

Hipertrofia Ventricular Esquerda e Risco Cardiovascular. Análise Crítica do Emprego dos Diuréticos e dos Betabloqueadores Adrenérgicos

Francisco Manes Albanesi F^o
Rio de Janeiro, RJ

Hipertensão arterial e risco cardiovascular

A hipertensão arterial (HA) aumenta a mortalidade e a morbidade por doença cardiovascular, sendo maior nos homens e na raça negra, em qualquer faixa etária avaliada¹, ocasionando principalmente: acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio (IM), insuficiência cardíaca, aneurismas aórticos, morte súbita e insuficiência renal².

Estudos epidemiológicos, empregando grupos de pacientes com diversos níveis de pressão arterial (PA), demonstraram que o tratamento anti-hipertensivo reduz o risco cardiovascular no grupo com pressão diastólica 100mmHg e possivelmente no grupo entre 90 e 99mmHg. Já para os níveis sistólicos sua eficácia é comprovada no grupo com pressão 160mmHg, duvidosos para os níveis entre 140 e 160mmHg e sem comprovação <140mmHg (Ministério da Saúde - 1993). Foi observada redução da incidência de acidente vascular encefálico (45%), porém não na mesma proporção do IM (12%), sendo este fato interpretado ou pelo tratamento alterar os fatos de risco cardiovascular - anulando parcialmente os efeitos da diminuição da PA, ou porque devesse ser iniciado em idade mais precoce - quando ocasionaram menor dano vascular³.

Hipertrofia ventricular esquerda

É o aumento da massa do ventrículo esquerdo (VE), encontrada mais frequentemente em pacientes com HA, sendo considerada até alguns anos atrás como uma forma de adaptação do VE à sobrecarga crônica do aumento da PA⁴. Porém, não era observada em alguns pacientes com HA grave e crônica⁵ e era encontrada em normotensos sem doença definida⁶. Deste modo, a HA não conduz necessariamente à hipertrofia ventricular esquerda (HVE), nem constitui pré-requisito para o seu desenvolvimento⁴. É mais observada com o aumento da idade⁷ e, entre os hipertensos de grau leve, é mais prevalente na raça negra do que na branca (16% e 8%) em pacientes com mesmo nível pressórico⁸.

A partir do 3^o mês de vida a fibra cardíaca perde sua capacidade mitótica e a hipertrofia passa a ser o mecanismo utilizado para o aumento cardíaco até a idade adulta, por meio da incorporação de novos sarcômeros em série ou em paralelo, mantendo constante o número de células musculares cardíacas⁹.

O mecanismo adaptativo à sobrecarga pressórica imposta ao coração não é o único mecanismo de hipertrofia, que pode também ser devido a alterações neurohumorais (sistema adrenérgico, sistema renina-angiotensina-aldosterona, hormônio tireoidiano) capazes de ocasionarem crescimento da célula cardíaca¹⁰.

A sua maior ou menor detecção vai depender do método complementar utilizado, se o eletrocardiográfico ou o ecocardiográfico. O mais empregado é o eletrocardiográfico (critério de voltagem e de escore de pontos de Romhilt-Estes)¹¹, sendo capaz de detectar de 20 a 50% dos casos de HVE anatômica¹²⁻¹⁴. Atualmente, com a utilização do critério de voltagem, sexo específico, da Cornell (SV₃ + RV, em mulheres 20mm e em homens 28mm) tem-se obtido maior sensibilidade do método^{15,16}. O valor efetivo do eletrocardiograma (ECG) em detectar a HVE é inferior ao ecocardiograma (ECO), porém é capaz de revelar isquemia, necrose, distúrbio da condução e arritmias¹⁷. Os pacientes que apresentam HVE acompanhados de alterações na repolarização ventricular têm redução de sobrevida em 5 anos, sendo maior no sexo masculino (33%) do que no feminino (21%)¹⁸.

O ECO permite obter não só o valor da massa do VE, como também das dimensões cavitárias e de função ventricular. Em relação aos valores da massa obtidos pelo ECO e comparados aos de necropsia, tem sensibilidade de 57% em revelar a HVE de grau leve, 92% de grau moderado e 100% de grau acentuado¹⁷. Os estudos de Framingham demonstram existir relação direta entre os valores de massa e o futuro desenvolvimento de morbidade cardiovascular¹⁹.

