensão e normotensão, a partir de cifras, afirmando que a “persistência de tal atitude acabaria impedindo a compreensão científica da doença por mais de uma geração”.

#### REFERÊNCIAS

1. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The 1984 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med. 144: 1045, 1984.
2. The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med. 148:1023, 1988.
3. Papademetriou V, Fletcher R, Khatri IM, et al — Diuretic-induced hypokalemia in uncomplicated systemic hypertension effect of plasma potassium correction in cardiac arrhythmias. Am J Cardiol, 52: 1017, 1983.
4. Madias JR, Madias NE, Gavras HP — Nonarrhythmogenicity of diuretic-induced hypokalemia: its evidence in patients with un complicated hypertension Arch Intern Med. 144: 2171, 1984.
5. Moser M — In defense of traditional antihypertensive therapy. Hypertension, 12: 324, 1988.
6. Oparil S — Arterial hypertension. In: Wyngarden JB, Smith LH (ed): Cecil Textbook of Medicine 18th ed. Philadelphia WB Saunders. 1988. p. 276.
7. Cloher TP, Whelton PK — Physician approach to the recognition and initial management of hypertension results of a statewide survey of Maryland physicians. Arch Intern Med. 146: 529, 1986.
8. Hypertension Detection and Follow up Program Cooperative Groups. Five year 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.
9. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Br Med J, 291: 97, 1985.
10. IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). J Hypertens, 3: 379, 1985.
11. European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Morbidity and Mortality results. Lancet, 1: 1349, 1985.
12. Breckenridge A — Current controversies in the treatment of hypertension Am J Med, 84 (supl. IB): 36, 1988.
13. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias JF — Benefits and potential harm of lowering high blood pressure Lancet, 2: 581, 1987.
14. Lund Johansen P — Treatment of essential hypertension today. Med Clin North Am, 71: 947, 1987.
15. Folkow B — Physiological aspects of primary hypertension. Physiol Rev, 62: 347, 1982.
16. Strauer BE — Myocardial oxygen consumption in chronic heart disease role of wall stress, hypertrophy and coronary reserve Am J Cardiol, 44: 730, 1979.
17. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet, 1: 1261, 1980.
18. Helgeland A — Treatment of mild hypertension. A five-year controlled drug trial. The Oslo Study. Am J Med, 69: 725, 1980.
19. Vardan S, Dunsky MH, Hill NE et al — Systolic hypertension in the elderly. Correlation of hemodynamic, plasma volume, renin, aldosterone, urinary metanephrines and response to thiazide therapy Am J Cardiol, 58:1030, 1986.
20. Saunders E — Hypertension in blacks. Med Clin North Am, 71: 1013, 1987.
21. Buhler FR, Bolli P, Kiowski W et al — Renin profiling to select antihypertensive baseline drugs. Renin inhibitors for high-renin and calcium entry blockers for low-renin patients. Am J Med, 77 (2A): 36, 1984.
22. Francischetti EA, Oigman W, Fagundes VGA et col — Alguns aspectos da fsiopatologia da hipertensão arterial. II — O sistema renina-angiotensina-aldosterona. Arq Bras Cardiol, 44: 57, 1985.
23. Dzau VG — Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. Hypertension, 8: 553, 1986.
24. Okamura T, Miyazaki M, Inagami T et al — Vascular renin-angiotensin system in 2 kidney, 1 clip-hypertensive rats. Hypertension, 8: 560, 1986.
25. Sullivan PA, DeQuatro V, Foti A et al — Effects of clonidine on central and peripheral nerve tone in primary hypertension. Hypertension, 8: 611, 1986.
26. Francischetti EA, Oigman W, Fagundes VGA, e col — Alguns aspectos da fisiopatologia da hipertensão arterial. III — O sistema calcireína-cininas, prostaglandinas e eletrólitos. Arq Bras Cardiol, 44: 193, 1985.
27. Sagnella GA, Markandu ND, Shore AC, MacGregor GA — Raised circulation levels of atrial natriuretic peptide in essential hypertension. Lancet, 11: 179, 1986.

