

A HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA E SUA REVERSÃO

MANOEL A. SARAGOÇA
São Paulo, SP

Epidemiologia

A hipertensão arterial é um dos mais importantes fatores de mortalidade precoce^{1,2}. Dentre as causas de mortalidade associadas à hipertensão arterial estão as afecções renais, a doença oclusiva arterial, a doença cerebrovascular e as doenças cardíacas em geral e, dentre estas últimas, a insuficiência cardíaca congestiva e as doenças coronarianas são altamente prevalentes¹. Por outro lado, está demonstrada uma estreita associação dos níveis da pressão arterial com a mortalidade de causas gerais, assim como também com a mortalidade súbita de origem cardíaca^{3,4}. Avaliações recentes de estudos epidemiológicos prospectivos têm demonstrado que a mortalidade cardíaca é marcadamente mais prevalente nos portadores de hipertrofia ventricular esquerda⁵, embora esta seja, em geral, considerada como uma alteração adaptativa do coração aos níveis elevados de pressão arterial. Por estas razões, a hipertrofia cardíaca é considerada, mais que uma mera adaptação, uma das mais importantes complicações cardiovasculares da hipertensão arterial. Utilizando-se o método ecocardiográfico, pode-se estimar que a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ocorre, na população entre 6% e 32% dos homens e entre 3% e 67% de mulheres na idade adulta, sendo as prevalências tão maiores na medida em que as faixas etárias se tornam mais avançadas⁶.

Com a persistência e a progressão da hipertensão arterial, o grau de hipertrofia cardíaca tende a se acentuar e tomar formas mais graves, trazendo com isto as repercussões extremamente ominosas para a saúde e a sobrevida dos pacientes. Este fato é ilustrado por dados do estudo de Framingham, que mostra que entre 20 e 35% dos pacientes que apresentam diagnóstico eletrocardiográfico de

hipertrofia ventricular esquerda (HVE) morrem em menos de 5 anos⁵. Nesse estudo, mesmo aqueles pacientes que apresentavam acometimento funcional cardíaco pouco acentuado, também apresentavam altas taxas de mortalidade por moléstia coronariana, assim como também mortes súbitas, não relacionadas à moléstia coronariana ocorriam numa frequência de aproximadamente 35% nesta população⁵. Nesse estudo, o risco geral de doenças cardiovasculares foi 4,2 vezes maior nos homens e 5,6 vezes maior nas mulheres com hipertrofia quando comparados a portadores de hipertensão, sem HVE^{5,7}. Ainda o risco relativo de doença coronariana foi 3,2 nos homens e 4,4 nas mulheres que apresentavam HVE naquele estudo. Além disto, a mortalidade bianual por doença coronariana foi de 31 nos homens com hipertrofia contra 5,5 por mil nos hipertensos sem hipertrofia ventricular esquerda^{5,7}. Estes dados, assim como muitos outros provenientes de estudos semelhantes, ilustram o justificado interesse atual no estudo da hipertrofia ventricular esquerda que acompanha a hipertensão arterial. A HVE é o principal fator isolado de risco de morte em pacientes hipertensos, mais importante ainda que os próprios níveis pressóricos, quando tomados isoladamente^{8,9}.

Fatores desencadeantes da HVE

A hipertrofia cardíaca é, indubitavelmente, uma forma de adaptação do coração à sobrecarga imposta pelos níveis elevados de pressão arterial. No entanto, tem sido repetidamente demonstrado que os valores ocasionais de pressão arterial, tomados durante consultas médicas, se correlacionam de uma maneira muito tênue com o grau de hipertrofia cardíaca nos pacientes hipertensos^{10,11}. Correlações mais estreitas tem sido verificadas entre o grau de hipertrofia e a média geral das pressões arteriais obtidas durante um dia típico de trabalho dos pacientes^{12,13}. Ainda assim, os índices de determinação observados nestes estudos são apenas da ordem de 25% a

Escola Paulista de Medicina.

Correspondência: Manoel A. Saragoça – Escola Paulista de Medicina
Rua Botucatu, 740 – 04023 – São Paulo, SP.

Recebido para publicação 3/7/91

Aceito em 6/11/91

30%¹². Por esta razão é evidente que não apenas variáveis quantitativas são importantes na determinação do grau de hipertrofia cardíaca, mas esta adaptação parece também ser modulada por diversos outros determinantes biológicos¹⁴⁻¹⁹. De acordo com esta possibilidade, os diferentes tipos de hipertrofia ventricular, não seriam apenas determinados por fatores como gravidade dos níveis pressóricos e o tempo de duração da hipertensão arterial mas, também podem estar envolvidos fatores humorais, físicos e ainda genéticos, próprios de cada forma específica de hipertensão arterial¹⁸.

