

ALGUNS ASPECTOS DA ANGINA DE PEITO CRÓNICA NO DOENTE COM HIPERTENSÃO ARTERIAL

J. D. ALVES DA SILVA

Serviço de Cardiologia. Hospital Militar Principal. Lisboa

RESUMO

Refere-se a elevada prevalência da hipertensão arterial e a sua relação com a cardiopatia isquémica, não só por aumentar o risco coronário mas também pela existência de factores comuns, genéticos e psico-sociais, predisponentes ou facilitadores do desenvolvimento de ambas as patologias, bem como pela evolução paralela e interligada das suas alterações vasculares e cardíacas. Salienta-se a importância da avaliação da carga total de risco do doente coronário e do seu controlo global na prevenção secundária da cardiopatia isquémica e menciona-se alguns aspectos da terapêutica da angina de peito no hipertenso.

SUMMARY

Cronic Angina Pectoris in the Hypertensive Patients

Reference is made to the close relationship between high prevalent arterial hypertension and coronary heart disease, including the vascular risk factor as well as the common genetic and psychosocial factors that influence the development and parallel evolution of vascular and heart diseases. The importance of assessing of the total burden of coronary heart disease risk and its general management is emphasized and some aspects of the treatment of *angina pectoris* in hypertensive patients are mentioned.

ASSOCIAÇÃO ENTRE ANGINA DE PEITO E HIPERTENSÃO ARTERIAL

É conhecida a elevada prevalência de hipertensão arterial, situada, conforme os critérios utilizados, entre 15 e 25% da população adulta^{1,2}, o que também corresponde ao observado no nosso país³. A American Heart Association⁴ estimou em 70 milhões o número de americanos hipertensos e em três milhões os casos de angina de peito, desconhecendo-se no entanto a prevalência exacta da coexistência das duas patologias. Num rastreio efectuado em Portugal em 1975⁵, incidindo sobre quase 30000 doentes dos 40 aos 65 anos, que em regime ambulatorio procuraram consultas de Clínica Geral, a proporção de indivíduos com pressão diastólica igual ou superior a 95 mmHg era cerca de 27%. Mas enquanto entre os casos sem história de *angor* havia 24% de hipertensos, nos doentes com angina de peito a proporção de hipertensos era muito superior (47%), diferença que era altamente significativa sob o ponto de vista estatístico.

A associação entre cardiopatia isquémica e hipertensão arterial é justificada pela existência de factores predisponentes ou facilitadores do desenvolvimento de ambas as patologias, como factores genéticos e psico-sociais, e também pela sua influência recíproca. A doença hipertensiva é um importante factor de risco vascular e lesões ateroscleróticas podem provocar hipertensão. A elevação dos valores tensionais predispõe para situações de *angor* pelo desenvolvimento das placas de ateroma nos grandes vasos coronários, alterações na microcirculação coronária e aumento do consumo de oxigénio do miocárdio por diversos mecanismos, particularmente o aumento do stress parietal do ventrículo esquerdo e as consequências do desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda.

O doente com angina de peito crónica, estável, pode ter uma mortalidade de apenas 1,1% ao ano⁶, mas o seu prognóstico é consideravelmente agravado em caso de hipertensão arterial não controlada, factor importante de

risco vascular coronário e cerebral, e cujos picos tensionais podem ser precipitantes de cardiopatia isquêmica aguda por fractura de placas instáveis. A hipertensão e a cardiopatia isquêmica são ainda as principais causas de insuficiência cardíaca, cuja mortalidade não tem diminuído mas apenas avançado no grupo etário. O risco de insuficiência cardíaca praticamente duplica por cada década de idade, triplica nos hipertensos e quadruplica nos doentes com cardiopatia isquêmica⁷.

FACTORES PREDISPOANTES COMUNS

A importância dos factores genéticos na cardiopatia isquêmica é demonstrada pela existência de agregação familiar, especialmente forte nos casos com início em idade precoce e com vários familiares afectados⁸. Assim, um indivíduo do sexo masculino com idade entre 20 e 39 anos, tem um risco de doença coronária aumentado três vezes se tiver um familiar em primeiro grau afectado. Mas se forem dois esses familiares e afectados antes dos 55 anos, o seu risco coronário é aumentado 13 vezes. Em vários subgrupos de famílias com cardiopatia isquêmica foram identificados genes específicos, na sua maioria relacionados com o metabolismo e transporte lipídico.

