

Regressão Farmacológica das Alterações Estruturais Cardíacas e Vasculares do Hipertenso. Uma Questão que vai Além do Viés Médico Exclusivo

Emílio Antonio Francischetti, Virgínia Genelhu Fagundes, Aloisio Francischetti
Rio de Janeiro, RJ

“Em se abordando o tratamento da hipertensão arterial, torna-se difícil falar em recomendações e esquemas que expressam consenso onde não existe consenso”

J. Ménard, 1994

Os 36 anos de estudos epidemiológicos realizados em Framingham demonstraram claramente que o impacto da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) sobre a ocorrência de eventos cardiovasculares ia muito além de um achado compensador ou acidental na evolução da hipertensão arterial (HA), envelhecimento, ingestão excessiva de álcool, intolerância à glicose, cardiomiopatia e cardiopatia valvar, entre outros¹. É, em verdade, o prenúncio sombrio de complicações cardiovasculares sérias que se manifestam, como isquemia subendocárdica, arritmias ventriculares e morte súbita.

Nos últimos anos, tem-se estudado intensamente estratégias de se prevenir a HVE, particularmente, quando secundária à HA. O controle da hipertensão, pela instituição de medidas farmacológicas e não farmacológicas, coincide com o declínio da HVE na evolução da história natural da doença^{2,3}. Tem-se sugerido que o objetivo do tratamento anti-hipertensivo não seja apenas o de reduzir os níveis pressóricos mas, principalmente, procurar regredir alterações estruturais desenvolvidas por inúmeros fatores tróficos e influências genéticas^{4,5}. Dados preliminares mostram que a terapêutica anti-hipertensiva torna o prognóstico mais favorável por controlar as arritmias, melhorar a complacência e o enchimento ventricular esquerdo e a contratilidade miocárdica⁶. Muitas vezes, tais alterações já estão estruturalmente estabelecidas e o sistema cardiovascular adaptado para manter níveis tensionais mais elevados⁴. Aumento da massa ventricular esquerda (MVE) pode inclusive ser demonstrado pelo ecocardiograma (ECO) em indivíduos jovens, antes mesmo que a pressão arterial (PA) tenha atingido cifras consideradas anormais na vida adulta⁷.

O objetivo deste artigo será o de rever o modo como a terapêutica anti-hipertensiva pode regredir as alterações estruturais e mudar o prognóstico da HA que cursa com

HVE. Deter-nos-emos, particularmente, nos antagonistas de cálcio e inibidores de enzima de conversão, já que diuréticos e bloqueadores beta-adrenérgicos são discutidos em outro artigo deste simpósio.

Regressão de alterações estruturais cardíacas na hipertensão pelo intervenção com fármacos

Estudos experimentais - Os estudos iniciais, realizados em animais geneticamente normotensos, em que a hipertrofia cardíaca instalou-se em resposta aos vários modelos experimentais de hipertensão, tais como ablação da massa renal, administração crônica de tiroxina ou coarctação da aorta, demonstraram, que o peso do ventrículo esquerdo (VE) retornou ao normal, com a reversão da hipertensão⁸. Por outro lado, quando se tentou controlar farmacologicamente modelos de hipertensão 2 rins - 1 clip, com o inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA), enalapril, verificou-se redução efetiva da MVE⁹.

Mais recentemente, Linz e col¹⁰ revelaram que a nifedipina, a di-hidralazina e o ramipril foram igualmente eficazes em reduzir a PA de ratos tornados hipertensos por constricção da aorta abdominal. Contudo, apenas o inibidor da ECA-ramipril produziu regressão da HVE, não somente quando se empregou doses hipotensoras plenas do medicamento, mas, também, quando doses menores, sem efeito sobre a PA, foram utilizadas. Os autores admitiram envolvimento do sistema renina angiotensina (SRA) cardíaco no processo hipertrófico miocárdico, cujo bloqueio pelos inibidores de ECA, acompanhado de menor degradação de bradicina, explicariam tais resultados¹¹⁻¹⁶.

Em animais com hipertensão genética, principalmente o rato espontaneamente hipertenso (REH), que é o modelo que mais se assemelha à hipertensão essencial, o emprego de várias medicações anti-hipertensivas não regride a HVE de modo uniforme, embora as repercussões sobre a PA sejam semelhantes. Assim, a hidralazina não mostrou nenhum efeito atenuador sobre a HVE¹⁷ e o peso do coração inclusive, aumentou com o minoxidil¹⁸. Já, a administração de nifedipina, durante 20 semanas, causou diminuição significativa, não só na MVE como no conteúdo de colágeno de REH¹⁹. Agentes hipotensores que interferem nas funções do sistema ner-

voso central, como a alfa-metildopa e os inibidores da ECA, foram igualmente efetivos tanto em controlar a PA como prevenir a HVE^{17,20}. Vasodilatadores e diuréticos podem não causar ou causam menor regressão da HVE desses animais, a despeito de diminuição igual ou mesmo maior da PA²¹.

Há mais de 10 anos, Ruskoaho²¹ afirmava que o sistema nervoso simpático, fatores hormonais e hemodinâmicos e modificações bioquímicas poderiam interagir na regressão farmacológica da HVE. Esse autor, revendo número grande de trabalhos experimentais, em que se havia empregado 21 anti-hipertensivos diferentes em REH, notou que aqueles que reduziam a massa ventricular, como os inibidores da ECA e os antagonistas de cálcio, normalizavam, também, a contratilidade miocárdica e a resposta inotrópica aos estímulos adrenérgicos, melhorando a reserva coronária e fazendo desaparecer algumas anormalidades bioquímicas. Concluiu dizendo que a regressão da hipertrofia cardíaca não dependia, apenas, do controle da hipertensão sendo, provavelmente, um processo modulado por respostas neurais e hormonais, peculiar ao agente hipotensor utilizado.

Estudos clínicos - Muitos dos ensaios terapêuticos realizados em hipertensos com HVE apresentam casuística insuficiente e se caracterizam por ser estudos abertos, sem grupo controle. Além disso, as metodologias empregadas para se estimar o grau de hipertrofia não tem sido a mesma ao longo dos anos. São diferentes, tanto em relação à sensibilidade (ECG x ECO), quanto em relação à reprodutibilidade (ECO-M mode x ECO bidimensional). Comparações entre princípios terapêuticos são infreqüentes e, muitas vezes, intervenções não farmacológicas, como redução do peso e restrição de sal, que sabidamente diminuem a massa ventricular, não são consideradas. Tudo isso torna a interpretação e análise crítica desses resultados difícil.