A HVE pode também ocasionar alteração eletrofisiológica e acarretar arritmias cardíacas e morte súbita²⁰⁻²². As extra-sístoles frequentes e/ou complexas são mais frequentes nos pacientes com distúrbios da repolarização ventricular²³. Essas arritmias podem ser devidas ou à isquemia miocárdica ou a alterações bioquímicas estruturais e eletrofisiológicas. Em virtude da participação metabólica dos íons potássio (K⁺) e magnésio (Mg⁺⁺), estes poderão ser depletados pela terapia diurética

e acarretar arritmias. Assim, só deveríamos utilizar os diuréticos no tratamento dos hipertensos, após verificação inicial desses íons, e só os empregarmos se esses estivessem com seus níveis normais²¹⁻²⁴.

Estudos experimentais realizados em tecido cardíaco isolado, de corações hipertrofiados, revelaram aumento do potencial de ação, gerando heterogeneidade do período refratário, propiciando a geração de arritmia de reentrada²⁵⁻²⁷.

Ghali e col²⁸ demonstraram em hipertensos com HVE com coronárias normais, que a frequência e a intensidade das arritmias ventriculares, grupadas segundo a classificação de Lown, era diretamente proporcional ao grau de espessamento da parede ventricular.

A HVE é o maior fator de risco cardiovascular nos pacientes hipertensos^{19,29-32}. Os hipertensos com HVE do tipo concêntrico, com função sistólica preservada, frequentemente apresentam maior acometimento de órgãos-alvo não cardíaco, como aumento do clearance de creatinina, maior excreção de proteínas pela urina e maior incidência de retinopatia do que os sem hipertrofia³³. Entre os pacientes que apresentam acometimento renal, Kobrin e col³⁴ observaram grande prevalência de HVE.

Regressão da hipertrofia ventricular esquerda

Vários trabalhos evidenciam que inúmeros medicamentos são relacionados com a regressão da HVE, parecendo lógico que a obtenção da regressão possa ter melhor implicação prognóstica, porém este fato não é de consenso^{35,36}. Estudos experimentais e clínicos têm demonstrado que a diminuição da PA é importante, mas não fundamental para a regressão, pois o controle adequado da PA com alguns grupos de anti-hipertensivos não necessariamente vem acompanhados de redução da HVE³⁷⁻⁴¹.

Assim, a resposta eficaz ao tratamento antihipertensivo nem sempre guarda relação com a regressão da massa cardíaca, pois o alívio da sobrecarga de pressão não é em alguns casos suficiente para acarretar a involução da HVE, pois esta envolve outros fatores neuro-humorais⁴². Alguns estudos não revelam regressão imediata da HVE, porém em avaliação prolongada de até 5 anos, com diferentes regimes terapêuticos, são vistas regressões continuadas da HVE⁴³.

Os diuréticos empregados como monoterapia têm menor efeito em reduzir a HVE, ficando sua regressão entre 0 a 23%, sendo este efeito obtido principalmente às custas da redução do diâmetro do VE^{44,45}. Já os bloqueadores beta-adrenérgicos reduzem a HVE por diminuírem a massa e a espessura da parede (tab. I).

O emprego da espironolactoma (diurético/ antagonista da aldosterona) pode ser benéfico, na sua ação específica, de reduzir o teor de colágeno do miocárdio hipertrofiado, bem como por reduzir a fibrose intersticial

Tabela I - Efeitos dos diuréticos e betabloqueadores adrenérgicos sobre o ventrículo esquerdo

| Medicamento | Massa | VE SIV | ppVE | VDF |
|------------------|-------|--------|------|-----|
| Diuréticos | ↓ | - | (↓) | ↓↓ |
| Betabloqueadores | ↓ | ↓ | ↓ | - |

SIV- septo interventricular; ppVE- espessura parede posterior ventrículo esquerdo; VDF- volume diastólico final; () discreta; (-) não altera

e perivascular, provocando por sua ação no sistema renina-angiotensina-aldosterona regressão da HVE^{46,47}.

A estimulação adrenérgica pode induzir a HVE⁴⁸, Laks e col⁴⁹ observaram que o emprego de doses sub-hipertensivas de noradrenalina em cães era capaz de provocar HVE sem elevar a PA, e o uso de betabloqueadores adrenérgicos era capaz de inibir esta alteração, demonstrando que o estímulo adrenérgico pode provocar hipertrofia miocárdica independente de sua ação hemodinâmica.