Também na hipertensão arterial é conhecida a importância da hereditariedade, que por estudos de correlações familiares é avaliada entre 20 e 40%⁸. Nos eritrocitos ou nos leucócitos de 90% dos hipertensos têm sido encontradas alterações num dos sistemas de transporte de sódio envolvido na regulação da pressão arterial e para os quais os factores genéticos são determinantes, embora não exclusivos, como a diminuição do co-transporte Na^+/K^+ ou da Na^+ , K^+ - ATPase ou o aumento do contra-transporte Na^+/Li^+ .

A hipertensão essencial e a dislipidemia podem mesmo ser manifestações de um síndrome familiar comum, como na denominada hipertensão dislipidêmica familiar⁹, que engloba a existência em dois ou mais familiares de hipertensão essencial iniciada antes dos 60 anos e alterações concordantes do perfil lipídico, e que poderá abranger cerca de 12% dos hipertensos.

Mais frequente é o problema da insulino-resistência, que deve atingir perto de 60% dos hipertensos essenciais¹⁰, e se associa também a diversas alterações metabólicas como a diabetes não-insulinodependente, obesidade, dislipidémias e aterosclerose, o que foi descrito pela equívoca expressão de Síndrome X¹¹. A relação da insulino-resistência com a hipertensão essencial poderá ser devida à consequente hiperinsulinemia¹², com retenção de sódio, hiperactividade simpática, alterações de transporte iónico e hipertrofia celular nas pequenas artérias.

Mas se a diminuição da sensibilidade à insulina está associada a um aumento da espessura da íntima média das carótidas, como índice de aterosclerose, pelo menos nos indivíduos brancos¹³, e às alterações metabólicas referidas, isso parece ser devido à insulino-resistência em si e não à hiperinsulinemia¹⁴.

Os factores genéticos não são, obviamente, os únicos em causa, e uma dieta hipocalórica melhora a sensibili-

dade à insulina nos obesos. Mas existem ligações profundas genéticas entre a hipertensão essencial e a doença coronária, desde a sua origem pré-clínica ao processo de envelhecimento, das limitações do endotélio regenerado à apoptose dos miócitos.

ALTERAÇÕES VASCULARES

A disfunção endotelial é um dos sinais mais precoces de alteração vascular na hipertensão arterial e na doença aterosclerótica. O equilíbrio dinâmico entre factores dependentes do endotélio, vasodilatadores (NO, EDRF, monóxido de azoto ou óxido nítrico; EDHF ou Factor hiperpolarizante derivado do endotélio; prostaciclina) e vasoconstritores (endotelina, angiotensina II, prostanoídes vasoconstritores), encontra-se alterado em diversos modelos de hipertensão experimental, com aumento dos factores de contracção na hipertensão espontânea genética e diminuição de factores de relaxamento na hipertensão induzida pelo sal¹⁵. Em animais normotensos, a inibição da síntese de monóxido de azoto provoca elevações importantes da pressão arterial¹⁶, o que sugere que a disfunção endotelial contribui para o aumento da resistência vascular periférica no hipertenso. Também na hipertensão humana foi descrita uma diminuição da resposta vasodilatadora à acetilcolina¹⁷. É no entanto difícil valorizar o significado fisiológico desta resposta¹⁸, pois é improvável que a acetilcolina libertada pelos nervos colinérgicos da adventícia das grandes artérias possa atingir o endotélio e as colinesterases circulantes impedem qualquer efeito sistémico¹⁹. Mas a diminuição generalizada da resposta à acetilcolina no hipertenso e a verificação de que também está diminuída a vasodilatação dependente do endotélio com um estímulo mais fisiológico como a trombina²⁰ são argumentos para a existência de uma disfunção da produção ou da sensibilidade ao monóxido de azoto na hipertensão arterial.