28. Blaustein MP, Hamlyn JM — Role of natriuretic factor in essential hypertension: an hypothesis. *Ann Intern Med.* 98 (part 2): 785, 1983.
29. Fournier AM, Gadia MT, Kubrusly DB et al — Blood pressure, insulin, and glycemia in nondiabetic subjects. *Am J Med.* 80: 861, 1986.
30. Resnic, LM — Uniformity and diversity of calcium metabolism in hypertension. A conceptual framework. *Am J Med.* 82 (suppl IB): 16, 1987.
31. McGowan HM, Vandogen R, Codde JP, Croft KD — Increased aortic PG12, and plasma Lyso-PAF in the unclipped one-kidney hypertension rat. *Am J Physiol*, 251: H1361, 1986.
32. Abe K — The kinins and prostaglandins in hypertension. *Clin Endocr Metab*, 10: 577, 1981.
33. Vanhoutte PM — Serotonin and the blood-vessel wall. 4 (suppl 5): S112, 1986.
34. Share L, Crofton JT — The role of vasopressin in hypertension. *Fed Proc*, 43: 403, 1984.
35. Drayer JIM, Weber MA, de Young JL — Blood pressure as a determinant of cardiac left ventricular muscle mass. *Arch Intern Med.* 143: 90, 1983.
36. Devereux RB, Pickering TG, Alderman MH et al — Left ventricular hypertensive in hypertension. Prevalence and relationship to pathophysiology variables. *Hypertension*, 9 (suppl II): 53, 1987.
37. Casale PN, Devereux RB, Milner M et al — Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med.* 105: 173, 1986.
38. Kannel WB — An overview of risk factors for cardiovascular disease. In: Genest J, Koiwi E, Kuchel (ed) — *Hypertension Physiopathology and Treatment*. New York, Mc Graw-Hill, 1977. p. 888.
39. Epstein FH, Echhoff RD — The epidemiology of high blood pressure geographic distributions and etiological factors. In: Stamler J, Stamler B, Pullman T (ed). *The Epidemiology of Hypertension*. New York, Grune & Straton, 1967 p. 155.
40. Comstock GW — An epidemiologic study of blood pressure levels in bi-racial community in the southern United States. *Am J Hyg*, 65: 27, 1957.
41. Vital statistics of the United States, 1973; vol 2 (Mortality pathology) Hyattsville, MD. National Center for Health Statistic, 1977.
42. Light KC, Obrust PA, Sherwood A et al — Affects of race and marginally elevated blood pressure on response to stress. *Hypertension*, 10: 555, 1987.
43. Dimsdale JE, Graham RM, Ziegler MG et al — Age, race, and sodium effects on pressor response to infused norepinephrine. *Hypertension*, 10: 495, 1987.
44. Julius S — Borderline hypertension: an overview. *Med Clin North Am*, 61: 495, 1977.
45. Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. *JAMA*, 248: 1996, 1982.
46. Seedat YK, Reddy J — Propranolol in the South African non white hypertensive patient. *S Afr Med J.* 45: 284, 1971.
47. Saunders E — Stepped care and profiled care in the treatment of hypertension: considerations for black americans. *Am J Med.* 81 (suppl. 6C): 41, 1986.
48. Dunn FG, Oigman W, Sungaard-Rise et al — Racial differences in cardiac adaptation to essential hypertension determined by echocardiography indexes. *J Am Coll Cardiol*, 1: 1348, 1983.
49. Devereux R — Cardiac involvement in essential hypertension. *Med Clin North Am*, 71: 813, 1987.
50. Savage DD et al — New perspective on the evaluation of cardiac target-organ damage in hypertensive patients. *J Hypertension*, p. 27, 1987.
51. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: five-year finding of the hypertension detection and follow-up program II. Mortality by race, sex and age. *JAMA*, 242: 2572, 1979.
52. Hypertension Detection Follow-up Program Cooperative Group: five year finding of the hypertensive detection and follow-up program II. Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. *JAMA*, 247: 633, 1982.
53. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA et al — Racial differences in the incidence of treatment for end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 231: 264, 1982.