Formas e estrutura cardíacas na hipertrofia ventricular

Do ponto de vista morfológico, o crescimento ventricular que acompanha a hipertensão arterial se caracteriza por um aumento do volume e do tamanho das fibras miocárdicas existentes, caracterizando assim um processo de hipertrofia sem que haja uma formação de novas células miocárdicas¹⁹. Neste processo, novas e diversas formas de proteínas contráteis são produzidas na maior parte dos modelos experimentais. Elas se constituem de tipos de miosinas com qualidades e características funcionais bastante diferentes da miosina normal. Estas novas formas de miosina têm uma menor atividade da enzima ATPase e também uma menor velocidade de geração de força, o que contribui para um menor consumo de oxigênio pela fibra cardíaca hipertrofiada²⁰ tomando, desta forma parte importante do processo adaptativo. Ao lado da proliferação de sarcômeros e do aumento do volume das células miocárdicas ocorre também na hipertrofia cardíaca, uma proliferação concomitante dos fibroblastos, os quais não só se tornam hipertróficos, como também sofrem um processo de hiperplasia¹⁹. Neste processo, à semelhança do que ocorre com as proteínas contráteis, também são geradas formas anômalas de proteínas colágenas com características diversas daquelas do colágeno normal^{19,21}. Todas estas adaptações visam manter a capacidade de bombeamento cardíaco adequada para fazer face ao regime de pressões elevadas vigente no circuito arterial.

Alterações funcionais introduzidas pela hipertrofia ventricular

Apesar dos fatos descritos acima, este processo adaptativo acarreta conseqüências que

nem sempre se revelam benéficas para o funcionamento do coração. Estas conseqüências incluem efeitos sobre a contratilidade das fibras cardíacas, sobre a capacidade do coração em responder a estímulos adrenérgicos, sobre a função diastólica ventricular, sobre o fluxo coronariano e, finalmente, sobre a capacidade de bombeamento cardíaco.

Efeitos sobre a Contratilidade - Analisando as alterações na contratilidade induzidas pela hipertrofia, no modelo de hipertensão renovascular de 2 rins 1 clipe, Strobeck e col²² demonstraram que as contrações isométricas de músculos papilares isolados ocorrem mais lentamente, embora apresentem um desenvolvimento total de tensão igual ou mesmo maior do que fibras provenientes de corações normais. Assim também, a velocidade de desenvolvimento da tensão pelo músculo cardíaco, durante estimulação elétrica de músculos de corações hipertrofiado s é exatamente igual à de corações normais, embora se produza mais lentamente nos corações hipertrofiados²². Por outro lado, durante as contrações isotônicas, a quantidade de encurtamento das fibras cardíacas é exatamente a mesma nos corações normais e nos corações hipertrofiados, embora nestes últimos as contrações também apresentem uma menor velocidade máxima de encurtamento²². Estes fatos resultam em que em preparações isoladas, as fibras miocárdicas hipertrofiadas, revelem um desempenho global semelhante aos músculos de corações normais²², apesar de apresentarem algumas características deficientes tais como uma diminuição da velocidade da contração. Esta alteração possivelmente se deve a uma diminuição da atividade da miosina ATPase e à presença de formas mais lentas da proteína contrátil²⁰, como resposta ao estímulo da hipertrofia.

Efeitos sobre a Reserva Contrátil - A segunda alteração funcional introduzida pela hipertrofia miocárdica no funcionamento do coração refere-se à capacidade de resposta dos elementos contráteis às catecolaminas o que se constitui num importante mecanismo de reserva para a manutenção da função de bombeamento. Utilizando modelos experimentais de hipertensão genética²³ e de hipertensão renovascular em ratos²⁴, Saragoça e Tarazi mostraram que a resposta contrátil às catecolaminas, exogenamente administradas, estava sensivelmente diminuída nos animais com hipertrofia cardíaca. Além disto, também foi verificado que a capacidade máxima de resposta era inversamente proporcional ao grau de hipertrofia miocárdica desenvolvido

em cada animal²⁴. A análise deste fato revelou que esta alteração está relacionada à redução no número e também na afinidade dos beta-receptores cardíacos como determinado por Ayobe e Tarazi²⁵. Alterações semelhantes foram também encontradas na hipertrofia ventricular esquerda da hipertensão humana²⁷ e, também nesta situação, a diminuição da resposta contrátil às catecolaminas está relacionada de modo inverso ao grau de hipertrofia cardíaca encontrado nos pacientes²⁸.