O número de estudos clínicos que vem pretendendo avaliar o efeito das várias classes de medicamentos sobre a HVE, secundária à HA, é imenso. Não haveria aqui espaço para discutí-los, a lista seria sempre incompleta, mesmo se considerando os trabalhos mais relevantes. As publicações por nós selecionadas e que serão analisadas, a seguir, são revisões, meta-análise e ensaios, úteis e consistentes para comentários.

Em 1988, Messerli e col²², revendo algumas publicações que utilizaram a regressão da massa ventricular avaliada pelo ECO, revelaram que vários agentes anti-hipertensivos intervinham sobre o parâmetro (tab. I). Bloqueadores beta (acebutolol, atenolol e metoprolol), inibidores da ECA (enalapril, lisinopril e captopril) e anti-adrenérgicos (reserpina e alfa-metildopa) foram as classes de medicamentos que consistentemente reduziram a MVE. Os resultados com os antagonistas de cálcio foram díspares. Em 2 estudos, por exemplo, a nitrendipina e a nifedipina regrediram a HVE, enquanto num tercei-

Tabela I - Efeitos de várias categorias e anti-hipertensivos sobre a massa ventricular esquerda (MVE). Resultados de estudos realizados em hipertensos humanos pelo ecocardiograma

Efeitos sobre a MVE	
Anti- adrenérgico	
Clonidina (n=1)	-
Reserpina (n=1), metildopa (n=1)	+
Diuréticos	
Hidroclorotiazida (n=2)	-
Betabloqueadores	
Atenolol (n=2)	+
Acebutolol (n=1), metoprolol (n=1)	+
Inibidores da ECA	
Enalapril (n=1), lismopril (n=1), captopril (n=1)	+
Antagonistas do cálcio	
Diltiazem (n=1), nitrendipina (n=1)	+
Nifedipina (n=2), verapamil (n=1)	+
Nitrendipina (n=2), nifedipina (n=1)	-
Vasodilatadores	
Prazosim (n=2)	-
Hidralazina (n=2)	-

n- número de estudos; - = nenhum efeito; + = regressão significante. Apud Messerli, 1988²²

ro os mesmos medicamentos não exerceram qualquer efeito favorável sobre a variável.

Dahlof e col²³ investigaram a regressão da HVE, valendo-se de uma meta-análise de 109 estudos publicados até dezembro/90. Avaliou-se: 1) se as 4 classes de anti-hipertensivos mais freqüentemente prescritas diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, antagonistas de cálcio e inibidores da ECA, induziriam graus distintos de regressão de HVE; 2) se a redução da HVE estaria correlacionada à queda da PA; 3) se as diversas classes de anti-hipertensivos afetariam, diferentemente, a espessura da parede e o diâmetro ventricular esquerdo. Os resultados deixaram claro que todos os princípios terapêuticos reduziam a MVE e que essa regressão correlacionava-se significativamente com a queda da PA média. Ficou, também, evidente que os inibidores da ECA proporcionaram o mais efetivo decréscimo na massa e espessura da parede posterior do VE e do septo interventricular durante a diástole sendo, neste particular, mais eficiente que bloqueadores beta e os antagonistas do cálcio. Os diuréticos mostraram efeitos regressivos modestos quando comparados às outras modalidades de tratamento.

Alegou-se que a superioridade dos inibidores da ECA em reduzir mais a MVE, por cada milímetro de mercúrio de queda na PA, se explicaria pela sua intervenção na complacência arterial diminuída, um dos mais importantes fatores de manutenção da HVE e, também, pela regressão da espessura da parede das coronárias, o que melhoraria o fluxo sanguíneo nesse território vascular²⁴.

Tem-se sugerido que a resposta trófica à angiotensina é mediada por receptores do peptídeo em produtos oncogênicos (mas)¹¹ e por agentes que promo-

vem o crescimento celular, tais como o fator de crescimento de cadeia A derivado das plaquetas, fator beta transformador do crescimento e fator de crescimento insulino-simile²⁵. Trabalhos atuais apontam que a síntese dessas substâncias pode ser adequadamente controlada por inibidores da ECA²⁵.

Outra meta-análise, que avaliou 14 intervenções terapêuticas, realizadas na Inglaterra, com o objetivo de verificar as repercussões do tratamento anti-hipertensivo sobre a morbi-mortalidade por acidente cérebro-vascular e doença isquêmica miocárdica, revelou uma redução maior da taxa de risco para eventos coronarianos com os inibidores da ECA do que com os diuréticos, ainda que a eficácia anti-hipertensiva dos hipotensores tivesse sido semelhante²⁷. Assumindo-se que a redução do risco estaria condicionada à reversão da HVE, mais que ao controle da PA, os resultados de ambas meta-análises sugerem um efeito preventivo incomparavelmente maior com os inibidores da ECA do que com os diuréticos.

Os resultados do TOMHS - Em 1993, foram publicados os resultados finais do *The Treatment of Mild Hypertension Study* (TOMHS)²⁸, estudo realizado por vários grupos universitários e do qual participou, também, o *National Institute of Health* (NIH). A intenção do projeto foi comparar 6 intervenções terapêuticas: placebo, clortalidona, acebutolol, doxazosin, amlodipina e enalapril sobre a PA, qualidade de vida, mudanças eletro e ecocardiográficas, níveis de lipídeos sanguíneos e incidência de eventos cardiovasculares. Estudaram-se 902 hipertensos essenciais com pressão arterial diastólica (PAD) <100mmHg. O protocolo durou 4 anos, foi randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Os resultados não mostraram diferenças significativas entre os 5 medicamentos, quanto à redução das cifras tensionais e níveis de lipídeos, embora o número de eventos cardiovasculares fosse significativamente menor no grupo submetido à intervenção farmacológica, que no grupo que recebeu placebo. Contudo, um dado merece atenção: os participantes que receberam o diurético clortalidona foram os que revelaram maior redução na MVE e nas dimensões internas da cavidade esquerda na diástole. Diferenças que foram inclusive significantes quando comparadas ao enalapril.

A possível influência da redução da MVE sobre o risco de doença cardiovascular pode ser estimada por relatórios de sobrevivência^{23,29}. Koren e col³⁰, por exemplo, relataram um coeficiente de regressão para o índice de MVE de 0,013 para eventos cardiovasculares fatais e não fatais. De acordo com esse coeficiente de regressão, a diferença entre os grupos do TOMHS que usaram clortalidona e placebo corresponderia a uma redução de risco de 5%. Vale a pena ressaltar que tais achados opõem-se a publicações anteriores³¹ e aos resultados recentes de meta-análise previamente Comentados^{23,27}.