54. Warren SF, O'Connor DJ — Does a renal vasodilator system mediate racial differences in essential hypertension? *Am J Med.* 69: 425, 1980.
55. Canessa M, Adragna N, Solomon HS et al — Increased sodium lithium coner transport in red cells of patients with essential hypertension. *N Engl J Med.* 302: 772, 1980.
56. Garay RP, Elghozi JL, Dagher G et al — Laboratory distinction between essential and secondary hypertension by measurement of erythrocyte cation fluxes. *N Engl J Med*, 302: 769, 1980.
57. Kannel WB — Rise of blood pressure in cardiovascular disease the Framingham study. *Angiology*, 26: 1, 1975.
58. Bierman EL — Arteriosclerosis and aging. In: Finch CE, Schneider EI (ed9 — *Handbook on the Biology of Aging*. New York, Van Nostrand Reinhold, 1985. P. 842.
59. Kannel WB — Hypertension and aging. *Angiology*, 26: 859, 1975.
60. Kannel WB, Dawber TR, McGee DL — Perspective on systolic hypertension. *The Framingham Study. Circulation*, 61: 1179, 1980.
61. Emerian JP, DeCamps A, Mancié G et al — Hypertension in the elderly. *Arn J Med*, 84 (suppl IB): 92, 1985.
62. Morton TA — Ordinary insurance the build and blood pressure study. *Apud Rowe JW. Clinical consequence of age-related impairments in vascular compliance.* *Am J Cardiol*, 60: 68G, 1987.
63. Dyer AR, Stamler J, Schekelle RB, Shoemberg JA, Farinaro E — Hypertension in the elderly. *Med Clin North Am*, 61 513, 1977.
64. Forette F, de la Fuente X, Golmard JL et al — The prognostic significance of isolated systolic hypertension in the elderly: results of a ten year longitudinal survey. *Clin Exp Hypertension.* 44:1177. 1982.
65. Hulley SB, Furberg CD, Gurland B et al — Systolic hypertension in the elderly program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlortalidone. *Am J Cardiol*, 59: 913, 1985.
66. Amery A, Birkenhager W, Brixko R et al — Mortality and morbidity results from the European Working Party on high blood pressure in the elderly trial. *Lancet*, 1: 1349, 1985.
67. Lichter I, Richardson PJ, Wyke MA — Differential effects of atenolol and enalapril on tests of memory during treatment for essential hypertension. *J Hypertension*, 2: 560, 1984.
68. Croog SM, Levine S, Testa MA et al — The effect of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med*, 314: 1657, 1986.
69. Bulpitt CJ, Fletcher AE — Importance of well-being to hypertensive patients. *Am J Med*, 84 (suppl IB): 40, 1988.
70. Katzman R — Demography, definition and problems in the neurology of aging. *Apud Kannel WB, Dawber TR, McGee DL — Perspective on systolic hypertension. The Framingham Study. Circulation*, 61: 1179, 1980.
71. National Center for Health Statistics: plan and operation of the National Health and nutrition examination survey, 1976 - 1980. Department of Health and Human Service publication (PHS) n° 15, 81, Vital and Health Statistics Series I, 1981.
72. Metropolitan Life Insurance Company Metropolitan Height and Weight Tables. *Stat Bull Metropolitan Life Insur Co*, 64: 2, 1984.
73. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WE et al — Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening in one million Americans. *JAMA*, 240: 1607, 1978.
74. Van Itallie TB — Health implication of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med*, 103: 983, 1985.
75. Salans LB, Cushman SW, Weisman RE — Studies of human adipose tissue. Adipose cell size and number in nonobese and obese patients. *J Clin Invest*, 52: 929, 1973.
76. Schmieider RE, Messerli FH — Obesity hypertension. *Med Clin North Am*, 71: 991, 1987.
77. Oberman A, Lane NE, Harlan WR et al — Trends in systolic blood pressure in the thousand aviator cohort over 24-year period. *Circulation*, 36: 812, 1967.
78. Johnson AL, Cornoni JC, Cassel JC et al — Influence of race, sex and weight on blood pressure behaviour in young adults. *Am J Cardiol*, 35: 523, 1975.