Efeitos sobre a Reserva Coronariana A terceira alteração funcional cardíaca introduzida pela HVE constitui-se de transtornos trazidos ao fluxo sanguíneo coronariano. Nos graus leves de hipertrofia, o aumento da circulação coronária é capaz de acompanhar proporcionalmente os aumentos da massa cardíaca seja por neo-formação vascular, seja por utilização de recursos de reserva de vasodilatação^{29,30}. No entanto, de maneira geral, a hipertrofia cardíaca traz aumentos da massa cardíaca desproporcionais à capacidade de geração de novos vasos e capilares coronarianos³¹.

Funcionalmente, esta situação se traduz em perfusão sanguínea normal, através de redes vasculares coronarianas cujas resistências se encontram elevadas, mesmo na situação de repouso³¹. Isto faz com que, nas situações de "stress" físico ou emocional, nas quais a perfusão sanguínea coronariana precisa se elevar para fazer face aos novos requerimentos metabólicos, a capacidade funcional de reserva coronariana se demonstre limitada ou mesmo esgotada, porque um dos principais mecanismos de manutenção de níveis adequados de perfusão coronariana em repouso na HVE é a dilatação dos vasos coronarianos com a finalidade de manter o aporte de oxigênio e nutrientes às fibras hipertróficas³². Além disto, ocorre também nesta situação a hipertrofia das paredes dos vasos de resistência coronariana³³. Assim, na hipertrofia miocárdica moderada ou grave, ambas estas alterações coexistem e concorrem para limitar drasticamente a capacidade de perfusão da massa muscular ventricular. A diminuição desta assim chamada "reserva coronariana", provavelmente contribui de forma marcante para a patogênese da isquemia miocárdica³⁴ e também para a ocorrência de episódios de insuficiência cardíaca em pacientes portadores de hipertrofia ventricular³⁵. Por outro lado, esta limitação, possivelmente também tenha efeitos diretos sobre a ocorrência de instabilidade elétrica do miocárdio, podendo resultar em episódios de arritmias graves e em morte súbita, cuja prevalência se encontra extre-

mamente elevada em portadores de HVE³⁶.

Alterações sobre a Função Diastólica e "Remodelamento Ventricular" - A quarta importante consequência da hipertrofia cardíaca é o fato de que ela determina o remodelamento dos dois componentes estruturais do miocárdio, o componente "miocítico" e o componente "não-miocítico", o qual, por sua vez, compreende a estrutura de fibras colágenas do estroma e de suporte dos vasos sanguíneos intra-miocárdicos²¹. O remodelamento que ocorre nos diversos modelos experimentais de hipertensão é bastante heterogêneo. Na hipertrofia produzida por sobrecarga de volume, como, por exemplo, na fístula arteriovenosa³⁷, a concentração do colágeno miocárdico permanece em valores normais, ao passo que nos diversos modelos de sobrecarga pressórica, ela está bastante aumentada³⁸⁻⁴⁰. No caso da hipertensão renovascular experimental, em sua fase de estabelecimento inicial, ocorre a ativação de determinantes genéticos encarregados de promover um aumento da síntese de miosina de diversos tipos (proto-oncogenes)⁴¹, ao mesmo tempo em que se inicia a estimulação para a formação de vários tipos de colágeno⁴². Nas primeiras quatro semanas do desenvolvimento desta forma experimental de hipertensão, o ritmo de formação de miosina é maior que o ritmo de formação do colágeno, de forma que a concentração de colágeno se mantém igual ou pode até mesmo diminuir neste período⁴². Nesta fase, a formação de colágeno é bastante influenciada pela presença da Angiotensina⁴³. A partir da quarta semana, as fibras colágenas se tornam mais espessas, aumentando em até duas vezes a sua concentração, ocupando todos os espaços entre as fibras musculares assim como os espaços intervasculares, acumulando-se ao longo e em volta das artérias coronárias, constituindo assim, um quadro denominado de fibrose "reativa"²¹. O acúmulo inicial de colágeno tem como consequência imediata alterar as relações entre a tensão e a distensão (ou seja entre o "stress" e o "strain") do ventrículo esquerdo. O seu acúmulo continuado, a partir de então, aumenta bastante o quadro de fibrose perivascular e em torno dos miócitos, fazendo com que ocorram verdadeiros focos de necrose de fibras musculares. A substituição das fibras musculares por colágeno que ocorre nestas fases tardias constitui-se em fibrose "reparativa"²¹. A incorporação de colágeno na fase tardia da hipertrofia faz com que a sua concentração chegue a aproximadamente 18 à 20%, o que representa um aumento

de aproximadamente 9 à 10 vezes em relação à composição do coração normal no qual, a concentração é de aproximadamente 2%²¹. O quadro de fibrose que enato se configura afeta a anatomia e a distribuição das artérias coronárias intramiocárdicas, particularmente pela fibrose perivascular comprometendo assim a reatividade vascular dos vasos e a sua capacidade de manter o fluxo sanguíneo normal, principalmente aquele que se dirige às camadas subendocárdicas⁴⁴.