Regressão das alterações estruturais vasculares. O efeito antiproliferativo e protetor de alguns anti-hipertensivos

As mesmas mudanças estruturais observadas no coração, durante a evolução de modelos experimentais e clínicos de hipertensão são, também, encontradas nas artérias. Essas alterações costumam ser reversíveis em modelos de hipertensão experimental, como os REH e ratos com hipertensão renal^{32,33}, mas a reversibilidade depende, principalmente, da duração da hipertensão³⁴. Contribui para isto o acúmulo de colágeno e elastina da parede vascular que regride menos e mais lentamente que as células musculares lisas hipertrofiadas³⁵.

A redução da PA é condição *sine qua non* para a reversão das alterações estruturais vasculares, mas, cada vez mais se reconhece que outros fatores, independentes da hipertensão, participam do processo de hipertrofia vascular. Isso se reflete na resposta aos vários tipos de tratamento. Em REH, a terapêutica com captopril e dihidralazina, durante 14 semanas, resultou em efeitos distintos sobre a estrutura vascular, o inibidor da ECA prevenindo a hipertrofia, enquanto a hidralazina não intervindo no processo²⁰.

Quando se compararam os efeitos de um antagonista de receptor da ANG II, o losartam, com a hidralazina, sobre a reatividade vascular de REH, Soltis³⁶ relatou que ambos os agentes reduziram a PA a níveis normais, mas apenas o losartam diminuiu o peso do coração e a espessura da média das artérias. Além disso, o losartam teve efeito atenuador sobre a reatividade vascular de anéis de aorta à norepinefrina, serotonina e acetilcolina. A semelhança do que ocorre com a HVE, a ativação reflexa de fatores tróficos, em resposta à redução da PA com alguns hipotensores como a hidralazina, atuaria desfavoravelmente na prevenção e regressão das lesões⁵.

Em hipertensos essenciais, mudanças estruturais vasculares, na vigência do tratamento anti-hipertensivo, são muito mais difíceis e lentas que às observadas no coração.

Dahlöf⁴ fez uma revisão de 12 estudos em que analisou os efeitos de vários agentes anti-hipertensivos sobre a estrutura vascular de leitões distintos (pantorrilha, mãos e antebraço), avaliando, para isso, a resistência mínima (fluxo máximo) por técnica pletismográfica (tab. II). Em verdade, apenas a tríplice terapia com betabloqueador, diurético e vasodilatador, durante 5 anos, ou o tratamento com pindolol, captopril e nitrendipina, por pelo menos 6 meses, demonstraram, convincentemente, ter havido diminuição na resistência vascular mínima do antebraço.

Nos últimos anos tem-se estudado, por métodos não invasivos, o contorno da pressão de pulso, o diâmetro dos vasos e a velocidade da onda de pulso, por instrumentos, como micromanômetros, tonômetros de aplanção e sondas de ultra-sonografia, que permitem análise mais pre-

Tabela II - Efeitos da terapêutica anti-hipertensiva sobre alterações estruturais vasculares (dados obtidos de seres humanos, técnica plestimográfica)

Tipo de terapêutica	Duração (meses)	Redução da PAM (%)	Efeitos sobre resistência mínima
Terapêutica tríplice	6	18	Panturrilha -
Terapêutica tríplice	60	19	Mão +
Atenolol - 25mg	18	21	Panturrilha -
Metoprolol- 180mg	6	14	Panturrilha -
Pindolol-12mg	6	22	Panturrilha -
Captopril	6	16	Antebraço +
Nitrendipina	6	16	Antebraço +

- = sem efeito; + = redução significativa; PAM- pressão arterial média. Apud Dahlöf, 1990⁴

cisa das repercussões das várias classes de antihipertensivos, sobre a complacência e estrutura arterial e dos efeitos regressivos sobre a HVE. Por exemplo, a felodipina diminuiu a velocidade da onda de pulso e aumentou a complacência arterial de hipertensos essenciais, enquanto a hidroclorotiazida não teve nenhuma atuação sobre esses parâmetros³⁷. Por outro lado, a administração, durante 3 meses, de perindopril aumentou a complacência da carótida, ao mesmo tempo em que reduziu a massa ventricular³⁸.

Hipertensão e aterosclerose

HA e aterosclerose estão intimamente vinculadas. Sabe-se, por exemplo, que todo o sistema vascular do organismo é banhado pelo mesmo líquido rico em lipoproteínas. Contudo, a aterosclerose desenvolve-se apenas nos pontos da circulação submetidos a alta pressão. Outro aspecto a ser mencionado, quando se fala sobre alterações estruturais vasculares da HA, é o papel do endotélio nesse contexto. Até recentemente considerado recipiente inerte de sangue, hoje, após 10 anos de pesquisas, reconhece-se que o endotélio é um sistema vasomodulador e modelador³⁹, cuja função principal é inibir a adesão e agressão plaquetária, manter os vasos dilatados e o fluxo sanguíneo ajustado às necessidades. Esta função é alcançada graças ao equilíbrio na síntese de fatores vasoconstritores e vasodilatadores que atuam parácrina e autocrinamente sobre leitos vasculares regionais.

Assim, quando se aborda o problema da regressão das alterações estruturais vasculares pela terapêutica antihipertensiva (tab. III)⁴⁰, há que se ter uma visão integrada e que vincule a hipertensão à aterosclerose mesmo que, aparentemente, a HA não esteja presente por critérios essencialmente numéricos. A preservação da integridade vascular assume uma prioridade maior e, nesse particular, agentes que tenham potencialmente um papel antiproliferativo e ou protetor sobre as artérias podem produzir os benefícios clínicos esperados⁴¹.

Recentemente, dois estudos prospectivos revelaram

Tabela III - Propriedades principais das classes mais importantes de anti-hipertensivos

	Hemodinâmica	Metabólica	Antiproliferativa
Propriedade			
Diuréticos	+	-	0
Betabloqueadores	+	-	0 (?)
Antagonistas de cálcio	+	0	+
Inibidores da ECA	+	0	+
Alfabloqueadores	+	+	+

+ = benéfica; - = adversa; 0 = neutra; ECA- enzima conversão da angiotensina; hemodinâmica- efeitos sobre a pressão arterial, diminuindo sua variabilidade; metabólica- efeitos sobre o metabolismo de lipídeos e hidratos de carbono; antiproliferativa- evidências clínicas e experimentais de inibição da proliferação dos componentes da parede vascular. Apud Weber, 1994⁴⁰

um importante efeito vaso-protetor dos inibidores da ECA em pacientes com disfunção ventricular pós-infarto do miocárdio⁴² e naqueles que exibiam diminuição da contratilidade miocárdica associada à insuficiência cardíaca (IC)⁴³. Ressalte-se que dessas casuísticas não fizeram parte apenas hipertensos. Em ambos protocolos, o SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) e o SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement*), o enalapril e o captopril, respectivamente, melhoraram nitidamente a sobrevivência, reduziram o número de hospitalizações por angina instável e diminuíram a mortalidade. Mais, esses agentes decresceram significativamente a incidência de novos episódios de infarto. Menor demanda de oxigênio pelo miocárdio (por reduzir a pré e pós-carga), atenuação dos efeitos vasoconstritores da ANG II e do sistema nervoso simpático sobre o leito coronariano, possível inibição da oxidação das LDL, prevenção da remodelagem cardíaca e vascular, elevação dos níveis de bradicinina (que sintetiza mais óxido nítrico e tem efeitos antiproliferativos), diminuição da produção do inibidor tecidual de plasminogênio e controle dos níveis de ECA (que emerge como marcador genético independente de risco de acidente coronário agudo)^{11-16,44,45}, foram algumas das justificativas para explicar os efeitos favoráveis dessa estratégia terapêutica.