79. Smith HL, Willius FA — Adiposity of the heart. A clinical and pathologic study of 136 obese patients. *Arch Inter Med*, 52: 910, 1933.
80. Messerli FH — Cardiopathy of obesity — a not-so-Victorian disease (Editorial) *N Engl J Med*, 314: 378, 1986.
81. Frohlich ED, Messerli FH, Reisin ED et al — The problem of obesity and hypertension. *Hypertension*, 5: 71, 1983.

82. Messerli FH, Christie B, De Carvalho JGR et al — Obesity and essential hypertension. Hemodynamics, intravascular volume, sodium excretion, and plasma renin activity. *Arch Intern Med.* 141: 81, 1981.
83. The Pooling Project Research Group: Relationship of blood pressure, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events. Final report. *J Chron Dis*, 31: 201, 1978.
84. Perera GA, Demon A — Height, weight, and their ratio in the accelerated form of hypertension. *Arch Intern Med.* 100: 263, 1956.
85. Messerli FH, Sundgaard Riise K, Reisin ED et al — Disparate cardiovascular effects of obesity and arterial hypertension. *Am J Med.* 74: 808, 1983.
86. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Reisin ED et al — Dismorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Ann Intern Med.* 99: 757, 1983.
87. Gordon T, Kannel WB — Obesity and cardiovascular disease: The Framingham Study. *Clin Endocrinol Metab.* 5: 367, 1976.
88. Messerli FH, Nunez BD, Ventura HD, Snyder DW — Overweight and sudden death. *Arch Intern Med.* 147: 1725, 1987.
89. Dahl LK, Silver L, Christie RW — The role of salt in the fall of blood pressure accompanying reduction of obesity. *N Engl J Med.* 258: 1186, 1958.
90. Landsberg L, Young JB — Fasting, feeding, and regulation of the sympathetic nervous system. *N Engl J Med.* 298: 1295, 1978.
91. MacMahon SW, Wilken DEL, MacDonald OF — The effect of weight reduction of left ventricular mass. A randomized controlled trial in young, overweight hypertensive patients. *N Engl J Med.* 314: 334, 1986.
92. Albert MA, Terry BE, Kelly DL — Effect of weight loss on cardiac chamber size, wall thickness and left ventricular function in morbid obesity. *Am J Cardiol.* 55: 783, 1985.
93. Evans G — Contribution to the study of arteriosclerosis, with special reference to its relation to renal chronic disease. *Apud Messerli FH, Devereux RB — Left ventricular hypertrophy. Good or Evil? Am J Med.* 75 (suppl 3A), 1, 1983.
94. Hachamovitch R, Strobeck J — Regression of hypertensive hypertrophy: its role in the prevention of congestive heart failure. *Heart Fail*, 2 (Nº 5): 199, 1986.
95. Laragh JH — Cardiac pathophysiology and its heterogeneity in patients with established hypertensive disease. The first Robert C Tarazi lecture. *Am J Med.* 84 (suppl 3A): 3, 1988.
96. Wikman-Cofelt J, Parmley WW, Mason DT — The cardiac hypertrophy process. Analysis of factors determining pathologic vs physiologic hypertrophy. *Circ Res*, 45: 967, 1979.
97. Ferrans VJ — Human cardiac hypertrophy. Structural aspects. *Eur Heart J.* 3 (suppl a): 15, 1982.
98. Massie BM — Myocardial hypertrophy and cardiac failure: A complex interrelationship. *Am J Med.* 75 (suppl 3): 67, 1983.
99. Michel JB, Salzman JL, Cerol ML et al — Myocardial effect of converting enzyme inhibition in hypertensive and normotensive rats. *Am J Med.* 84 (suppl 3A): 12, 1988.
100. Alpert NR, Mulieri LA — Increased myothermal economy of isometric force generation in compensated cardiac hypertrophy induced by pulmonary artery constriction in the rabbit. *Circ Res*, 50: 491, 1982.
101. Mercadier JJ, Bouveret P, Gorza L et al — Myosin isoenzymes in normal and hypertrophied human ventricular myocardium. *Circ Res*, 4: 5, 1983.