Capacidade Global de Bombeamento - Finalmente, as alterações funcionais e morfológicas, descritas acima, trazidas pela hipertrofia ventricular esquerda trazem conseqüências para o funcionamento global do coração descritas por diversos autores no final da década de 70^{45, 46, 47}

Pfeffer e colaboradores⁴⁷, estudando corações de ratos espontaneamente hipertensos mostraram que, quando o coração era submetido a uma sobrecarga de volume, o bombeamento estava diminuído quando comparados aos ratos normais. Estes autores mostraram ainda que o coração hipertrofiado utilizava, mesmo na situação de repouso, de pressões diastólicas finais maiores que os normais, sugerindo a utilização do mecanismo Frank-Starling⁴⁸ para manter um rendimento adequado. Neste modelo, ocorria uma fase de adaptação que durava apenas 2 semanas e, após este tempo, a capacidade global de bombeamento, em qualquer nível de pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, estava significativamente diminuída em relação aos ratos normais⁴⁷. Em contraste, Lundin e colaboradores⁴⁶, estudando as relações de Frank-Starling no mesmo modelo de hipertensão, observaram que ratos hipertensos apresentavam capacidade de bombeamento adequada em níveis normais de pressão arterial mas, quando entretanto, a carga pressórica era subitamente elevada, a capacidade de bombeamento daqueles com hipertrofia ventricular era melhor que a dos animais controle. Esses estudos, aparentemente conflitantes entre si, sugerem que o mecanismo Frank-Starling para o bombeamento cardíaco pode ser dramaticamente afetado pelo nível da pós-carga ao qual o coração se encontra submetido. Estes resultados também são conflitantes quando comparados a estudos "in vitro" que utilizam músculos papilares isolados ou preparações de Languendorff, os quais mostram quase sempre uma performance conservada²².

Além disto, estes estudos incorrem na imperfeição de assumirem que as variações na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo devam es-

tar refletindo, sem qualquer correção, o volume diastólico final do ventrículo e conseqüentemente o estado de alongação da fibra cardíaca, o que possibilitaria uma análise do fator mecânico de reserva funcional do coração, ou seja, a relação de Frank-Starling⁴⁸. Esta extrapolação não é absolutamente garantida pelo fato de que o processo de hipertrofia produz alterações no conteúdo e composição de colágeno em graus variáveis²¹, as quais podem alterar profundamente as características de rigidez ativa e a complacência ventricular. Abordando este aspecto do problema e utilizando o modelo de ratos com hipertensão renal experimental, nós pudemos comprovar que não ocorrem alterações significativas nas curvas de pressão e volume ventriculares neste estadió inicial de hipertrofia²⁴. Portanto, nos estudos acima relatados as pressões diastólicas finais que se encontram mais elevadas nos animais com hipertrofia tendem, de fato, a refletir volumes diastólicos finais mais elevados que os corações normais. Entretanto, uma vez que formas excêntricas de hipertrofia podem ocorrer, na dependência do modelo experimental e da velocidade da instalação da sobrecarga pressórica^{49, 50}, a análise das pressões diastólicas deve ser sempre acompanhada de sua conversão para os valores de volumes diastólicos com que o coração está operando, para que se possa avaliar corretamente a utilização do mecanismo de Frank-Starling no funcionamento cardíaco⁴⁸.

Reversão da hipertrofia

Por outro lado, recentemente, muito interesse tem surgido sobre a possibilidade da reversão da hipertrofia cardíaca durante o tratamento da hipertensão arterial. No entanto, se por um lado esta reversão parecia ser, inequivocamente, um fato desejável durante o tratamento da hipertensão⁵¹, algumas questões teóricas e práticas precisam ser discutidas, antes que isto seja aceito como verdade.

Em primeiro lugar, deve ser respondida a pergunta sobre quais são os fatores físicos, bioquímicos e funcionais que determinariam a reversão da hipertrofia. Em segundo lugar, deverá estar esclarecido qual seria o impacto desta reversão sobre a função cardíaca e sobre a perfusão coronariana, que são os grandes determinantes de morbidade e mortalidade na HVE.