Da mesma forma que os inibidores da ECA, os antagonistas de cálcio, como a isradipina, exercem também um efeito vaso-protetor e antiaterosclerótico quando testados em modelos experimentais, emergindo nitidamente as repercussões desse medicamento sobre o componente lipídico⁴⁶ e fibrocelular⁴⁷ da placa. A isradipina mostrou ter, também, ação protetora nas modificações estruturais do endotélio da artéria femoral de REH. Esta ação parece ter sido parcialmente mediada pela redução da PA, o que indica provável intervenção direta do medicamento sobre a parede arterial⁴⁸.

Os efeitos anti-ateroscleróticos dos antagonistas de cálcio foram também testados em humanos. No INTACT (*International Nifedipine Trial of Antiatherosclerotic Therapy*)⁴⁹, a nifedipina não foi plenamente efetiva, seja como agente que retardasse a progressão da placa ou pro-

movesse sua regressão, embora se constatasse redução significativa na formação de novas lesões.

É possível que os antagonistas de cálcio, pelo menos os presentemente disponíveis, não sejam tão efetivos em humanos como o são em animais. No MIDAS (*Multicenter Isradipine/Diuretic Atherosclerosis Study*)⁵⁰, comparou-se, durante 36 meses, em população de hipertensos essenciais, a isradipina com um diurético, avaliando-se a evolução das lesões estruturais das carótidas por ultra-sonografia. Não obstante a média da espessura das paredes carotídeas ter sido menor no grupo que usou isradipina, a diferença, quando cotejada com os diuréticos, não foi significativa⁵¹.

Questiona-se, nesses resultados, a possibilidade dos antagonistas de cálcio terem ativado o sistema simpático, o que contrabalançaria, desfavoravelmente, seus efeitos atenuadores sobre a evolução de aterosclerose.

Um novo antagonista de cálcio, do grupo dos benzotiepínicos, com mecanismo duplo de ação-bloqueio dos canais de cálcio e antagonismo aos adrenoreceptores alfa 1, parece ter potente ação anti-aterosclerótica em modelo primata de aterosclerose, a macaca fuscata sob dieta de alto teor em colesterol⁵².

A regressão das alterações cardiovasculares, pela terapia anti-hipertensiva, seria benéfica?

A reversão da HVE não significa, necessariamente, que suas complicações diminuam ou desapareçam. Em verdade, não existe nenhum dado mostrando redução de eventos mórbidos cardiovasculares após a regressão *per se* da HVE. Alguns estudos, porém, apontam benefícios. Experimentalmente, por exemplo, o padrão ventricular de isomiosina é plenamente restabelecido quando se remove o rim isquêmico do rato hipertenso 2 rins - 1 clip⁵³. Os bloqueadores beta-adrenérgicos e inibidores da ECA, testados nesse modelo de hipertensão, revelaram que a normalização do padrão de isomiosina dependeu da redução da PA. Por outro lado, a sensibilidade dos reflexos cardiopulmonares esteve comprometida em hipertensos com HVE. Esses reflexos melhoraram marcadamente com a regressão da HVE pelo uso, durante 12 meses, de atenolol e nifedipina⁵⁴.

Em ratos espontaneamente hipertensos, os inibidores de enzima de conversão exerceram efeitos favoráveis sobre a reserva vascular coronária, atenuando a espessura da média dessas artérias, ao mesmo tempo diminuindo a HVE⁵⁵. Isto pode explicar o decréscimo na prevalência de arritmias, após a regressão do índice de MVE pelo enalapril, em uma população de idosos hipertensos, com mais de 65 anos, portadores de HVE⁵⁶.

Em outro grupo de pacientes, com IC, dos quais 50% eram hipertensos, o enalapril quando comparado a um esquema em que se utilizou, combinadamente, hidralazina e dinitrato de isosorbide, diminuiu tanto a

persistência quanto a emergência de novos episódios de taquicardia ventricular. Houve, também, redução de mortes súbitas⁵⁷.

Modelos experimentais sugerem que os inibidores da ECA diminuiriam a vulnerabilidade do coração aos estímulos que promovem arritmias, tais como o elétrico e o de reperfusão⁵⁸.

Repercussões favoráveis sobre alterações estruturais do leito coronariano foram observadas com a associação de felodipina e metropolol⁵⁹, que se traduziram em redução da atividade ectópica ventricular. Tem-se registrado que os antagonistas de cálcio atenuam o índice de MVE e reduzem significativamente o número de extra-sístoles ventriculares de hipertensos⁶⁰.

Regressão do HVE versus função sistólica e diastólica

Alguns estudos apontam que a regressão da HVE não causa menor desempenho da função ventricular^{61,62}. Um dos problemas, contudo, que tem sido freqüentemente levantado, é o que aconteceria caso, após a regressão da HVE, a PA se elevasse novamente. Foi até admitido que, em tais circunstâncias, a função ventricular esquerda poderia estar comprometida à semelhança do que acontece com a função ventricular de REH após a regressão da HVE⁶³. Extrapolando-se a situação para a prática clínica, se um hipertenso deixasse de tomar sua medicação, correria o risco de desenvolver IC, caso sua pressão se elevasse subitamente? Até recentemente, nenhum estudo confirma ou refuta esta pergunta⁶⁴⁻⁶⁶. Vale a pena, contudo, citar os resultados de Schulman e col⁶⁵ que, avaliando o comportamento morfológico do VE pelo ECO, em hipertensos idosos, verificaram que apenas o grupo que usou verapamil apresentou diminuição significativa da MVE, quando se comparou àquelas que utilizaram atenolol. Os mesmos autores constataram que nenhum dos agentes intervieram sobre a fração de ejeção e volume sistólico. O estudo demonstrou, também, que ambas as funções ventriculares, sistólicas e diastólicas, esta última avaliada por técnicas radioisotópicas, permaneceram preservadas e até melhoraram após a regressão da HVE, mesmo após a suspensão da terapêutica anti-hipertensiva e retorno da PA aos níveis da fase pré-tratamento.