102. Morkin E, Ashford TP — Myocardial DNA synthesis in experimental cardiac hypertrophy. *Am J Physiol*, 215: 1409, 1968.
103. Merx W, Yoon MS, Han J — The role of local disparity and recovery of ventricular vulnerability to fibrillation. *Am Heart J.* 94: 603, 1977.
104. Besnak M — Hormonal influences in regulation of cardiac performance. *Circ Res*, 15 (suppl 2): 141, 1964.
105. Pfeffer MA — Hypertensive left ventricular hypertrophy: a perspective. *Heart Fail*, 2(5): 195, 1986.
106. Devereux RB, Casale PN, Hammond IW et al — Echocardiographic detection of pressure-overload left ventricular hypertrophy: effect of criteria and patient population. *J Clin Hypertens*, 3: 66, 1987.
107. Devereux RB, Savage DD, Sachs I, Laragh JH — Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension. *Am J Cardiol*, 51: 171, 1983.
108. Devereux RB, Pickering TO, Harshfield GA et al — Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation*, 68: 470, 1983.
109. Savage DE, Garrison RJ, Kannel WB et al — The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general sample. The Framingham Study. *Circulation*, 75 (suppl I): 26, 1987.
110. Devereux RB, Savage DD, Sachs I et al — Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension. *Am J Cardiol*, 51: 171, 1983.
111. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Venture HD et al — Clinical and hemodynamic determination of left ventricular dimension. *Arch Intern Med.* 144: 477, 1984.
112. Topol EJ, Traill TA, Fortuim NJ — Hypertensive hypertrophy cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med.* 312: 277, 1985.
113. Found FM — Left ventricular diastolic function in hypertensive patients. *Circulation*, 75 (suppl I): 48, 1987.
114. Inouye I, Massie B, Loge D et al — Abnormal ventricular filling an early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 53: 120, 1985.
115. Spirito P, Maron BJ — Doppler echocardiography for assessing left ventricular diastolic function. *Ann Intern Med.* 109: 122, 1988.
116. Blake J, Devereux RB, Borer JS, Laragh JH — Abnormal left ventricular response to exercise in essential hypertension: relation to obesity and eccentric left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*, 9: 186A, 1987. (abstr).
117. Lutas EM, Devereux RB, Reis G et al — Increased cardiac performance in mild essential hypertension: left ventricular mechanics. *Hypertension*, 7: 979, 1985.
118. De Simone G, Di Lorenzo L, Constantino G et al — Supernormal contractility in primary hypertension without left ventricular hypertrophy. *Hypertension*, 11: 457, 1988.
119. Randall OS, Van Den Bos GC, Westerhof N — Systemic compliance: does it play a role in the genesis of essential hypertension? *Cardiovasc Res*, 18: 455, 1984.
120. Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP et al — Ventricular/vascular interaction in patients with mild systemic hypertension and normal peripheral resistance. *Circulation*, 74: 455, 1986.
121. Frohlich ED, Tarazi RC — Is arterial pressure the sole factor responsible for hypertensive cardiac hypertrophy? *Am J Cardiol*, 44: 959, 1979.
122. Laks MM, Morady F, Swan JHC — Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dog. *Chest*, 64: 75, 1973.
123. Ostman-Smith I — Cardiac sympathetic nerves as the final common pathway in the induction of adaptive cardiac hypertrophy. *Clin Sci*, 61: 265, 1981.
124. Kallfelt BJ, Hjalmarson AL, Isakson OG — In vitro effects of catecholamines on protein synthesis in perfused rat hearts. *J Mol Cell Cardiol*, 8: 787, 1976.
125. Simpson P — Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells in an alpha-1 adrenergic response. *J Clin Invest*, 72: 732, 1983.
126. Frohlich ED — Physiological considerations in left ventricular hypertrophy. *Am J Med.* 75 (suppl 3): 12, 1983.
127. Yamori Y, Tarazi RC, Doshima A — Effect of beta-receptor blocking agents on cardiovascular structural changes in spontaneous and noradrenaline hypertension in rats. *Clin Sci*, 59: 457S, 1980.