Na hipercolesterolemia também se verifica uma diminuição da resposta vasodilatadora dependente do endotélio, tanto em adultos como em crianças²¹. Em indivíduos com factores de risco para doença coronária foi mesmo descrito que a resposta vascular coronária à acetilcolina era vasodilatadora quando a colesterolemia era normal e vasoconstritora se o valor de colesterol plasmático era superior a 200mg/dL²². Em animais de experiência foi, no entanto, verificado que, pelo menos nas fases iniciais da hipercolesterolemia, não há diminuição da produção de monóxido de azoto mas um aumento da sua destruição devido a uma maior produção de radical superóxido²³. O radical peroxinitrito resultante dessa reacção pode provocar lesão da membrana da célula endotelial e participar na oxidação das LDL, contribuindo para o desenvolvimento aterosclerótico¹⁹.

No processo normal de envelhecimento, a duração das células endoteliais é de cerca de 30 anos, sendo então substituídas por endotélio regenerado, o qual tem uma menor capacidade de produzir monóxido de azoto em resposta a alguns dos estímulos fisiológicos, particularmente à agregação das plaquetas²⁰. Este processo é provavelmente acelerado pela acção dos vários factores

de risco, como referido acima para a hipertensão arterial e a hipercolesterolemia. A disfunção endotelial implica não só uma menor capacidade de resposta vasodilatadora, mas também uma vasoconstrição aumentada ou paradoxal, maior infiltração de monocitos e outras células inflamatórias na parede arterial e desequilíbrio pró-trombogénico e antifibrinolítico^{23,24}. Pode, assim, a disfunção endotelial ser encarada como um marcador de um estado pró-aterogénico e a sua melhoria como um objectivo da terapêutica da angina de peito e da hipertensão arterial.

A persistência dos mecanismos que iniciam as alterações ateroscleróticas e a formação das estrias gordas leva à sua progressão para a placa fibrosa. Os possíveis quadros isquémicos resultantes, no que se refere à lesão vascular, dependem da localização, tipo e gravidade da estenose coronária, vasoconstrição, estabilidade da placa e suas complicações (fissura ou rotura, formação de trombo e resultado do equilíbrio dinâmico entre trombogénese e fibrinólise).

Na angina de peito clássica, em situações de aumento de consumo de oxigénio o seu fornecimento é insuficiente devido às estenoses das placas de ateroma, algumas vezes com um componente de vasoconstrição. O processo não é substancialmente diferente se a isquémia não se acompanhar da sintomatologia dolorosa. A presença de hipertensão arterial diminui ainda a reserva coronária por hipertrofia da camada média das artérias coronárias, incluída na remodelação arterial inerente à doença hipertensiva. O desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda acompanha-se de alterações no compartimento vascular cardíaco que mais agravam a isquémia miocárdica, como o crescimento insuficiente da circulação coronária em relação ao aumento da massa dos miócitos, a fibrose perivascular e o aumento da resistência coronária por maior pressão extravascular.

Na angina com coronariografia normal, designação preferível à mais confusa de outro Síndrome X²⁵, a isquémia pode ser provocada pela prova de esforço clássica ou com cintigrafia de perfusão com Tálío, mas não foi encontrada correlação entre a extensão do defeito, a positividade da prova de esforço e o tempo de exercício²⁶. Trata-se de um síndrome provavelmente heterogéneo, com possível aumento da sensibilidade à dor e do estímulo adrenérgico, mas em cuja patogenia devem ser importantes alterações vasomotoras microvasculares coronárias por disfunção endotelial²⁷. Cerca de um terço destes casos tem hipertensão arterial sem hipertrofia ventricular esquerda²⁸, e os que têm hipertrofia são geralmente considerados como tendo cardiopatia hipertensiva. Assim a hipertensão arterial e a doença coronária crónica confundem-se também nalguns quadros clínicos.

A elevação dos valores tensionais pode ainda ser um factor precipitante de oclusão coronária. Se bem que as placas mais estenosantes tenham uma maior probabilidade de evoluir para a oclusão²⁹, esta ocorre mais frequentemente em estenoses menos importantes³⁰, por serem em maior número³¹ ou mais vulneráveis³². Em placas com núcleo rico em conteúdo lipídico extracelular e cápsula fibrosa fina, a acção de forças mecânicas e hemodinâmicas, particularmente o aumento da dp/dt

máxima ventricular e da tensão parietal da artéria, podem provocar a sua fractura^{23,33}. Na hipertensão arterial, já em si factor predisponente de coronariopatia, os picos tensionais podem ser um factor precipitante de cardiopatia isquémica aguda.