Diurético e metabolismo glicídico

Os diuréticos tendem a provocar aumento da glicemia, que inicialmente era atribuída à diminuição da secreção da insulina⁵⁰, porém, posteriormente, foi demonstrada em pacientes com níveis normais ou até elevados de insulina e atribuídos ao aumento da resistência ou tolerância à insulina⁵¹. A elevação da glicemia pode acarretar aumento do conteúdo de glicohemoglobina no eritrócito⁵¹⁻⁵², podendo representar outra forma de caracterização da tolerância à glicose induzida pelos diuréticos. Ames e Hill⁵¹ observaram redução de 7,9% para 7,2% na concentração da hemoglobina glicosada de hipertensos, quando a terapia com diuréticos era interrompida. Outro mecanismo que também poderá ser aventado para explicar a elevação da glicemia é resultante do aumento dos níveis plasmáticos da aldosterona, diminuindo a calemia e, conseqüentemente, a liberação de insulina⁵³. A prevenção ou reversão da hipopotassemia tende a reduzir o efeito diabetogênico dos diuréticos. Excepcionalmente, um paciente diabético, em uso de diurético, evolui para cetoacidose em decorrência da alteração da glicemia induzida por esse grupo medicamentoso, porém o coma hiperosmolar não cetótico pode ser encontrado em diabéticos do tipo II depletados de volume que recebem tiazídicos⁵⁴.

Os diabéticos apresentam maior risco de desenvolverem doença coronariana que a população normal⁵⁵. Vários estudos relacionam esse acometimento mediado por via da aterosclerose^{56,57}, porém outros acham que esse envolvimento seja devido à vasculatura diabética^{58,59}. Atualmente, já aventam que não o diabetes, mas sim a hiperglicemia, de forma isolada, seja capaz de constituir alteração indutora de aterosclerose e suas conseqüências⁶⁰.

Diuréticos e metabolismo lipídico

Desde 1964 são conhecidas as alterações sobre o metabolismo lipídico induzidas pelos diuréticos, como a elevação do colesterol e sua regressão após sua suspensão⁶¹⁻⁶². Estas alterações são devidas à interferência com a produção, liberação e ação da insulina, aumentando a atividade da lipase lipoprotéica, que atuando na células endoteliais dos capilares, hidrolizam os triglicérides e as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), aumentando a produção de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e do colesterol⁵². O efeito inibitório deficiente da insulina na lipólise produz elevação dos ácidos graxos livres, conduzindo ao aumento da síntese hepática da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e dos triglicérides⁵². O USO de tiazídicos provoca elevação média de 34mg/dl no valor dos triglicérides e 11mg/dl no colesterol total, sendo consideradas alterações discretas, enquanto o emprego de furosemida acarreta menores elevações, com pouca possibilidade de contribuir clinicamente para o estabelecimento da aterosclerose⁵². Sabe-se que estas alterações são proporcionais às doses empregadas e que a suspensão do seu uso faz revertê-las⁵². Até o presente, não dispomos de um trabalho que demonstre a real ação dos diuréticos em relação à cardiopatia isquêmica e à proteção contra o desenvolvimento de IM^{63,64}.

Diuréticos e distúrbios eletrolíticos

Os diuréticos podem reduzir o nível plasmático do K⁺, sendo esta alteração mais evidente no início da terapia, quando maiores perdas são observadas no fim da 1ª semana de seu emprego. Após o 1º mês do início do seu uso, observamos redução destas perdas, atribuídas ao aparecimento de um novo ponto de equilíbrio entre os níveis deste íon no intra e extracelular⁶⁵. Essas perdas são de aproximadamente 0,3mEq/l quando empregamos a furosemida e de 0,6mEq/l quando usamos os tiazídicos⁶⁵. A perda de 0,5mEq/l no nível plasmático é capaz de provocar redução de 0,4% no teor intracelular e de 15% no extracelular. Deste modo, pequenas alterações na concentração do compartimento extracelular poderão ocasionar alterações significativas no potencial de membrana e contribuir para o aparecimento de arritmias, por aumentar o automatismo dos focos ectópicos, acentuando os fenômenos de reentrada, prolongando a condutividade atrioventricular e predispondo ao aparecimento de intoxicação digitalica nos que usam tal medicamento⁶⁵.

Os diuréticos aumentam a excreção urinária de Mg⁺⁺, podendo acarretar hipomagnesemia (<1,5mEq/l), podendo estar associada à hipotassemia, pois a diminuição do Mg⁺⁺ altera o funcionamento da bomba sódio-potássio, reduzindo a função da ATPase, diminuindo o K⁺-intracelular, alterando o potencial de membrana da célula cardíaca em repouso e predispondo às arritmias⁶⁶.

Os diuréticos poupadores de K⁺, por não interferirem com a excreção do Mg⁺⁺, atuam mantendo níveis normais de K⁺ e Mg⁺⁺ no intracelular, não acarretando alterações arritmicas. Duckner e Wester⁶⁷, estudando 33 hipertensos tratados com diurético por mais de 12 meses, monitorando os níveis intracelulares de K⁺ e Mg⁺⁺, encontraram no grupo tratado com tiazídico e suplementação oral de K⁺ - níveis insuficientes dos íons, em contraste com outro grupo medicado com a associação de tiazídico e poupador de K⁺ - que observaram níveis normais de íons.