Vários protocolos mostram melhora da função diastólica após regressão da HVE induzida pelos anti-hipertensivos⁶⁷⁻⁶⁹, embora não se tenha estabelecido uma clara relação entre as variáveis: enchimento ventricular e regressão da massa ventricular⁶⁵. Existe, também, disparidades quanto aos agentes testados. Alguns trabalhos apontam efeitos benéficos de bloqueadores betaadrenérgicos sobre o enchimento e relaxamento ventricular⁷⁰, enquanto outros não confirmam tais resultados⁷¹. Essa heterogeneidade de resposta repete-se, também, em relação aos antagonistas de cálcio, particular-

Tabela IV - Comportamento de agentes anti-hipertensivos na hipertensão que cursa com disfunção diastólica

Tratamento agudo	Tratamento crônico (sem HVE)		Tratamento crônico (com HVE)	
			Diminuição da HVE	Manutenção da HVE
Melhora	Verapamil		Nifedipina	Nitrendipina
	Nifedipina Cilazapril	Cilazapril Captopril (NS) Hidralazina Enalapril	Verapamil Cilazapril Captopril	Isradipina
Piora	Bloqueadores alfa 1		Alfa-metildopa Prazasim Metoprolol Nitratos	
	Isosorbide Captopril	Hidroclorotiazida Verapamil		
Não altera	Captopril	Nifedipina Propranolol (?) Hidroclorotiazida Diltiazem	Isradipina Verapamil SR Hidroclorotiazida (14-18 meses)	Nitrendipina (8 semanas) Hidroclorotiazida (8 semanas) Captopril

Números entre parêntesis indicam duração do tratamento; HVE - hipertrofia ventricular esquerda; NS- não significante. Apud Fouad-Tarazi, 1994⁷⁵

mente, quando se avalia a função diastólica com ou sem regressão da massa ventricular^{67,72}.

Em estudos em que se observaram os efeitos do captopril sobre a função diastólica de hipertensos com HVE, o medicamento reduziu a MVE, mas não teve repercussões sobre a função ventricular⁷³. Os resultados desse projeto seriam explicados pela fibrose e excesso de matriz de colágeno que manteriam, assim, o relaxamento miocárdico comprometido⁷⁴.

Em revisão realizada recentemente por Fouad Tarazi⁷⁵, que analisou as repercussões de vários agentes anti-hipertensivos sobre a função diastólica de hipertensos com HVE, ficou demonstrado que as drogas que atenuam a MVE melhoram, a longo prazo, os índices de enchimento ventricular (tab. IV). Nessa lista aparecem principalmente os inibidores de ECA e os antagonistas de cálcio, embora experiências favoráveis tenham sido registradas, também, com outros hipotensores como a alfa-metildopa, metoprolol e prazosin. Outro dado, que merece atenção, foi a melhora rápida da função diastólica de hipertensos, sem regressão concomitante da HVE, como o que foi observado com a isradipina, explicada por possíveis efeitos farmacológicos diretos dessa droga sobre o miocárdio e sobre as alterações hemodinâmicas.

O retorno da função diastólica ao normal, que acompanha a regressão da HVE, poderia ser explicado pela regressão da fibrose intramiocárdica, restabelecimento adequado da perfusão coronária, aumento da captação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático e normalização de respostas cardíacas aos estímulos adrenérgicos^{76,77}.

Comentários e conclusões

O objetivo maior da terapêutica anti-hipertensiva é reduzir a taxa de morbi-mortalidade, associada à evolução da história natural da HA. Isto significa se instituir

uma estratégia com medidas higieno-nutricionais e farmacológicas o mais precocemente possível. Atualmente, pode-se escolher diferentes classes de agentes anti-hipertensivos. Diuréticos e betabloqueadores têm sido intensamente investigados por numerosos ensaios clínicos, alguns bem definidos, quanto aos seus objetivos, casuística, protocolo e metodologia de análise de resultados.

Diuréticos e betabloqueadores são medicamentos efetivos no controle da morbidade e mortalidade cardiovascular, embora a mortalidade coronária não tenha se reduzido na mesma proporção dos acidentes cerebrovasculares e IC. Tem-se atribuído esse fato à interveniência dessa classe de medicamentos sobre o perfil metabólico do hipertenso. O argumento é aparentemente aceitável por aqueles que postulam que o problema da HA vai além de suas cifras, e que a população de hipertensos é heterogênea, quanto aos fenômenos etiopatogênicos que lhes dão origem e quanto às lesões estruturais em órgãos alvo. Por isso, um grupo importante de renomados clínicos, cardiologistas, nefrologistas e pesquisadores de área básica, apoiados pela *American Society of Hypertension*⁷⁸, tem rejeitado, com veemência, os esquemas terapêuticos sugeridos por comissões ou consensos, à semelhança do proposto, em 1993, pelo JNCV⁷⁹. Os membros dessa comissão (JNCV), sob a tutela oficial do NIH, recomendaram diuréticos e betabloqueadores como terapêutica anti-hipertensiva preferida e de primeira linha, respaldados, ao que parece, em resultados de 2 ensaios clínicos realizados em idosos - o SHEP e o STOP^{80,81} e numa meta-análise publicada em 1990, que reviu 14 grandes estudos internacionais sobre terapêutica da HA²⁷.

Não se analisando posturas distintas pelo viés da controvérsia apaixonada e de interesses, parece ser racional afirmar-se que agentes como inibidores da ECA

e antagonistas de cálcio seriam potencialmente melhores que os diuréticos e bloqueadores beta, principalmente pelas suas vantagens metabólicas.

Por outro lado, a regressão da HVE é considerada como pré-requisito fundamental da redução ou normalização prolongada da hipertensão, já que se considera a HVE como indicador de risco, independente e poderoso, de eventos mórbidos clínicos. Insiste-se, neste particular, que a droga ideal seria aquela que reduzisse a PA sem ativar, reflexamente, sistemas neuro-endócrinos (intrinsecamente nocivos para a homeostase circulatória), bloqueando, por outro lado, fatores tróficos. Admite-se que os inibidores de enzima de conversão e alguns antagonistas de cálcio preencheriam tais requisitos, mesmo não existindo ensaios clínicos controlados, prolongados e com grande casuística, apontando benefícios de ambos agentes em populações de hipertensos.