128. Corea L, Bentivoglio M, Verdecchia P et al — Plasma norepinephrine and left ventricular hypertrophy in systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 53: 1299, 1984.
129. Corea L, Bentivoglio M, Verdecchia P — Echocardiographic left ventricular hypertrophy as related to arterial pressure and plasma norepinephrine concentration in hypertension. *Hypertension*, 5: 837, 1983.
130. Abi-Sambra, Fouad FM, Tarazi RC — Determinants of left ventricular hypertrophy and function in hypertensive patients. *Am J Med.* 75 (suppl 3): 26, 1983.
131. Kaul V, Mohan JC, Bhattai ML — Effects of labetalol on left ventricular mass and function in hypertension — an assessment by serial echocardiography. *Int J Cardiol*, 5: 461, 1984.
132. Devereux R — Cardiac involvement in essential hypertension. *Med Clin North Am*, 71: 813, 1987.
133. Yamori Y, Mori C, Nishio T et al — Cardiac hypertrophy in early hypertension. *Am J Cardiol*, 44: 964, 1979.
134. Sen S, Tarazi RC, Khairallah PA et al — Cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res*, 35: 775, 1974.

135. Sen S, Tarazi RC, Bumpus FM — Cardiac hypertrophy and anti-hypertensive therapy. *Cardiovasc Res*, 11: 427,1977.
136. Pederson OL — Calcium blockade in arterial hypertension: a review. *Hypertension*, 5 (suppl 2): 74, 1983.
137. Drayer JIM, Gardim JM, Weber MA et al — Effect of long term antihypertensive therapy on cardiac anatomy in patients with essential hypertension. *Am J Med*. 75 (suppl 3): 116, 1983.
138. Wollan GL, Hall WD, Porter VD et al — Time course of regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive patients. *Am J Med*. 75: 100,1983.
139. Mujais SK, Fouad FM, Tarazi RC — Reversal of left ventricular hypertrophy with captopril. Heterogeneity of response among hypertensive patients. *Clin Cardiol*, 6: 595,1983.
140. Dunn FG, Oigman W, Ventura HO et al — Enalapril improves systemic and renal hemodynamic and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Cardiol*, 53: 105, 1984.
141. Kobayashi K, Tarazi RC — Effect of nitrendipine on coronary flow and ventricular hypertrophy in hypertension. *Hypertension*, 5 (suppl 2): 45,1983.
142. Sen S, Tarazi RC — Regression of myocardial hypertrophy and influence of adrenergic system. *Am J Physiol*, 244 (suppl 13): H97, 1983.
143. Drayer JIM, Gandim JM, Weber MA et al — Cardiac muscle mass during vasodilator therapy in hypertension. *Clin Pharmacol Ther*, 33: 727, 1983.
144. Fouad-Tarazi FM, Liebson PR — Echocardiographic studies of regression of left ventricular hypertrophy in hypertension. *Hypertension*, 9 (suppl II): 65,1987.
145. Mace PJE, Litter WA, Plover DR et al — Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension: Comparative effect of three different drugs. *J Cardiovasc Pharmacol*, 7: S52, 1985.
146. Sen S, Tarazi RC, Bumpus FM — Cardiac hypertrophy and anti-hypertensive therapy. *Cardiovasc Res*, 11: 427,1977.
147. Pegram BL, Frohlich ED — Cardiovascular adjustment to antiadrenergic agents. *Am J Med*. 75 (suppl 3): 94,1983.
148. Hammond GL, Lai YK, Market CL — The molecules that initiate cardiac hypertrophy are not species-specific. *Science*, 216: 529, 1982.
149. Sen S, Petscher C, Ratliff N — A factor that initiates myocardial hypertrophy in hypertension. *Hypertension*, 9: 261,1987.
150. Dzau VJ, Re RN — Evidence for the existence of renin in the heart. *Circulation*, 75 (suppl I): 134,1987.
151. Re RN — The myocardial intracellular renin angiotensin system. *Am J Cardiol*, 59: 56A, 1987.
152. Ganten D, Schelling P, Versei P, Ganten V — Isso renin of extra renal origin in the tissue angiotensin system. *Am J Med*. 60: 760, 1976.