O emprego prolongado dos diuréticos poderá provocar elevação na excreção urinária de fósforo e diminuição na de cálcio (Ca⁺⁺), ocasionando aumento da calcemia⁶⁸. Esta é geralmente discreta e <0,5mg/dl, sendo atribuída ao aumento da reabsorção do Ca⁺⁺ nos túbulos proximal e ou/distal^{69,70}.

Os efeitos adversos são observados com doses elevadas de diuréticos, em doses baixas eles não ocorrem ou são muito leves, não contra-indicando o seu emprego⁷¹. Devemos empregá-lo como droga de primeira escolha nos casos de HA associado à hipercalcúria e nefrolitíase por oxalato de cálcio⁷². Os poupadores de K⁺ devem ser prescritos com cautela em diabéticos, renais crônicos ou nos pacientes medicados com inibidores da enzima conversora, pois podem provocar hipercalcemia⁷³. São amplamente usados na hipertensão sódio-dependente, nos obesos e nos negros⁷⁴. É droga de escolha no tratamento da hipertensão de idosos⁷⁵. Os diuréticos que induzem balanço positivo do metabolismo do Ca⁺⁺ estão relacionados à diminuição de fraturas de costelas em velhos⁷⁶.

Diuréticos e uricemia

A elevação da uricemia é uma complicação comum no uso prolongado dos diuréticos, na maioria das vezes sem nenhuma repercussão clínica, a não ser em pacientes com gota⁷⁷. Decorre da redução do volume extracelular por expoliação de sódio (Na⁺) e cloro, provocando maior reabsorção deste íon e de uratos. É proporcional à dose do diurético utilizado, sendo mais pronunciado nos pacientes com acentuada diminuição dos fluxos sanguíneos e glomerular renal⁷². O aumento da uricemia é proporcional à dose empregada do diurético, sendo desprezível em baixas doses. Quando a uricemia aproxima-se de 10mg/dl devemos administrar uricosúrios ou inibidores da síntese de ácido úrico.

Betabloqueador adrenérgico e metabolismo glicídico

Os betabloqueadores adrenérgicos podem ocasionar hipoglicemia, principalmente os não cardioselativos (2) em pacientes diabéticos. Isto decorre do fato da metabolização do glicogênio muscular ser mediado por receptores beta e a do hepático por receptores alfa. Assim, com o uso de betabloqueador, os receptores beta se-

riam ocupados, prolongando a ação da insulina, podendo induzir a hipoglicemia^{79,80}. É conhecido que o propranolol (beta não seletivo e sem atividade simpaticomimética intrínseca) - o mais empregado betabloqueador, retarda o retorno dos níveis da glicemia após hipoglicemia induzida pelo uso excessivo da insulina, bem como de mascarar alguns sinais de resposta compensatória da hipoglicemia, dificultando o seu reconhecimento⁸¹. Em contraste, o propanolol tem sido referido por precipitar hiperglicemia e coma hiperosmolar e previne a hipoglicemia recorrente em pacientes com hiperinsulinemia⁸².

Os diabéticos não insulino-dependentes (a maioria) podem utilizar este medicamento sem maiores complicações, porém, em alguns casos, os níveis de glicemia podem apresentar discretas elevações, por interferência do beta-bloqueio na sensibilidade da insulina⁸³.

Betabloqueadores adrenérgicos e metabolismo lipídico

Produzem elevação do colesterol total, das lipoproteínas (VLDL e LDL) e dos triglicerídeos. Inibem a atividade da adenililase nas células gordurosas, reduzindo a hidrólise dos ácidos graxos e dos triglicerídeos^{84,85}. Os betabloqueadores não cardioseletivos provocariam elevação do VLDL por inibirem a estimulação adrenérgica da lipase lipoprotéica. É bem conhecido o fato de que os agonistas β_1 e β_2 aumentam a atividade da lipase. Os bloqueadores com atividade β_1 , e os com atividade simpaticomimética intrínseca são neutros em provocarem estas alterações⁸⁶, porém tanto os cardiovasculares (metropolol) e os não seletivos (propanolol e timolol) têm demonstrado reduzir tanto a mortalidade cardiovascular quanto a frequência de IM⁸⁷.

Betabloqueadores adrenérgicos e distúrbios eletrolíticos

Ao reduzirem a estimulação simpática, diminuem a secreção de aldosterona e a excreção urinária de K^+ , resultando em uma elevação da calemia⁸⁸.

A diminuição da liberação de aldosterona irá ocasionar maior excreção de Na^+ com conseqüente aumento na reabsorção de uratos no túbulo proximal, provocando elevação discreta da uricemia - 10 a 20mmol/l⁸⁸.