Estudos recentemente publicados começam, porém, a levantar algumas dúvidas sobre postulados quase aforísticos da terapêutica anti-hipertensiva. No TOMHS²⁸, por exemplo, a clortalidona foi mais efetiva na redução da HVE de hipertensos leves que o enalapril e os resultados mostraram que o diurético atuou também favoravelmente (à semelhança de todas as drogas do estudo) sobre o metabolismo dos lípidos e incidência de arritmias ventriculares. O TOMHS, estudo que durou mais de 4 anos, foi desenhado e executado dentro de padrões os mais rigorosos. Um dos pontos distintos do TOMHS, quando se compara seu protocolo com os do HDFP⁸² e do MRFIT⁸³, foi se ter empregado doses menores de clortalidona, não obstante os níveis séricos de potássio mostrarem-se semelhantes nos 3 ensaios.

Em 1994, Desmet e col⁸⁴ não demonstraram, como era esperado, que a reestenose coronária pós-angioplastia transluminal percutânea ocorria, com menor frequência, em pacientes que usaram um inibidor da ECA, o fosinopril, administrado durante 6 meses, após o procedimento vasodilatador. Também, em 1994, Rousseau e col⁸⁵ apontaram, em um subgrupo de portadores de IC classe I e II, secundária à doença coronária, progressão da disfunção ventricular, a despeito do tratamento com enalapril. Esses pacientes tinham um perfil neuro-endócrino peculiar em que se distinguia níveis alterados de endotelina 1, peptídeo atrial natriurético, vasopressina e norepinefrina. Admitiram que isto aconteceria devido às altas concentrações de ANG I (conseqüência da atividade plasmática de renina elevada pela inibição da ECA), que facilitaria a síntese de ANG II por peptidases que não a ECA, possivelmente quimases semelhantes às dos mastócitos, e que estariam fartamente disponíveis em corações humanos⁸⁶.

Diante deste panorama controverso, seria muito importante a continuação de pesquisas com medicamentos que bloqueiam sistemas biológicos específicos para se esclarecer melhor as etapas e detalhes desse problema. As possíveis vantagens do tratamento atual, sobre o trata-

mento tradicional da HA, na prevenção de eventos cardiovasculares e a tradução dessas vantagens sobre a morbi-mortalidade cardiovascular, necessitam de provas definitivas. Neste particular, o *Captopril Prevention Project* (CAPP)⁸⁷, que está sendo realizado na Suécia e na Finlândia, em 10.800 hipertensos com PAD repetidamente >100mmHg, testará, prospectivamente, a intervenção dos diuréticos e captopril sobre parâmetros metabólicos, ecocardiográficos, comportamento da PA durante 24h, aberração genética da ECA e mortalidade cardiovascular. Espera-se uma resposta para daqui a 5 anos.

A extensão da regressão da HVE vai além da ótica exclusivamente do médico. Passa pela questão do custo-efetividade da intervenção terapêutica, que analisa o valor que corresponde à aquisição de vários agentes antihipertensivos e, também, os resultados clínicos, direta ou indiretamente a ela relacionados. Em que pese, por exemplo, ter-se apontado que o custo-efetividade de inibidores da ECA é semelhante aos dos bloqueadores-beta, (admitindo-se que o que se dispense com sua aquisição é compensado pelo menor número de complicações clínicas, internações hospitalares, drogas suplementares e visitas médicas⁸⁸, essa mesma relação, realizada com agentes tradicionais, mostra-se, ainda, menos onerosa (tab. V)⁸⁹.

Há que se ressaltar, também, que o tratamento da HA permanece envolvido por incerteza, não existindo, até agora, nenhuma demonstração definitiva e consistente sobre a superioridade de uma droga sobre a outra, na prevenção da morte súbita e de eventos cardiovasculares. Além disso, em qualquer análise que se faça sobre a relação custo-efetividade da terapêutica anti-hipertensiva e, de suas repercussões sócio-econômicas, a questão da produção de medicamentos é inevitavelmente levantada. E não deixa de ser uma questão delicada, responsável por boa parte das controvérsias atuais. Se formos, por exemplo, rever a história da pesquisa da hipertensão no mundo ocidental, verificaremos que os últimos 30 anos testemunharam um progresso sem precedentes nos conhecimen-

Tabela V - Custo médio anual por classe de agente anti-hipertensivo

	C U S T O S (dólar americano)					Total Colaterais
	Aquisição	c/droga Suplementar	Laboratório	Consulta	Efeitos	
Diuréticos	133	232	117	298	263	1043
Betabloqueadores	334	115	56	187	203	895
Alfa-bloqueadores	401	290	114	227	256	1288
Inibidores da ECA	444	291	95	218	195	1243
Antagonistas do cálcio	540	278	87	214	306	1425

Adaptado de Hilleman, 1994⁸⁹

tos de fisiopatologia e farmacologia da doença. Os benefícios intelectuais desse progresso e os novos conceitos que daí emergiram, para o controle da HA e de suas complicações, possivelmente não seriam alcançados não fosse a pressão da indústria farmacêutica atendendo interesses de sua produtividade e rentabilidade⁹⁰.

Nunca tivemos, como agora, tantos e tão bons medicamentos para o controle da hipertensão. É bastante provável, que a maior parte deles, também, diminua as complicações da doença, faltando saber, se previnem e reduzem a morbi-mortalidade por doença coronária. Esta resposta virá, certamente, na virada do século. Até lá, pela discreta participação que exercemos, como médicos, em decisões do sistema de saúde e na política de pesquisa do país, resta-nos esperar e tentar preservar nosso poder de análise e decisão, sem a intervenção, de um lado, da competitividade pelo imenso mercado que consome agentes hipotensores e, de outro, de “recomendações e esquemas que expressam consenso onde não existe consenso”