Quanto à primeira pergunta, alguns estudos têm conseguido definir alguns fatos importantes⁵⁰. Sabe-se hoje que a mera redução da pressão

arterial não é por si só a única responsável pela regressão da hipertrofia cardíaca, havendo fatores humorais, hemodinâmicos e ainda fatores próprios do mecanismo farmacológico das drogas empregadas que tem um papel importante^{14 15, 52}

Já, a segunda questão é demasiadamente complexa para ser respondida com uma abordagem simples, devendo então ser dividida em vários itens. Em primeiro lugar, pode-se tentar discernir qual seria o impacto da reversão da hipertrofia sobre os determinantes da função cardíaca que, como discutido anteriormente, se encontram alterados pelo advento da hipertrofia cardíaca. Estes fatores são a contratilidade miocárdica, a reserva contrátil, a reserva coronariana, a complacência ventricular e finalmente o desempenho global cardíaco.

Quanto à contratilidade miocárdica, que se encontra alterada na hipertrofia por sobrecarga pressórica²², é restaurada de volta ao normal após a reversão da hipertrofia ventricular pela nefrectomia do rim clipado. Strobeck e cols.²² estudando músculos papilares isolados de corações hipertrofiados pelo mesmo modelo experimental, mostraram que o desenvolvimento de tensão, a tensão máxima, assim como a velocidade máxima de encurtamento dos músculos retornam à normalidade após a reversão da hipertrofia.

No tocante, à responsividade contrátil às catecolaminas ("reserva contrátil") que se encontra diminuída na HVE, é restaurada ao normal, "in vivo", através de nefrectomia ou tratamento com Captopril²⁵, assim como, "in vitro", utilizando preparações de Langendorff²⁶.

Quanto aos efeitos da regressão da hipertrofia sobre o fluxo coronariano, muitos fatores parecem ser simultaneamente interativos, resultando em variadas situações funcionais²⁹⁻³⁴. Marcus e colaboradores³⁴, relatam uma redução da "reserva vascular" coronariana nos pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, assim como também, Wicker e Tarazi³² documentaram uma menor reserva de fluxo coronariano frente a demandas aumentadas de oxigênio pelo miocárdio. O resultado da reversão da hipertrofia sobre esta limitada reserva coronariana ainda não está totalmente esclarecido. Wicker e Tarazi³² mostraram uma extrema dependência da chamada "cabeça de pressão" para a perfusão coronariana durante o tratamento farmacológico da hipertensão. Segundo estes autores, sempre que a pressão for diminuída sem que ocorra redução da massa miocárdica a ser perfundida ocorre uma acentuada diminuição do fluxo sanguíneo de reserva,

podendo ocorrer assim quadros de insuficiência coronariana. A descoberta de que as limitações da reserva coronariana possam, além de fatores funcionais, ser também devidas a fatores anatómicos, tais como a displasia fibromuscular focal das pequenas artérias na dependência de alterações do colágeno e de elementos musculares lisos e fibrosos do miocárdio⁵³, torna a possibilidade de reversibilidade desta anormalidade ainda mais complexa. James⁵³ e Strauer⁵⁴ sugerem que as alterações microvasculares, oriundas da disrupção e de alterações das fibras colágenas na hipertrofia cardíaca, parecem ser importantes determinantes na diminuição da "reserva coronariana" assim como parecem ser fatores limitantes aos benefícios que o tratamento poderia trazer para a reserva funcional cardíaca de bombeamento.

O impacto que a reversão da hipertrofia cardíaca poderia ter sobre a função ventricular esquerda e sua capacidade de bombeamento, embora tenha sido o primeiro dentre os temas a serem abordados, revelou resultados contraditórios, sabe-se agora, devido à extrema complexidade do problema. Ferrario e cols.⁴⁴ mostraram que a capacidade máxima de bombeamento cardíaco de ratos espontaneamente hipertensos ou com hipertensão renal após a reversão da hipertrofia e em regime de pressão arterial normal é mantida em valores normais. Quando entretanto, estes corações têm seu desempenho exigido contra pressões arteriais elevadas, ocorre uma redução acentuada da capacidade de bombeamento⁴⁴. Os autores argumentam que esses resultados devem-se principalmente à facilitação do bombeamento quando da redução da sobrecarga pressórica ao ventrículo esquerdo e não propriamente a eventual melhoria funcional do músculo cardíaco após a regressão da hipertrofia. Esta abordagem talvez seja inadequada e simplista pois o desempenho global de bombeamento cardíaco depende dos múltiplos determinantes descritos acima. A contratilidade intrínseca das fibras cardíacas, a reserva contrátil do coração, a sua arquitetura física e funcional, as transformações bioquímicas dos componentes "miocítico" e "não-miocítico" do músculo, assim como também a reserva de perfusão coronariana, são fatores que concorrem simultaneamente para determinar a função cardíaca final do bombeamento. Uma vez que todos estes fatores podem ser afetados diferentemente, e em diversos sentidos pelo surgimento assim como pela reversão da HVE, torna-se complexo analisar o impac-