Betabloqueadores adrenérgicos - outros efeitos

Diminuem a liberação de renina. Alguns possuem grande solubilidade lipídica, com grande penetração no tecido encefálico, podendo ocasionar efeitos sobre o sistema nervoso central, tais como depressão, distúrbios do sono e pesadelos, além de alteração da memória. Ao bloquearem as catecolaminas circulantes, exercem impor-

tante papel na redução das tensões emocionais e ansiedade⁸⁸.

A seletividade - não seletivos (propranolol, nadolol, timolol, sotalol, pindolol, alprenolol) e seletivos (atenolol, metropolol, acebutolol, celiprolol) - confere maior segurança para o seu emprego em determinados grupos de pacientes. Assim, nos diabéticos e nos vasculopatas periféricos, poderemos empregar bloqueadores β_1 seletivos com maior segurança do que os demais bloqueadores. O mesmo poderemos referir quanto a atividade simpaticomimética intrínseca, que por acarretar redução na resistência vascular periférica (não seletivos: pindolol e alprenolol - seletivos: acebutolol e celiprolol), podem ocasionar menor ação sobre os efeitos inotrópico, podendo ser empregados em pacientes onde estas ações são importantes para a manutenção do equilíbrio clínico⁹⁰.

Betabloqueadores adrenérgicos - efeitos adversos

Por atuarem na musculatura lisa de vasos e brônquios, podem acarretar vasonconstrição arterial periférica e crises de Raynaud, além de broncoespasmo em asmáticos e pulmonares obstrutivos crônicos. Nestes pacientes o uso de bloqueadores seletivos com atividade simpaticomimética intrínseca parecem não ocasionar tais alterações, sendo a opção para o seu emprego nesses pacientes.

Devemos atentar para a ocorrência de bradicardia, insuficiência cardíaca, bloqueios atrioventriculares avançados, como manifestação adversa de seu uso.

A suspensão súbita de seu emprego, em pacientes coronariopatas, poderá ocasionar exacerbação das crises dolorosas e, mesmo até, precipitar o infarto agudo do miocárdio. Havendo necessidade em sua retirada é imperativo que seja gradativa (5-6 dias) com doses decrescentes e sob acompanhamento constante.

Fatores de risco cardiovascular diuréticos/betabloqueadores

Os diuréticos são medicamentos amplamente empregados no tratamento anti-hipertensivo, são eficazes, bem tolerados e de baixo custo. A maioria dos pacientes que os usa relata sensação de bem-estar, não refere alterações do sono, não apresenta, distúrbios do humor, além de manter sua função cognitiva normal⁹¹.

Ensaios clínicos demonstraram que metade a dois terços dos pacientes tratados em monoterapia, com doses terapêuticas usuais, tiveram o controle das cifras pressóricas⁹³⁻⁹⁵.

Em uso crônico, o emprego de doses mais baixas do que as convencionais (12,5 a 25mg de hidroclorotiazida ou equivalentes de outros grupos) demonstrou, de forma convincente, menor alteração no perfil metabólico, per-

mitindo a sua utilização com maior segurança⁹⁶.

São efetivos na prevenção da morbidade cardiovascular, especialmente do acidente vascular encefálico não fatal⁹⁷.

A doença coronariana e a HA freqüentemente coexistem, fazendo com que sempre tentemos a redução e o controle dos níveis pressóricos, visto que com a pós-carga aumentada, observamos elevação das necessidades de oxigênio e agravamento da coronariopatia. Os diuréticos, quando usados neste grupo de pacientes, não revelaram diminuição nas complicações da doença, diferente dos bloqueadores beta-adrenérgicos que mostraram exercer efeitos benéficos nos coronarianos⁹⁸.

Os betabloqueadores reduzem a morbidade e mortalidade cardiovascular⁹⁷, alguns previnem os novos eventos coronarianos (fatais ou não) em portadores de IM prévio⁹⁹, porém não apresentam qualquer vantagem consistente sobre os diuréticos na prevenção primária do IM¹⁰⁰.

As arritmias cardíacas podem ser influenciadas pela terapia anti-hipertensiva. Os eventos cardíacos fatais são mais freqüentes nos pacientes com HVE e com coronariopatia¹⁰¹. Os diuréticos, por poderem diminuir a potassemia, exercem efeito pró-arrítmico, ao passo que os betabloqueadores exibem efeitos antiarrítmicos - particularmente em presença de isquemia miocárdica.