ALTERAÇÕES CARDIACAS

A repercussão cardíaca da hipertensão arterial tende a agravar a cardiopatia isquémica por aumento do consumo miocárdico de oxigénio, sobretudo devido a um maior stress sistólico da parede do ventrículo esquerdo. A correcção deste stress pelo desenvolvimento de hipertrofia ventricular agrava a vulnerabilidade à isquémia, por aumento do consumo de oxigénio da maior massa muscular e por diminuição da reserva coronária pelos motivos já referidos.

Mais precocemente, antes da hipertrofia ventricular esquerda, são observáveis nos hipertensos alterações funcionais diastólicas. Ainda com registos poligráficos já era possível detectar um alongamento precoce e progressivo do relaxamento isovolumétrico em hipertensos ligeiros sem repercussão sistémica³⁴, e com Eco-Doppler foram descritas alterações diastólicas mesmo em crianças com hipertensão ligeira e com Ecocardiografia modo M aparentemente normal³⁵. Em doentes com cardiopatia isquémica, as alterações iniciais de maior duração do relaxamento isovolumétrico e menor velocidade de enchimento protodiastólico com inversão da relação E/A verificam-se a nível segmentar, dependendo da existência da correspondente alteração na análise do fluxo transmitral do número de segmentos com disfunção diastólica³⁶. Também nos primeiros segundos de isquémia miocárdica aguda durante angioplastia é possível observar que o relaxamento e o enchimento ventricular esquerdo são mais sensíveis a essa isquémia do que a função sistólica³⁷.

A sequência fisiológica do relaxamento do miocárdio é inversa da verificada no músculo estriado, em que o realongamento precede a diminuição da força³⁸, o que permite um regime de pressões intraventriculares especialmente baixas em quase toda a diástole. As alterações do relaxamento isovolumétrico e do enchimento diastólico comprometem as vantagens fisiológicas dessa inversão e repercutem-se de imediato no retorno venoso e na circulação coronária.

Com a evolução da doença hipertensiva e o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda, os índices de função diastólica agravam-se, verificando-se mesmo uma correlação positiva entre a duração do relaxamento isovolumétrico e o índice de massa ventricular esquerda³⁹, e também um aumento da compliance ventricular que, entre outros factores, pode originar uma pseudo-normalização da relação E/A no padrão de enchimento ventricular no Eco-Doppler.

A hipertrofia ventricular esquerda na hipertensão arterial é uma remodelação dependente de factores hemodinâmicos, humorais e genéticos, e constitui por si só um poderoso factor de morbidade e mortalidade vascular. O aumento do stress telessistólico ventricular é um estímulo importante para a hipertrofia dos miócitos, com

adição de miofibrilhas em paralelo, resultando habitualmente normalização do stress parietal e dos índices de função sistólica, mesmo em casos tão graves como hipertensos em fase acelerada³⁹. Mas a massa ventricular aumenta também à custa do compartimento não-miocítico, com hiperplasia de fibroblastos, acumulação de colagénio, hipertrofia das células musculares da parede das coronárias e infiltração de linfócitos e monocitos⁴⁰⁻⁴². Esta fibrose não depende dos valores tensionais mas do desequilíbrio hormonal da doença hipertensiva, em especial da angiotensina II e da aldosterona, sendo portanto de tipo reactivo⁴¹. A angiotensina II promove a mitose dos fibroblastos, e ambas as hormonas estimulam a síntese de colagénio, com a resultante fibrose intersticial e perivascular. A angiotensina II tem ainda efeito tóxico sobre os miócitos⁴³, provocando a necrose destes e a consequente fibrose reparadora. A acumulação de colagénio, além da redução da compliance ventricular, leva à deterioração da função sistólica por mecanismos vários, como o aumento relativo do colagénio tipo I, desalinamento das suas fibras, encastramento de miócitos no seu interstício e alterações da actividade eléctrica com prejuízo do sincronismo da contracção^{44,45}.