Referências

- Kannel WB - Left ventricular hypertrophy as a risk factor the Framingham experience. *J Hypertens* 1991; 9(suppl 2): S3-S9.
- Macmahon SW, Wilcken DE, Macdonald GJ - The effect of weight reduction on left ventricular mass. A randomized controlled trial in young, overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1986; 314: 334-9.
- Dannenberg AL, Kannel WB - Remission of hypertension: the natural history of blood pressure treatment in the Framingham study. *JAMA* 1987; 357: 1477-83.
- Dahlöf B - Regression of cardiovascular structural changes - a preventive strategy. *Clin Exper Hypertens - Theory and Practice* 1990; A 12: 877-96.
- Dahlöf B - Factors involved in the pathogenesis of hypertension cardiovascular hypertrophy - a review. *Drugs* 1988; 35(suppl 5) 6: 26.
- Messerli FH, Ketelhut R - Left ventricular hypertrophy How important a risk factor? *Cardiovasc Risk Factor* 1990; 1: 8-3.
- Culpepper III WS, Sotd PC, Messerli FH et al - Cardiac status in juvenile borderline hypertension. *Ann Intern Med* 1993; 98: 1-7.
- Beznak M, Korechy B, Thomaz G - Regression of cardiac hypertrophies of various origins. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 47: 579-86.
- Kuraja I, Gallo A, Fontan M et al - Regression of cardiac hypertrophy and beta receptors in two-kidney, one clip rats: enalapril vs surgical therapy. *J Hypertens* 1987; 5(suppl 5): S419-S421.
- Linz W, Scholkens BA, Ganten D - Converting enzyme inhibition specifically prevents the development and induces regression of cardiac hypertrophy in rats. *Clin Exper Hypertens - Theory and Practice* 1989; A11: 1325-50.
- Jakson TR, Blair LAC, Marshall J et al - The mass oncogene encodes an angiotensin receptor. *Nature* 1988; 335: 437-40.
- Shelling P, Ganten D, Speck G, Fischer H - Effects of angiotensin I and angiotensin II antagonist saralasin on cell growth and renin in 3 T₃ and SV₃T₃. *Cell Physiol* 1979; 98: 508-14.
- Rosen P, Eckel J, Reinaver H - Influence of bradykinin on glucose uptake and metabolism in isolated cardiac myocytes and isolated perfused rat hearts. *Hoppe - Seyler's Z Physiol Chem* 1983; 364: 431-8.
- Sherf H, Pietsch R, Landsberg G et al - Converting enzyme inhibitor ramipril stimulates prostacyclin synthesis by isolated rat aorta: evidence for a kinin-dependent mechanism. *Klin Wochenschr* 1986; 64: 742-5.
- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S - Nitric oxide release accounts for the biological activity of EDRF. *Nature* 1987; 327: 524-6.
- Vuorinen P, Lustiola K, Metsaketela - The effects of cyclic AMP and cyclic GMP on redox state and energy state in hypoxic rat aorta. *Life Science* 1984; 35: 155-61.
- Sem S, Tarazi RC, Khairallah PA, Bumpus FM - Cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 1974; 35: 775-81.
- Sem S, Tarazi RC, Bumpus FM - Cardiac hypertrophy and antihypertensive therapy. *Cardiovasc Res* 1977; 11: 427-33.
- Motz W, Zabringer J, Strauer BE - Basis and clinical significance of regression of hypertensive hypertrophy. *Basic Res Cardiol* 1986; 81(suppl 1): 171-8.
- Freslon JL, Gindicelli JF - Compared myocardial and vascular effects of captopril and dihydralazine during hypertension development in spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 1983; 80: 533-43.
- Ruskoaho H - Regression of cardiac hypertrophy with drug treatment in spontaneously hypertensive rats. *Med Biol* 1984; 62: 263-76.
- Messerli FH, Oren S, Grossman E - Left ventricular hypertrophy and antihypertensive therapy. *Drugs* 1988; 35(suppl 5): 27-33.
- Dahlog B, Pennert K, Hansson L - Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
- Safar ME, Laurent SL, Bouthier JD et al - Effect of converting enzyme inhibitors on hypertensive large arteries in humans. *J Hypertens* 1986; 4(suppl 5): S285-S289.
- Dzau VJ, Gibbons GH - Endothelium and growth factors in vascular remodeling in hypertension. *Hypertension* 1991; 18(suppl III): III 115-III 121.
- Diez J, Laviades C, Mayor G - Effects of antihypertensive therapy on left ventricular hypertrophy of essential hypertension: a role for insulin-like growth factor I? *J Humam Hypertens* 1993; 7: 479-84.
- Collins R, Peto R, Macmahon S - Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
- Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ et al - Treatment of mild hypertension study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
- Casale PN, Devenux RB, Milnerm et al - Value of echocardiographic measurements of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173-8.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN - Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52.
- Wollan GL, Hall WD, Porter VD et al - Time course of regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive patients. *Am J Med* 1983; 75(suppl 3A): 100-10.
- Lundgren Y, Hallback M, Weiss L, Folkow B - Rate and extent of adaptive cardiovascular changes in rats during experimental renal hypertension. *Acta Physiol Scand* 1974; 91: 103-15.
- Weiss L - Long-term treatment with antihypertensive drugs in spontaneously hypertensive rats. Effect on blood pressure, survival rate and cardiovascular design. *Acta Physiol Scand* 1974; 91: 393-408.
- Lundgren Y, Weiss L - Cardiovascular design after reversal of long standing renal hypertension in rats. *Clin Sci* 1979; 57: 19.
- Wolinsky H - Response of the rat aortic media to hypertension. Morphological and chemical studies. *Circ Res* 1980; 46: 507.
- Soltis EE - Alterations in vascular structure and function after short-term losartan treatment in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266: 642-6.
- Asmar RG, Benetos A, Chouche-Teya Ra K et al - Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse-wave velocity in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 72: 794-8.
- Asmar RG, Pannier B, Santoni JP et al - Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78: 941-50.
- Francischetti EA, Abreu Fagundes VG, Francç MF - Endotélio vascular. Um importante sistema cibernético vaso-modulador e modelador cuja disfunção participa no processo hipertensivo. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64: 53-68.
- Weber MA - Coronary heart disease and hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 146S-153S.
- Powell JS, Clozel JP, Muller RRM et al - Inhibitors of angio-tensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989; 245: 186-8.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye L et al, on behalf of the SAVE investigators - Effects of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
- The SOLVD Investigators - Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
- Francis GS - What are the potential mechanisms whereby ACE inhibitors reduce coronary ischaemic events? Reports from International Symposium, European Society of Cardiology, Nice 1993; pp. 5-6.
- Cambien F - Genetic variations of components of the RAAS play a role in the development of cardiovascular disease. Reports from International Symposium, European Society of Cardiology, Nice 1993; pp. 7-11.
- Habib JB, Bossaller C, Wells S et al - Preservation of endothelium-dependent vascular relaxation in cholesterol-fed rabbit by treatment with the calcium blocker PN 200-110. *Circ Res* 1986; 58: 305-9.
- Handley DA, Van Valen RG, Melden MK, Saunders RN - Suppression of rat ca-