153. Dzau VJ — Cardiac renin-angiotensin system. Molecular and functional aspects. *Am J Med*. 84 (suppl 3A): 22,1984.
154. Tarazi RC, Fouad FM — Reversal of cardiac hypertrophy. *Hypertension*, 6 (suppl III): III-140, 1984.
155. Ling W, Sholkens BA, Han YF — Beneficial effects of the converting enzyme inhibitor, ramipril, in ischemic rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol*, 8 (suppl 10): 591,1986.
156. Van Gilst WH, de Graeff PA, Wessling H, de Langen CDJ — Reduction of reperfusion arrhythmias in the ischemic isolated rat heart by angiotensin converting enzyme inhibitors: a comparison of captopril, enalapril and HDE 498. *J Cardiovasc Pharmacol*, 8: 722,1986.
157. Vensel LA, Devereux RB, Pickering TO et al — Cardiac structural and function in renovascular hypertension produced by unilateral and bilateral renal artery stenosis. *Am J Cardiol*. 58: 575, 1986.
158. Devereux RB, Savage DD, Drayer JIM, Laragh JH — Left ventricular hypertrophy and function in high, normal and low-renin forms of essential hypertension. *Hypertension*, 4: 524, 1982.
159. Romanek RJ, Searis JO, Lachenbruch PA — Quantitative changes in the capillary bed during developing, peak, and stabilized hypertrophy in the spontaneously hypertensive rat. *Circ Res*, 51: 295, 1982.
160. Ikran H, Menard J — Cardiovascular effects of converting enzyme inhibition. *ACE Report*, 38,1987.
161. Strauer BE — Coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. Basic concepts, clinical consequences, and experimental analysis of regression of hypertensive microangiopathy. *Am J Med*. 84 (suppl 3A): 45,1988.
162. Strauer BE, Scherpe A — Ventricular function and coronary hemodynamics after intravenous nitroglycerin in coronary artery disease. *Am Heart J*. 95: 210, 1973.
163. Strauer BE — Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol*, 44: 999,1979.
164. Strauer BE, Motz W, Burger S — Myocardial and metabolic consequences of development and regression of cardiac hypertrophy on chronic heart disease. In: Alpert NR (ed): *Myocardial Hypertrophy and Failure*. New York, Raven Press, 1983. p. 653.
165. Strauer BE, Mahmoud MA — Coronary haemodynamics in hypertensive heart disease: basic concepts and clinical consequences. *J Cardiovasc Pharmacol*, 7: 562, 1985.
166. Robertson JIS — Symposium on the renin-angiotensin system (Discussion). *Am J Med*. 84 (suppl 3A): 53, 1988.
167. Strauer BE — Reversal of left ventricular hypertrophy by drug treatment of hypertension. *Am J Cardiol*, 44: 999, 1979.
168. Grossman W — Cardiac hypertrophy. Useful adaptation or pathological process? *Am J Med*. 69: 576,1980.
169. Ayobe MH, Tarazi RC — Beta-receptors and contractile reserve in left ventricular hypertrophy. *Hypertension*, 6: 4,1984.
170. Aoki K, Sato K, Kawaguchi Y — Increased cardiovascular responses to norepinephrine and calcium antagonist in essential hypertension compared with normotension in humans. *J Cardiovasc Pharmacol*, 7:182,1985.
171. Spann JO, Buccino RA, Sonnenblick EH et al — Contractile state of cardiac muscle obtained from rats with experimentally produced ventricular hypertrophy and heart failure. *Circ Res*, 21: 341, 1967.
172. Bing OL, Matsushita S, Fanburg BL et al — Properties of cardiac muscle during experimental hypertrophy. *Circ Res*, 28:234,1971.
173. Spech MM, Ferrario CM, Tarazi RC — Cardiac pumping ability following reversal of hypertrophy and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 2: 785,1980.
174. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fletcher P et al — Favorable effects of therapy on cardiac performance in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol*, 242 (suppl 11): H776, 1982.