Assim, enquanto na fase inicial da hipertensão os miócitos cardíacos têm uma melhor performance⁴⁶, a evolução leva a uma hipertrofia ventricular de características patológicas, com acentuada diminuição da reserva coronária, compromisso isquémico subendocárdico, facilitação de arritmias e deterioração da função ventricular diastólica e, posteriormente, também sistólica. Por outro lado, a própria cardiopatia isquémica pode contribuir para a hipertrofia ventricular por activação regional da síntese proteica⁴⁷, e ultrapassou a hipertensão arterial como o mais importante factor de insuficiência cardíaca⁷. Aparentemente um melhor controlo da pressão arterial tem diminuído o número de casos devidos a sobrecarga crónica de pressão, mas a maior eficácia do tratamento da cardiopatia isquémica tem permitido uma maior longevidade e a sobrevivência de casos mais graves, com o aumento da frequência de situações de insuficiência cardíaca por perda de património dos miócitos.

PERSPECTIVA TERAPÊUTICA

Os objectivos fundamentais da terapêutica da angina de peito no hipertenso são a melhoria do prognóstico de mortalidade e morbidade vascular, e o alívio sintomático com a correspondente melhoria da qualidade de vida. A quase totalidade destes doentes inclui na sua medicação nitratos como antianginosos eficazes, betabloqueantes e/ou antagonistas do cálcio como antianginosos e antihipertensivos, e antiagregantes plaquetários (pequenas doses de ácido acetilsalicílico, se não houver contraindicação)^{48,49}.

Ainda que a maioria das mortes por doença coronária atinja os indivíduos de baixo risco, por serem muito mais numerosos, e que a morte súbita seja mesmo a primeira e única manifestação de 1/6 dos casos de cardiopatia isquémica aguda⁵⁰, o que justifica medidas gerais de prevenção primária, a maior probabilidade de uma evolução

potencialmente letal do doente em concreto com cardiopatia isquémica estabelecida ou outra patologia vascular aterosclerótica leva a integrá-lo num grupo prioritário de prevenção secundária⁴⁸. Para avaliação da sua carga total de risco vascular e escalonamento terapêutico é recomendado⁴⁸ o conhecimento das características pessoais do doente, como a idade, sexo e antecedentes pessoais e familiares de doença vascular; do estilo de vida, particularmente hábitos dietéticos, tabágicos e de actividade física; e de factores de risco como dislipidémia, diabetes, obesidade, factores trombogénicos e hipertensão arterial. A modificação do estilo de vida e a redução da carga total de risco podem retardar a evolução da cardiopatia isquémica, sendo mais eficazes que a redução isolada dos valores tensionais.

Uma prova de esforço é habitualmente indispensável para estratificação do risco nos doentes com angina de peito crónica, e em caso de impossibilidade de execução ou dificuldade de interpretação pode recorrer-se a outras provas de sobrecarga, com ou sem esforço. Os casos com prognóstico de risco elevado devem efectuar coronari-oventriculografia.

No hipertenso com angina, a terapêutica antihipertensiva é fundamental, devendo a redução dos valores tensionais ser progressiva, mas sem que esteja demonstrado um aumento do risco vascular abaixo de um limiar tensional^{51,52}. A grande maioria dos fármacos antihipertensivos é eficaz a reduzir os valores tensionais e a provocar a regressão da hipertrofia ventricular esquerda, mas apenas os diuréticos e os betabloqueantes demonstraram reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovascular⁵³, sendo por isso recomendados como fármacos de primeira linha⁵². Esta indicação é contestada por quem atribui a melhoria do prognóstico à redução dos valores tensionais e não aos fármacos em si, sendo valorizada a individualização da terapêutica^{51,54}. Em qualquer dos casos os betabloqueantes são os fármacos de eleição nos hipertensos com angina de peito, pois, além de actuarem como antianginosos, demonstraram a sua eficácia na prevenção secundária do enfarte do miocárdio (betabloqueantes cardioselectivos ou não, mas sem actividade agonista parcial)^{52,55,56}. Os antagonistas do cálcio, de qualquer dos grupos, são também fármacos antianginosos e antihipertensivos, com especial interesse nas contraindicações dos betabloqueantes, ou na sua intolerância. A ausência de demonstração de efeito benéfico na morbidade e mortalidade cardiovascular pode resultar apenas de não terem sido feitos ensaios apropriados com esse objectivo. Como qualquer outro fármaco, os antagonistas do cálcio devem ser utilizados judiciosamente na hipertensão arterial e na angina de peito, devendo ter efeitos deletérios no contexto do enfarte do miocárdio, angina instável ou insuficiência cardíaca. As Dihidropiridinas de curta duração de acção e administradas em doses elevadas parecem aumentar o risco de enfarte do miocárdio⁵⁷ e a mortalidade por cardiopatia isquémica^{58,59}. No seu conjunto, os antagonistas do cálcio são fármacos seguros⁶⁰, mas devem ser utilizados apenas nas indicações aprovadas, com preferência pelos que têm duração de acção prolongada, evitando reduções