Referências

1. Pickering GW - Hypertension. Definition, natural history and consequences. *Am J Med* 1972; 52: 570-83.
2. Roberts WC - The hypertensive diseases, evidence that systemic hypertension is a greater risk factor for the development of the cardiovascular diseases than previously suspected. *Am J Med* 1975; 59: 523-32.
3. Ministério da Saúde - Coordenação de Doenças Cardiovasculares, Brasil. Controle de hipertensão arterial: urna proposta de integração ensino serviço. CDCV/NUTES, 1ª ed. 1993; 39-41.
4. Weber Jr - Left ventricular hypertrophy: importance. *Am Heart* 1988; 116: 272-9.
5. Savage D - Overall risk of left ventricular hypertrophy secondary to systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 81-121.
6. Drayer J, Gardin J, Brewer D, Weber M - Disparate relationships between bloody pressure and left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1987; 9(suppl I): 1161-4.
7. Kannel WB, Gardin T, Offit D - Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence and mortality in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1969; 71: 89-105.
8. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH et al - The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 639-50.
9. Anversa P, Ricci R, Olivetti G - Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: a review. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1140-9.
10. Samuel JL, Cantard F, Schwartz K, Rappaport L - Biological signal of cardiac hypertrophy. *Eur Heart J* 1990; 11: 1-7.
11. Romhilt DW, Bore KE, Norris RJ et al - A critical appraisal of the electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1969; 40: 185-95.
12. Reichek N, Devereux RB - Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63: 1391-8.
13. Noythaler JN, Singer SL, Kwan OL et al - Accuracy of echocardiography versus electrocardiography in detecting left ventricular hypertrophy: comparison with postmortem mass measurements. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 305-11.
14. Devereux RB, Casale PN, Wallerson DC et al - Cost-effectiveness of echocardiography left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Hypertension* 1987; 9(suppl II): 69-76.
15. Casale PN, Devereux RB, Kligfield P et al - Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 572-80.
16. Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P - Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation* 1987; 75: 565-72.
17. Devereux RB - Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography: anatomic validation, standardization and comparison to other methods. *Hypertension* 1987; 9(suppl I): 1119-26.
18. Kannel WB - Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J Hypertens* 1991; 9(suppl 2): 3-9.
19. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP - Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in The Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
20. Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ, Dunn FG, Frohlich ED - Hypertension and sudden death: increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984; 76: 18-22.
21. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ - Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; 317: 787-92.
22. Levy D, Anderson KM, Plehn J, Savage DD, Christiansen JC, Castelli WP - Echocardiographically determined left ventricular structural and functional correlates of complex or frequent ventricular arrhythmias on one-hour ambulatory electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 1987; 59: 836-40.
23. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Balkus SA, Kannel WB, Castelli WP - Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 560-5.
24. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group - Baseline resting electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1-15.
25. Aronson RS - Characteristics of action potentials of hypertrophied myocardium from rats with renal hypertension. *Circ Res* 1980; 47: 443-54.
26. Cameron JS, Myerburg RJ, Wong SS et al - Electrophysiologic consequences of chronic experimentally induced left ventricular pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 481-7.
27. Kohya T, Kimura S, Myerburg RJ, Bassett AL - Susceptibility of hypertrophied rat hearts to ventricular fibrillation during acute ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1988; 20: 159-68.
28. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RJ, Lizo Y - Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1277-82.
29. Casale PN, Devereux RB, Milner M et al - Value of echocardiographic left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173-8.
30. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP - Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. *Ann Intern Med* 1989; 110: 101-7.
31. Dunn FG, McLenachan J, Isles CG et al - Left ventricular hypertrophy and mortality in hypertension: an analysis of data from the Glasgow blood pressure clinic. *J Hypertens* 1990; 8: 775-82.
32. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH - Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52.
33. Blake J, Devereux RB, Herrold EM et al - Relation of concentric left ventricular hypertrophy and extracardiac target organ damage to supranormal left ventricular performance in established essential hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 62: 246-52.
34. Kobrin J, Frohlich ED, Ventura HO, Messerli FH - Renal involvement follows cardiac enlargement in essential hypertension. *Arch Intern Med* 1986; 146: 272-6.
35. Macmahon S, Collins G, Rautaharju P et al - Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and effects of antihypertensive drug therapy in hypertensive participants in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Cardiol* 1989; 63: 202-10.
36. Pfeffer MA, Pfeffer JM - Reversing cardiac hypertrophy in hypertension. *N Engl J Med* 1990; 332: 1388-90.
37. Frohlich ED, Tarazi RC - Is arterial pressure the sole factor responsible for hypertensive cardiac hypertrophy? *Am J Cardiol* 1979; 44: 959-63.
38. Ruskoaho H - Regression of cardiac hypertrophy with drug treatment in spontaneously hypertensive rats. *Med Biol* 1984; 62: 263-76.
39. Liebson PR, Savage D D - Echocardiography in hypertension: a review. II - Echocardiographic studies of the effects of antihypertensive agents on left ventricular wall mass and function. *Echocardiography* 1987; 4: 215-49.