to da reversão sobre a capacidade global de bombeamento cardíaco adequadamente, sendo talvez mais adequado analisar-se, aqui também, qual o impacto da reversão sobre os mecanismos de reserva de que o coração lança mão para o seu funcionamento, tais como capacidade máxima de geração de força^{22 24}, a reserva contrátil²⁴²⁶ e também a utilização de recursos mecânicos descritos pela relação entre tensão da fibra e o desenvolvimento de força (relação de Frank-Starling) em repouso e em diversas condições de "stress".

Entretanto, diversos estudos têm demonstrado que não ocorre deterioração nas relações funcionais cardíacas quando a hipertrofia é revertida durante o tratamento anti-hipertensivo no homem⁵⁵. É importante notar-se ainda que a redução da massa cardíaca deveria ser acompanhada de normalização do volume ventricular para que a relação massa/volume ventriculares se mantenha adequada⁵⁶ uma vez que este quociente é um importante determinante do consumo de Oxigênio pelo miocárdio e portanto, em última análise, da capacidade de bombeamento cardíaco^{32 57}. Este fato sublinha a necessidade de apurado seguimento clínico, não invasivo, dos efeitos que a terapêutica antihipertensiva possa trazer à anatomia e ao funcionamento do coração dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. U S Department of Health, Education and Welfare National Survey—Hypertension and Hypertensive Heart Diseases in Adults. United States 1960-1962 National Center of Health Statistics, U S Public Health Service Publication No. 1000 Series II, No. 13 Washington, DC: Superintendent of Documents, 1966.
2. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM et al - Role of Blood Pressure in the development of Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*, 1972; 287: 781-7.
3. Gordon T, Sorlie P, Kannel WB—Framingham Study: An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease". In: Kannel WB, Gordon T (Eds): Bethesda Sec 27, US Dept of Health Education and Welfare, National Institutes of Health 1971.
4. Kannel WB—Hypertension Relationship to Other Risk Factors. *Drugs*, 1986; 31 (Suppl 1): 1-11.
5. Kannel WB, Gordon T, Offutt D—Left Ventricular Hypertrophy by Electrocardiogram: Prevalance, Incidence and Mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med*, 1969; 71: 140-6.
6. Savage DD—Prevalence and Evolution of Echocardiographic Left Ventricular Hypertrophy. In: Messerli FH (Ed): *The Heart and Hypertension*, Chapter 8, York Medical Books, 1987. pp 62-74.
7. Kannel WB, Danneberg AL—Prevalence and Natural History of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy. In: Messerli FH (Ed): *The Heart in Hypertension* Chapter 7, York Medical Books! 1987. pp 53-71.
8. Kannel WB, Doyle JT, McNamara PM et al—Precursors of Cardiac Death. *Circulation*, 1975; 51: 606-13.
9. Anderson KP—Sudden Death, Hypertension and Hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1984; 6(Suppl 3): 498-503.
10. Tarazi RC, Levi M—Cardiac Responses to Increased Afterload. State-of-the-art Review. *Hypertension*, 1982; 4 (Suppl II): 8-18.
11. Frohlich ED, Tarazi RC—Is Arterial Pressure the Sole Factor Responsible for Hypertensive Cardiac Hypertrophy? *Am J Cardiol*, 1979; 44: 959-63.
12. Devereux RB Pickering TG, Harshfield GA et al—Does Home Blood Pressure Improve Prediction of Cardiac Changes in Patients with Hypertension? *Circulation*, 1982; 66 (Suppl II): 63-5.
13. Ibrahim MM, Tarazi RC, Dustan HP, Gifford RH—Electrocardiogram in the Evaluation of Resistance to Antihypertensive Therapy. *Arch Int Med*, 1977; 137: 1125-9.