- rotid lesion development by the calcium channel blocker PN 200-110. *Am J Pathol* 1986; 124: 88-93.
48. Ciriaco E, Abbate F, Ferrante F et al - Structural changes in endothelium of the femoral artery of spontaneously hypertensive rats: Sensitivity to isradipine treatment. *J Hypertens* 1993; 11: 515-22.
49. Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflen-Beul W et al - Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *Lancet* 1990; 335: 1109-13.
50. Furberg CD, Byington RP, Gibbons ME, Sowers JR - Calcium antagonists and atherosclerosis. The Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study. *Am J Hypertens* 1993; 6(suppl 3): 245-95.
51. Chobanian AV - Can antihypertensive drugs reduce atherosclerosis and its clinical complications? *Am J Hypertens* 1994; 7: 119S-125S.
52. Miyazaki M, Hosoki K, Okunishi H et al - Antiatherosclerotic and plasma lipid lowering effects of the novel calcium blocker with alfa 1-adrenoceptor antagonistic activity, monatepil, in high cholesterol diet-fed Japanese Macaca fuscata monkeys. *Arzneim Forsch Drug Res* 1994; 44: 288-97
53. Pauletto P, Piccolo D, Scannadico G et al - Left ventricular hypertrophy in hypertension. Changes in isomyosins and creatinine-kinase isoenzymes. *Am J Med* 1988; 84(suppl 3A): 122-4.
54. Grassi G, Giannattasio C, Cleroux J et al - Cardiopulmonary reflex before and after regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertension* 1988; 12: 227-37.
55. Clozel JP, Kuhn K, Hefti F - Effects of chronic ACE-inhibition on cardiac hypertrophy and coronary vascular reserve in spontaneously hypertensive rats with developed hypertension. *J Hypertens* 1989; 7: 267-75.
56. González-Fernandez RA, Altieri PI, Fernández-Martínez JF et al - Prevalence of ventricular arrhythmias after left ventricular mass regression in the elderly. *Cardiol Elderly* 1993; 1: 185-90.
57. Fletcher RD, Cintron GB, Johnson G et al - Enalapril decreases prevalence of ventricular tachycardia in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87(suppl VI): V149-V155.
58. Westlin W, Mullane K - Does captopril attenuate reperfusion-induced myocardial dysfunction by scavenging free radicals? *Circulation* 1988; (suppl I): I30-I139.
59. Friberg P, Nordlander M - Influence of long term antihypertensive therapy on cardiac function, coronary flow and myocardial oxygen consumption in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1986; 4: 165-73.
60. Messerli FH - Effects of calcium channel blockade on cardiac repercussion of long-standing hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12(suppl 6): S44-S47.
61. Dunn FG, Ventura HO, Messerli FH et al - Time course of regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with atenolol. *Circulation* 1987; 76: 254-8.
62. Frolich ED - Cardiac hypertrophy in hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 831-3.
63. Spech MM, Ferrario CM, Tarazi RC - Cardiac pumping ability following reversal of hypertrophy and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1980; 2: 78-82.
64. Schmieder RE, Messerli FH, Sturgil D et al - Cardiac performance after reduction of myocardial hypertrophy. *Am J Med* 1989; 87: 22-7.
65. Schulman SP, Weiss DEL, Becker LC et al - The effects of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients. *N Engl J Med* 1990; 322: 1350-6.
66. Muiesan ML, Agabiti-Rosei E, Romanelli G et al - Improved left ventricular systolic and diastolic function after regression of cardiac hypertrophy, treatment withdrawal, and redevelopment of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(suppl 2): S179-S181.
67. Smith VE, White WB, Meeran MK et al - Improved left ventricular filling accompanies reduced left ventricular mass during therapy of essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1449-54.
68. White WB, Shulman P, Karimeddini MK, Smith VE - Regression of left ventricular mass is accompanied by improvement in rapid left ventricular filling following antihypertensive therapy with metoprolol. *Am Heart J* 1989; 117: 147-50.
69. Habib G, Zoghbi WA, Alexander JK et al - Improved in right and left ventricular diastolic function with regression of hypertensive cardiac hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 161A.
70. Fouad FM, Slominski MJ, Tarazi RC, Gallagher JH - Alterations in left ventricular filling with beta-adrenergic blockade. *Am J Cardiol* 1983; 51: 161-4.
71. Dihnzumba SB, Dipette D, Joyner CR et al - Left ventricular function in mild hypertension after adrenergic blockade. *Hypertension* 1988; 11(suppl I): I98-I1102.
72. Zusman RM, Christensen DM, Federman EB et al - Nifedipine, but not propranolol, improves left ventricular systolic and diastolic function in patients with hypertension. *Am J Cardiol* 1989; 64: 51F-61E
73. Shahi M, Thom S, Poulter N et al - Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic function. *Lancet* 1990; 336: 458-61.
74. O'Brien LJ, Mocre CM - Connective tissue degradation and distensibility characteristic of the non-living heart. *Experientia* 1966; 22: 845-53.
75. Fouad-Tarazi FM - Left ventricular diastolic dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 551-60.
76. Esper RJ, Burrieza DH, Cacharron JL et al - Left ventricular mass regression and diastolic function improvement in mild and moderate hypertensive patients treated with lisinopril. *Cardiology* 1993; 83: 76-81.
77. Bignoth M, Gandio G, Gorini G et al - Effects of sustained-released isradipine on left ventricular anatomy and function in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1301-4.
78. Tobian L, Brunner HR, Cohn et al - Modern strategies to prevent coronary sequelae and stroke in hypertensive patient differ from the JNC V Consensus Guidelines. *Am J Hypertens* 1994; 7: 859-72.
79. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint National Comminee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-V). *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-83.
80. Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons with Isolated Systolic Hypertension: Final Results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
81. Dahlof B, Lundholm L, Hansson L et al - Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients With Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 304: 405-12.
82. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five years findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. Prevention and detection of left ventricular hypertrophy and antihypertensive drug therapy. *Hypertension* 1985; 7: 105-12.
83. Macmahon S, Collins G, Rautaharju P et al - Eletrocardiographic left ventricular hypertrophy and effects of antihypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 1989; 63: 202-10.
84. Desmet W, Wrolix M, Scheeder I et al - Angiotensin-converting enzyme inhibition with fosinopril sodium in the prevention of reestenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 89: 385-92.
85. Rousseau MF, Konstam MA, Benedict CR et al - Progression of left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease, sustained neurohumoral activation and effects of ibopamine during long-ter therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1994; 73: 448-93.
86. Jenne DE, Tschopp J - Angiotensin II-faming heart chymase is a mass cell specific enzyme. *Biochem J* 1991; 276: 567-8.
87. Hansson L - The Captopril Prevention Project (CAPPP): Description and Status. *Am J Hypertens* 1994; 7: 825-35.
88. Eagle KA, Blank DJ, Aguiar E, Firth LM - Economic impact of regression of left ventricular hypertrophy by antihypertensive drugs. *J Hum Hypertens* 1993; 7: 341-5.
89. Hilleman DE, Mohiuddin SM, Lucas D Jr et al - Cost-minimization analysis of initial antihypertensive therapy in patients with mild-to-moderate essential diastolic hypertension. *Circulation* 1992; 88(Part 2): 263.
90. Ménard J - Oil and water? Economical advantage and biomedical progress do not mix well in a Government Guidelines Committee. *Am J Hypertens* 1994; 7: 885-7.