abruptas dos valores tensionais e ponderando a possibilidade de agravamento da insuficiência cardíaca⁶¹. Os diuréticos têm sido recomendados como antihipertensivos de primeira linha⁵², pela sua eficácia na prevenção vascular cardíaca e cerebral, da insuficiência cardíaca e da mortalidade^{62,63} e segurança demonstrada desde que utilizados em doses baixas⁶⁴. Os IECA são eficazes e bem tolerados como antihipertensivos, mas não foi ainda provada a conseqüente redução na morbidade e mortalidade cardiovascular, ao contrário do que sucede na sua utilização após enfarte do miocárdio com fracção de ejeção diminuída e na insuficiência cardíaca em geral^{65,66}. Têm merecido interesse na cardioproteção e cardioreparação⁴⁵, na disfunção do endotélio regenerado²⁰ e na angina com coronariografia normal⁶⁷.

A terapêutica antihipertensiva deve ser incluída num programa mais vasto de prevenção cardiovascular, como já referido, o qual constitui, juntamente com a medicação antianginosa, a base do tratamento dos doentes com cardiopatia isquémica crónica. A revascularização, médica ou cirúrgica, é uma terapêutica sequencial, e não alternativa, cuja oportunidade deve ser ponderada individualmente. De um modo geral, os casos com maior risco de mortalidade são os que beneficiam mais da revascularização cirúrgica⁶⁸. Nos casos com risco mais baixo, se fôr insatisfatório o resultado da terapêutica médica, a oportunidade e a técnica de revascularização constituem opções dependentes de factores anatómicos, treino técnico do cardiologista e opinião esclarecida do doente^{69,70}.