14. Frohlich ED—Cardiac Hipertrophy: Stimuli and Mechanisms. In: Sleight P, (Ed). *Scientific Foundations of Cardiology* William Heinemann Medical Books, 1983; pp 182-90.
15. Tarazi RC, Sen S, Saragoça MA, Khairallah P—The Multifactorial Role of Catecholamines in Hypertensive Cardiac Hypertrophy. *Eur Heart J*, 1982; 3 (Suppl A); 103-10.
16. Messerli FH, De Carvalho JGR, Christie B, Frohlich ED—Essential Hypertension in Blacks and Whites: Hemodynamic Findings and Fluid Volume State. *Am J Med*, 1979; 7: 27-31.
17. Dunn FG, Oigman W, Dreslinski GR et al—Racial Differences in Cardiac Adaptation to Essential Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 1983; 1: 1348-51
18. Abi—Samra F, Fouad FM, Tarazi RC—Determinants of Left Ventricular Hypertrophy and Function in Hypertensive Patients: An Echocardiographic Study: In Messerli FH, (Ed) *The Heart and Hypertension*, Chapter 12: York Medical Books 1987. pp 109-22.
19. Anversa P, Ricci R, Olivetti G—Quantitative Structural Analysis of Myocardium During Physiological Growth and Induced Cardiac Hypertrophy: A Review. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 7: 1 1 40-9.
20. Morkin E—Myosin Izoenzymes in Cardiac Hypertrophy: A Brief Review. *Perspectives in Cardiovasc Res*, 1983; 8: 73-81.
21. Weber KT, Janicki JS, Pick R et al—Myocardial Fibrosis and Pathological Hypertrophy in the Rat with Renovascular Hypertension. *Am J Cardiol*, 1990; 65: 1G-7G.
22. Strobeck JE, Capasso JM, Malhotra A, Sonnemblick EH—Myocardial Contractile Alterations Induced by Hypertensive Hypertrophy and its Reversal. *Perspectives in Cardiovasc Res*, 1983; 8: 179-92.
23. Saragoça MA, Tarazi RC—Impaired Contractile Response to Isoproterenol in the Spontaneously Hypertensive Rat. *Hypertension*, 1981; 3: 380-6.
24. Saragoça MA, Tarazi RC—Left Ventricular Hypertrophy in Rats with Renovascular Hypertension: Alteration in Cardiac Function and Adrenergic Responses. *Hypertension*, 1981, 3 (Suppl II): 171-6.
25. Ayobe MH, Tarazi RC—Beta-receptors and Contractile Reserve in Left Ventricular Hypertrophy. *Hypertension*, 1983; 5 (Suppl II): 192-7.
26. Ayobe MH, Tarazi RC, Khairallah PA—Alterations of Beta-receptors with the Development and Reversal of Cardiac Hypertrophy (abstr). *J Moll Cell Cardiol*, 1982; 14:23.
27. Muiesan G, Agabiti-Rosei E, Muiesan L—Adrenergic Activity and Myocardial Anatomy and Function in Essentiale Hypertension. *J Hypertens*, 1985; 3 (Suppl 4): 45-50.
28. Agabiti-Rosei E, Romanelli G, Muiesan ML et al—Impaired Response of Hypertrophied Left Ventricle to Beta-adrenergic Stimulation in Hypertensive Patients (abstr). *Circulation*, 1984; (Suppl II): 61.
29. Gascho J, Mueller TM, Eastham CL, Muiesan ML—Abnormalities of the Coronary Circulation in Normotensive Dogs with Volume-Induced Left Ventricular Hypertrophy. *Cardiovas Res*, 1982; 16: 288-92.
30. Hultgren PB, Boye AA—Myocardial Blood Flow at Rest and During Exercise in Dogs with Volume Overload Induced Left Ventricular Hypertrophy. *Fed Proc*, 1978; 37: 647-9.
31. Murray PA, Vatner SF—Reduction of Maximal Coronary Vasodilation Capacity in Conscious Dogs with Severe Right Ventricular Hypertrophy. *Circ Res*, 1981; 48: 27-33.
32. Wicker P, Tarazi RC—Coronary Blood Flow in Left Ventricular Hypertrophy: a Review of Experimental Data. *Eur Heart J*, 1982; 3: 111-8.
33. Yamori Y, Mori C, Nishio T et al—Cardiac Hypertrophy in Early Hypertension. *Am J Cardiol*, 1979; 44: 964-9.
34. Marcus ML, Doth D, Wright C, Eastham C—Mechanism of Angina in Patients with Aortic Stenosis and Normal Coronary Arteries. *Circulation*, 1980; 62: III-III.