40. Frohlich ED - Effect of antihypertensive therapy on left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Adv Nephrol* 1990; 19: 87-100.
41. Dahlöf B - Regression of cardiovascular structural changes - a preventive strategy. *Clin Exp Hypertens* 1990; 12: 877-96.
42. Yurenov AP, Dyakonova HG, Norinov ID et al - Management of essential hypertension in patients with different degrees of left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 1992; 5: 1825-95.
43. Franz IW, Ketelhut R, Behn V, Tönnemann U - Long-term studies on regression of left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(suppl 2): 87-93.
44. Dahlföf B, Pennert K, Hansson L - Regression of left ventricular hypertrophy - a meta analysis. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
45. Dahlöf B - Regression of left ventricular hypertrophy. Are there differences between antihypertensives agents? *Cardiology* 1992; 81: 307-15.
46. Weber KT, Janicki JS, Pick R et al - Myocardial fibrosis and pathologic hypertrophy in the rat with renovascular hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1G-7G.
47. Brilla CG, Pick R, Tan LB et al - Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990; 67: 1355-64.
48. Corea L, Bentivoglio M, Verdecchia P - Plasma norepinephrine and left ventricular hypertrophy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1299-1303.
49. Laks MM, Morard F, Swan HJC - Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dogs. *Chest* 1973; 64: 75-8.
50. Fajans SS, Floyd JC, Knopf RF, Rull J, Guntsche EM, Conn JW - Benzothiazine suppression of insulin release from normal and abnormal islet tissue in man. *J Clin Invest* 1966; 45: 481-92.
51. Ames RP, Hill P - Improvement of glucose tolerance and lowering of glycohemoglobin and serum lipid concentration after discontinuation of antihypertensive drug therapy. *Circulation* 1982; 65: 899-904.
52. Ames RP - Negative effects of diuretic drugs on metabolic risk factors for coronary heart disease: possible alternative drug therapies. *Am J Cardiol* 1983; 51: 632-8.
53. Kaplan NM - New approaches to the therapy of mild hypertension. *Am J Cardiol* 1983; 51: 621-7.
54. O'Byrne S, Feely J - Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetics (Part I). *Drugs* 1990; 40: 6-13.
55. Epstein FH - Hyperglycemia. A risk factor in coronary heart disease. *Circulation* 1967; 33: 609-18.
56. Garcia MJ, Manamara PM, Gordon T, Kannel WB - Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen years follow-up study. *Diabetes* 1974; 23: 105-11.
57. Vliestra RE, Frye RL, Kronmal RA et al - Risk factors and angiographic coronary artery disease: a report from the coronary artery surgery study (CASS). *Circulation* 1980; 62: 254-61.
58. Lundback K - Diabetic angiopathy. *Acta Diabetol Lit* 1973; 10: 183-207.
59. Ledet T, Neubaum B, Christiansen NJ, Lundback K - Diabetic cardiopathy. *Diabetologia* 1979; 16: 206-7.
60. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, MitcheD BD, Patterson JK - Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals - does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263: 2893-8.
61. Schoenfield MR, Goldberger E - Hypercholesterolemia induced by thiazides: a pilot study. *Curr Ther Res* 1964; 6: 180-6.
62. Perry HM - Treatment of mild hypertension veterans administration NHLBI study group for cooperative studies on antihypertensive therapy. *Circ Res* 1977; 40(suppl 1): 1180-9.
63. Sever P - 1985 - The year of hypertension trials: interpreting the results. *Trends Pharmacol Sci* 1986; 6: 134-9.
64. Lardiniois CK, Neuman SL - The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1280-6.
65. Morgan DB, Davidson C - Hypokalaemia and diuretics: an analysis of publications. *Br Med J* 1980; 1: 905-8.
66. Dyckner T, Wester PO - Ventricular extrasystoles and intracellular electrolytes before and after correction of the hypokalemia *Acta Med Scand* 1978; 204: 268-82.
67. Dyckner T, Wester PO - Ventricular extrasystoles and intracellular electrolytes before and after potassium and magnesium infusions in patients on diuretic treatment. *Am Heart J* 1979; 97: 12-3.
68. Davis BB, Murdaugh HV - Evaluation of interrelationship between calcium and sodium excretion by canine kidney. *Metabolism* 1970; 19: 439-44.
69. Edwards BR, Baer PG, Sutton RAL, Dirks JH - Micropuncture study of diuretic effects on sodium and calcium reabsorption in the dog nephron. *J Clin Invest* 1973; 52: 2418-27.