BIBLIOGRAFIA

- ZANCHETTI A, CHALMERS J, ARAKAWA K et al: 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: Memorandum from a WHO/ISH meeting. *ISH Hypertension News* 1993;6:3-16.
- GIFFORD JR RW, ALDERMAN MH, CHOBANIAN AV et al: The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNCV). *Arch Intern Med* 1993;153:154-183.
- PEREIRA MIGUEL JM: Epidemiologia da hipertensão arterial em Portugal. In: Braz Nogueira J, Nogueira da Costa J, eds. *Hipertensão arterial: Clínica, diagnóstico e terapêutica*, Lisboa; Permanyer Portugal, 1993; 13-21.
- American Heart Association. *Heart and stroke facts - 1991*. Dallas, Texas; American Heart Association, 1991:1-6.
- NOGUEIRA DA COSTA J, LEAL DA COSTA F (Relatores): Rastreo de Hipertensão arterial. Inquérito com a colaboração de clínicos gerais. In: Nogueira da Costa JF, Ranchhod R, eds. *Hipertensão arterial e prevenção de doenças cardiovasculares*, Lisboa; Merck Sharp & Dohme, 1976;13-38.
- DARGIE HJ, FORD I, FOX KM et al: Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects on ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 1996;17:104-12.
- KANNEL WB, BELANGER AJ: Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991;121:951-7.
- JORDE LB, CAREY JC, WHITE RL: *Medical Genetics*. St Louis, Missouri; Mosby-Year Book, Inc., 1995:201.
- WILLIAMS RR, HUNT SC, HOPKINS PN et al: Familial dyslipidemic hypertension. Evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 12% of patients with essential hypertension. *JAMA* 1988;259:3579-3586.
- POLLARE T, LITHELL H, BERNE C: Insuline resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990;39:167-174.
- REAVEN GM: Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- DEFRONZO RA, FERRANNINI E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
- HOWARD G, O'LEARY DH, ZACCARO D et al: for the IRAS investigators. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1809-1817.
- WINGARD DL, FERRARA A, BARRET-CONNOR EL: Is insulin really a heart disease risk factor?. *Diabetes Care* 1995;18:1299-1304.
- LUSCHER TF, VANHOUTE PM: Mechanisms of altered endothelium-dependent responses in hypertensive blood vessels. In Vanhoute PM ed. *Relaxing and contracting factors*. Clifton, NJ, Humana Press, 1988;495-509.
- REES DD, PALMER RMJ, MONCADA S: The role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989;86:3375-3378.
- CALVER A, COLLIER J, MONCADA S et al: Effect of local intraarterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens* 1992;10:1025-1031.
- VANHOUTTE PM, BOULANGER CM, MOMBOULI JV: Endothelium-derived relaxing factors and converting enzyme inhibition. *Am J Cardiol* 1995;76:3E-12E.
- HARRISON DG: Endothelial control of vasomotion and nitric oxide production. A potential target for risk factor management. *Cardiology Clinics* 1996;14:1-15.
- VANHOUTTE PM: Endothelium vasculaire et tonus vasomoteur. *Rev Port Cardiol* 1996;15(Supl II):27-38.
- VITA JA, TREASURE CB, NABEL EG et al: Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990;81:491-497.
- OHARA Y, PETERSON TE, HARRISON DG: Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993;91:2546-2551.
- SHAH PK: Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization. *Cardiology Clinics* 1996;14:17-29.
- O'BRIEN KD, ALLEN MD, MCDONALD TO et al: Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques: Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1993;92:945-951.
- KAPLAN MN: Syndromes X: Two too many. *J Am Coll Cardiol* 1992;69:1643-1644.
- TWEDDEL AC, MARTIN W, HUTTON I: Thallium scans in syndrome X. *Br Heart J* 1992;68:48-50.
- MOTZ W, VOGT M, RABENAY O et al: Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991;68:996-1003.
- CANNON RO III, CAMICI PG, EPSTEIN SE: Pathophysiological dilemma of Syndrome X. *Circulation* 1991;85:883-892.
- ALDERMAN EL, CORLEY SD, FISHER LD et al: Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary heart disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1141-1154.
- GIROUD D, LI JM, URBAN P et al: Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992;69:729-732.
- BUJA LM, WILLERSON JT: Role of inflammation in coronary plaque disruption (Edit). *Circulation* 1994;89:503-505.
- MORENO PR, FALK E, PALACIOS IF, et al: Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-778.
- FRISHMAN WH, CHANG CM: Beta-adrenergic blockade in the prevention of myocardial infarction: a new theory. *J Hypertension* 1991;9(Supl7):S31-S34.
- ALVES DA SILVA JD, LAUREANO SANTOS A, SOARES DA COSTA JTS et al: Intervalos diastólicos na hipertensão arterial. Estudo comparativo em hipertensos de diferente gravidade clínica. *Arq Bras Cardiol* 1981;36:235-239.
- SNIDER AR, GIDDINGS SS, ROCCHINO AP et al: Doppler evaluation of left ventricular diastolic filling in children with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1985;56:921-926.
- GARCIA-FERNANDEZ MA, AZEVEDO J, PUERTA P et al: Quantitative analysis of segmental myocardial left ventricular wall diastolic dysfunction by pulsed Doppler tissue imaging. A new insight into diastolic performance. *Europ Heart J* 1995;16:541.
- STEWART JT, GORBIC M, SIGWART U: Função auricular esquerda e função diastólica do ventrículo esquerdo durante a isquémia aguda do miocárdio. *Br Heart J* 1993;2:147-152.