35. Bing RJ, Hammond MM, Handelsman JC et al—The Measurements of Coronary Blood Flow, Oxygen Consumption and Efficiency of the Left Ventricle in Man. *Am Heart J*, 1949; 38: 1-24.
36. Aronson RS—Characteristics of Action Potentials of Hypertrophied Myocardium from Rats with Renal Hypertension. *Circ Res*, 1980; 47: 443-54.
37. Mitchel JB, Salzman JL, Ossondo-Nlom M et al—Morphometric Analysis of Collagen Network and Plasma Perfused Capillary Bed in the Myocardium of Rats During Evolution of Cardiac Hypertrophy. *Basic Res Cardiol*, 1986; 81: 142-6.
38. Krayebuehl HP, Hess OM, Sahneides J, Turina M—Physiologic or Pathologic Hypertrophy. *Eur Heart J*, 1983; 4: 29-34.
39. Cooper C3, Tomanek RJ, Erhardt JC, Marcus ML—Chronic Progressive Pressure Overload of Cat Right Ventricle. *Circ Res*, 1981; 48: 488-97.
40. Thiedemann KU, Holubarsch C, Medugorac I, Jacob R—Connective Tissue Content and Myocardial Stiffness in Pressure Overload Hypertrophy: A Combined Study of Morphology, Biochemical and Mechanical Parameters. *Basic Res Cardiol*, 1983; 78: 140-55.
41. Marban E, Koretsune Y—Cell Calcium, Oncogenes and Hypertrophy. *Hypertension*, 1990; 15: 652-8.
42. Lindy S, Turto H, Vito J—Protocollagen Proline Hydroxylase Activity in the Rat Heart During Experimental Cardiac Hypertrophy. *Circ Res*, 1972; 30: 205-9.
43. Mitchell JB, Salzman JL, De Lourdes Cerol M et al—Myocardial Effect of Converting Enzyme Inhibition in Hypertensive and Normotensive Rats. *Am J Med*, 1988; 84 (Suppl 3): 12-21.
44. Rembert JC, Kleinman LH, Fedor JM et al—Myocardial Blood Flow Distribution - Concentric Left Ventricular Hypertrophy. *J Clin Invest*, 1978; 62: 379-86.
45. Ferrario CM, Spech MM, Tarazi RC, Doi Y—Cardiac Pumping Ability in Rats with Experimental Renal and Genetic Hypertension. *Am J Cardiol*, 1979; 44: 979-85.
46. Lundin S, Friberg P, Hallback-Nordlander M—Left Ventricular Hypertrophy Improves Cardiac Performance in Spontaneously Hypertensive Rats. *Acta Physiol Scand*, 1982; 114: 321-8.
47. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Frohlich ED—Pumping Ability of the Hypertrophying Left Ventricle of the Spontaneously Hypertensive Rat. *Circ Res*, 1976; 92: 423-9.
48. Sarnoff SJ, Mitchell JH—The Control of the Function of the Heart. In: *Handbook of Physiology*. Bethesda MD—American Physiological Society, 1962; 409.
49. Friberg P, Hallback-Nordlander M, Lundin S—Cardiac Performance of Isolated Hearts of Young and Old Normotensive (WKY) and Spontaneously Hypertensive Rats (SHR). *Acta Physiol Scand*, 1982; 508: 94-114.
50. Friberg P, Lundin S, Folkow B, Hallback-Nordlander M—Left Ventricular Function in Spontaneous and Renal Hypertensive Rats. *J Hypertens*, 1983; 1 (Suppl II): 265-71.
51. Tarazi RC, Frohlich ED—Is Reversal of Cardiac Hypertrophy a Delectable Goal of Antihypertensive Therapy? *Circulation*, 1987; 75 (Suppl I): 113-7.
52. Saragoça MA, Cezaretti ML, Tavares A et al—Pindolol, not Propranolol Reserves Cardiac Hypertrophy in Renal Hypertensive Rats. *Hypertension*, 1988; 11 (Suppl I): 89-92.
53. James TN—Morphologic characteristics and Functional Significance of Focal Fibromuscular Dysplasia of Small Coronary Arteries. *Am J Cardiol*, 1990; 65: 12G-22G.
54. Strauer BE—Significance of Coronary Circulation in Hypertensive Heart Disease for Development and Prevention of Heart Failure. *Am J Cardiol*, 1990; 65: 34G-41G.
55. Motz WH, Strauer BE—Differential Therapy of Hypertensive Heart Disease. *Am J Cardiol*, 1990; 65: 60G-64G.
56. Massie BM, Tubau JF, Szlachcic J, O'Kelly BF—Hypertensive Heart Disease: The Critical Role of Left Ventricular Hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989; 13 (Suppl 1): 18-24.
57. Sen S, Tarazi RC, Bumpus FM—Reversal of Cardiac Hypertrophy in Renal Hypertensive Rats: Medical vs Surgical Therapy. *Am J Physiol*, 1981; 240: H408-H412.