175. Capasso JM, Sonnenblick EH — Myocardial hypertrophy and diastolic heart failure in the aging heart. *Heart Fail*, 2 (Nº 5): 219, 1986.
176. Wikstrand J — Left ventricular function in early primary hypertension. *Hypertension*, 6 (suppl 3): 108,1984.
177. Diazumba SB, DiPett DJ, Cornman C et al — Left ventricular filling characteristics in mild untreated hypertension. *Hypertension*, 8 (suppl 1): 156,1986.
178. Matsuda Y, Toma Y, Moritani K et al — Assessment of left ventricular atrial function in patients with hypertensive heart disease. *Hypertension*, 8: 779,1986.
179. Shapiro LM, McKenna WJ — Left ventricular hypertrophy: relation to structure of diastolic function in hypertension. *Or Heart J*. 51: 637, 1984.
180. Toyoshima H, Park TD, Ishikawa Y et al — Effect of ventricular hypertrophy on conduction velocity of activation front in the ventricular myocardium. *Am J Cardiol*, 49: 1938, 1982.
181. Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ et al — Hypertension and sudden death. *Am J Med*. 77: 18,1984.
182. Rembert JO, Kleinman LH, Fedor JM et al — Myocardial blood pressure distribution in concentric left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*, 62: 379,1978.
183. Loadi A, Pepi M, Agostoni PG et al — Cardiac rhythm in hypertension assessed through 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring. Effects of load manipulation with atenolol, verapamil, and nifedipine. *Or Heart J*. 50: 118, 1983.
184. McLenaghan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ — Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 317: 787, 1987.
185. Kannel WB, Gordon T, Offutt D — Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence incidence, and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med*. 71: 89, 1969.
186. Savage DD, Garrison RJ, Capelli WP et al — Factors associated with ventricular dysrhythmias identified by electrocardiographic monitoring (abst) *Am Heart Association Council on Cardiovascular Epidemiology. Newsletter*, 1983.



187. Opherk D, Mall G, Zebe H et al — Reduction of coronary reserve a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation*, 1: 1,1984.
188. Kannel WB, Dannenberg AL, Abbot RD, Unrecognized myocardial infarction and hypertension. The Framingham study. *Am Heart J*. 109: 581,1985.
189. Kannel WB, Abbot RD — A prognostic comparison of asymptomatic left ventricular hypertrophy and unrecognized myocardial infarction: The Framingham study. *Am Heart J*. 111: 391, 1986.
190. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR — Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 72: 813, 1970.
191. Wroblewski EM, Pearl FJ, Hammer WJ, Dove AA — False positive stress tests due to undetected left ventricular hypertrophy. *Am J Epidemiol*, 115: 412,1982.
192. Carr AA, Prisant LM, Watkins LD — Detection of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Hypertension*, 7: 948,1984.
193. Prisant LM, Frank MJ, Carr AA, Von Dohlen TW, Abdula AM — How can we diagnose coronary heart disease hypertensive patients? (Editorial) *Hypertension*, 10: 467,1987.
194. Devereux R, Reichek N — Echocardiographic determination of left ventricular mass in man anatomic validation of the method. *Circulation*, 55: 613,1977.
195. Melin JA, Piret LJ, Vanbutsele RJ et al — Diagnostic value of exercise electrocardiography and thallium myocardial scintigraphy in patients without previous myocardial infarction: a Bayesian approach. *Circulation*, 63:1019,1981.
196. Nohara R, Kambara H, Suzuki Y et al — Stress scintigraphy using single-photon emission computed tomography in the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 53: 1250, 1984.
197. Rubenstein E — Imaging with photons. In: Rubenstein E, Federman DD, (eds). *Cardiovascular Medicine*. Scientific American Medicine. Sci Am Inc. New York, vol XI n° 1, 1988.
198. Tarazi RC, Miller A, Frohlich ED et al — Electrocardiography changes reflecting left ventricular abnormality in hypertension. *Circulation*, 34: 818,1966.
199. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P et al — Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy. Development and prospective validation of improved criteria. *J Am Col Cardiol*, 6: 572, 1985.