70. Stier Jr CT, Ikskonitz HD - Renal calcium metabolism and diuretic. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1986; 26: 101-8.
71. Van Zwieten PA - Development and trends in the drug treatment of essential hypertension. *J Hypertens* 1992; 10(suppl 7): 51-2.
72. Black HR - Choosing initial therapy for hypertension. *Hypertension* 1989; 13(suppl 1): 1-103.
73. Fagundes VGA, Moura RS, Sanjuliani AF, Franciscetti EA - Aspectos atuais e perspectivas do tratamento da hipertensão arterial. *Rev SOCERJ* 1993; 6: 84-104.
74. Laragh JH - Issues, goals and guidelines in selecting first-line drugs therapy for hypertension. *Hypertension* 1989; 13(suppl 1): 103.
75. Franciscetti EA, Fagundes VGA - Alguns aspectos da hipertensão arterial do idoso. *Rev SOCERJ* 1993; 6: 57-64.
76. La Croix A2, Wienpahl J, White LR et al - Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. *N Engl J Med* 1990; 322: 286-9.
77. Kahn AM - Effect of diuretics on the renal handling of urate. *Semin Nephrol* 1988; 8: 305-9.
78. Grimm RH, Leon AS, Hunninghake DB, Lenz K, Hannan P, Blackburn H - Effects of thiazide diuretics on plasma lipids and lipoproteins in mildly hypertension patients. *Ann Intern Med* 1981; 94: 7-11.
79. Kotler MN, Berinda L, Rubenstein AH - Hypoglycemia precipitated by propranolol. *Lancet* 1966; 2: 1389-90.
80. Waal-Manning HJ - Metabolic effects of (adrenoreceptor blockade. In: Simpson FO (ed) - Proceedings Queenstown Symposium. *Drugs II* 1976: 121-6.
81. Wray R, Sutcliffe SBJ - Propranolol - induced hypoglycemia and myocardial infarction. *Br Med J* 1972; 2: 592-4.
82. Podolsky S, Patarina CG - Hyponsmolar non-Ketotic diabetic coma: a complication of propranolol therapy. *Metabolism* 1973; 22: 685-93.
83. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C - Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: A randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *Br Med J* 1984; 298: 1152-60.
84. Bengtsson C, Lennartsson J, Lindquist O et al - On metabolic effects of diuretics and -blockers. *Acta Med Scand* 1982; 212: 57-64.
85. Cutler R - Effects of antihypertensive agents on lipid metabolism. *Am J Cardiol* 1983; 51: 628-31.
86. Van Zwieten PA - Development and trends in the drug treatment of essential hypertension. *J Hypertens* 1992(suppl 7): 1-2.
87. Farmer JA, Gotto AM - Risk factors of coronary artery disease. In: Braunwald E (ed) - *Heart Disease*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 1992: 1125-60.
88. Frishman WH - *Clinical Pharmacology of the Beta-Adrenoreceptor Blocking Drugs*. 1st ed. New York: Appleton Cantury Crofts 1980: 59-71.
89. Henningsen NC, Mattiasson I - Long-term clinical experience with atenolol - a new selective beta-1 blocker with few side effects from the central nervous system. *Acta Med Scand* 1979; 205: 61-72.
90. Kaplan NM - *Clinical Hypertension*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1990: 210-20.
91. Gifford RW - The role of diuretics in the treatment of hypertension. *Am J Med* 1984; 5: 102-6.
92. Freis ED, Parademietriou V - How dangerous are diuretics? *Drugs* 1985; 30: 469-74.
93. Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents - Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. I - Results of short-term titrations with emphasis on racial differences in response. *JAMA* 1982; 248: 1996-2003.
94. V.A. Study Group - II- Results of long term therapy. *JAMA* 1982; 248: 2004-11.
95. VA Study Group - Captopril: evaluation of low doses, twice daily doses and the additions of diuretic for the treatment of mild to moderate hypertension. *Clin Sci* 1982; 63: 3544.
96. Brunner HR, Menard J, Waeber B et al - Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and drug combinations. *J Hypertens* 1990; 8: 3-11.
97. Collins R, Peto R, MacMahon S et al - Blood pressure stroke and coronary heart disease, Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview on randomise drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
98. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G - Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988; 259: 1976-82.
99. Yusuf R, Peto R, Lewin J, Collins R, Sleight P - Beta-blockade during and after myocardial infarction. An overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
100. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens* 1993; 11: 905-18.
101. Levy D, Anderson KM, Christiansen JC, Campanile G, Stolkes J - Antihypertensive drug therapy and arrhythmia risk *Am J Cardiol* 1988; 62: 147-9.