38. CHEMLA D, PÉRY N, COIRAULT C et al: Aspects mécano-energéticas du cycle contraction-relaxation. In Swynghedaun B, Bounhoure JP, Eds. *Approche biologique de l'insuffisance cardiaque*, Paris; Éditions Pradel, 1994; 31-70.
39. BRAZ NOGUEIRA JM: Hipertensão arterial - análise da evolução da cardiopatia hipertensiva e das repercussões nos outros órgãos-alvo. Dissertação de Doutoramento, Lisboa, 1990.
40. WEBER KT, BRILLA CG, CLEALAND JGF et al: Cardioreparation and the concept of modulating cardiovascular structure and function. *Blood Press* 1993;2:6-21.
41. WEBER KT, BRILLA CG, JANICKI JS: Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res* 1993;27:341-348.
42. SCHWARTZKOPFF B, VOGT M, KNAUER S et al: Medial hypertrophy of intramural coronary arteries in patients with reduced coronary reserve in hypertensive heart disease. *Circulation* 1991;84(Supl 2):479.
43. TAN LB, JALIL JE, PICK R et al: Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991;69:1185-1195.
44. WEBER KT, JANICKI JS, SHROFF SG et al: Collagen compartment remodelling in pressure overloaded left ventricle. *J Appl Cardiol* 1988;3:37-46.
45. TAN L-B, HALL AS: *Cardiovascular reparation and protection. A clinical reference*. Beckenham, Kent; Publishing Initiatives Books, 1994:70.
46. BROOKSBY P, LEVI AJ, JONES JV: Contractile properties of ventricular myocytes isolated from spontaneously hypertensive rat. *J Hypertension* 1992;10:521-527.
47. BUJA LM, MUNTZ KH, LIPSCOMB K et al: Cardiac hypertrophy in chronic ischaemic heart disease. In Tarazi RC, Dunbar JB, Eds. *Perspectives in cardiology research*. 1983;8:287-294.
48. PYORALA K, DE BACKER G, GRAHAM I et al: on behalf of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300-1331.
49. HIRSH J, DALEN JE, FUSTER V et al: Aspirin and other plateletactive drugs: The relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1995;108(Suppl):247S-257S.
50. KANNEL WB: Falácias clínicas banidas pela investigação epidemiológica. *Circulação* 1996;16:137-152.
51. ZANCHETTI A, CHALMERS J, ARAKAWA K et al: 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: Memorandum from a WHO/ISH Meeting. *ISH Hypertension News* 1993;Special edition June:3-16.
52. GIFFORD RW, ALDERMAN M, CHOBANIAN AV et al: Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (V JNC). *Cardiologia Actual* 1993;3(21):753-790.
53. ALDERMAN MII: Which antihypertensive drugs first - and why! *JAMA* 1992;307:976-980.
54. FROHLICH ED: Abordagem actual de tratamento da hipertensão arterial. *Monocárdio* 1996;4:7-56.
55. YUSUF S, WITTES J, PROBSFIELD J: Evaluating effects of treatment in subgroups of patients within a clinical trial: the case of non-Q wave myocardial infarction and beta blockers. *Am J Cardiol* 1990;66:220-222.
56. HAMPTON JR: Choosing the right beta-blocker. A guide to selection. *Drugs* 1994;48:549-568.
57. PSATY BM, HECKBERT SR, KOEPESELL TD et al: The risk of myocardial infarction associated with hypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;274:620-625.
58. FURBERG CD, PSATY BM, MEYER JV: Nifedipine: dose related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-1331.
59. FURBERG CD, PAHOR M, PSATY BM: The unnecessary controversy. *Eur Heart J* 1996;17:1142-1147.
60. MARWICK C: FDA give calcium channel blockers bill of health but warns of short-acting Nifedipine hazards. *JAMA* 1996;275:423.
61. POOLE-WILSON PA: The calcium antagonist controversy; implications beyond drug prescription (Hotline Editorial). *Eur Heart J* 1996;17:1131-1133.
62. SHEP Cooperative Research Group. 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;265:3255-3264.
63. Medical Research Council Work Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405-412.
64. SISCOVICK DS, RAGHUNATHAN TE, PSATY BM et al: Diuretic therapy for hypertension and the risk of coronary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994;330:1852-1857.
65. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992;327:685-691.
66. PFEFFER MA, BRAUNWALD E, MOYÉ L et al: Effects of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
67. IRIARTE MM, CASO R, MURGA N et al: Microvascular angina in systemic hypertension: diagnosis and treatment with enalapril. *Am J Cardiol* 1995;76:31D-34D.
68. YUSUF S, ZUCKER D, PEDUZZI P et al: Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-570.
69. WHITE HD: Angioplasty versus bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1174-1175.
70. RIHAL CS, YUSUF S: Coronariopatia crónica: fármacos, angioplastia ou cirurgia? *BMJ* 1996;5:272-273.