

# Hipertensão arterial e doença coronária

J. Braz Nogueira\*

## Resumo

*Faz-se a análise das interrelações entre hipertensão arterial (HTA) e doença coronária pondo-se em evidência a importância da coexistência de outros factores de risco para aterosclerose e as explicações para o reduzido benefício obtido com a terapêutica anti-hipertensiva relativamente à doença coronária.*

*Refere-se o papel da disfunção endotelial induzida pelos vários factores de risco nas alterações funcionais e estruturais das artérias coronárias.*

*Aborda-se a fisiopatologia coronária na cardiopatia hipertensiva e focam-se os diversos mecanismos responsáveis pela isquemia, habitualmente subendocárdica, no coração hipertrofiado do hipertenso.*

*Chama-se a atenção para a importância que poderá ter a prevenção ou regressão da HVE e a diminuição da fibrose intersticial com a terapêutica anti-hipertensiva na melhoria da reserva coronária e prevenção da insuficiência cardíaca. Referem-se, por fim, as medidas terapêuticas que poderão quebrar o elo entre HTA e doença coronária.*

**Palavra-chave:** hipertensão arterial, doença coronária, aterosclerose, endotélio, hipertrofia ventricular esquerda, reserva coronária.

## Abstract

*The relation between arterial hypertension and coronary artery disease is analysed. The importance of other concurrent risk factors of atherosclerosis and the less remarkable effi-*

*cacy of antihypertensive treatment in what concerns coronary artery disease are both emphasised.*

*Endothelial dysfunction related to several risk factors is mentioned as a key factor to functional and structural alterations of coronary arteries. Coronary pathophysiology in hypertensive heart disease is further discussed and several mechanisms responsible for ischemia, mainly subendocardial, in left ventricular hypertrophy, are described. Special emphasis is given to the potential importance of prevention and regression of left ventricular hypertrophy and interstitial fibrosis in improving coronary reserve and ventricular function.*

*Finally, the therapeutic measures available to potentially break the causal link between arterial hypertension and coronary artery disease are refereed.*

**Key words:** hypertension, coronary artery disease, atherosclerosis, endothelium, left ventricular hypertrophy, coronary reserve.

É íntima a relação entre hipertensão arterial e aterosclerose<sup>1,2</sup>, estando bem definida a importância primordial da elevação tensional, no desenvolvimento e/ou agravamento da aterosclerose<sup>3,4</sup>. Assim, experiências em animais de laboratório demonstraram que a aterogénese induzida por hiperlipidémia poderia ser acelerada pela elevação tensional<sup>5,6</sup> e que a subida tensional ao levar a um aumento da tensão na parede arterial favoreceria a passagem de albumina e lípidos para a parede das artérias<sup>7</sup>. Mais recentemente foi evidenciada a existência de disfunção endotelial na hipertensão arterial (HTA) que parece desempenhar um papel crucial na fisiopatologia das alterações estruturais vasculares da hipertrofia e da aterosclerose<sup>8,9,10</sup>.

Já em 1928, Bell e Clawson<sup>11</sup> e poucos anos depois Murphy<sup>12</sup>, em estudos necrópsicos, tinham chamado a atenção para a relação entre HTA e doença coronária aterosclerótica. Também Lober<sup>13</sup> em 1953 em estudo sobre a patogénese da "esclerose coronária" referia, igualmente em estudo de autópsias, que o grau de aterosclerose coronária encontrado

\* Professor Auxiliar da F.M.L.; Chefe de Serviço de Medicina Interna do H.S.M.

num grupo de hipertensos de 40-49 anos era tão grave como o encontrado em normotensos com idade superior a 60 anos.

Contudo, foi especialmente desde o estudo de Framingham<sup>14</sup> e do Pooling Project<sup>15</sup> que ficou demonstrado que as lesões ateroscleróticas cardiovasculares ocorriam com uma frequência 2 a 3 vezes maior nos hipertensos que em normotensos do mesmo grupo etário.

No caso específico da doença das coronárias qualquer das suas manifestações são mais frequentes nos hipertensos e o risco de aparecimento está relacionado com a gravidade da hipertensão.

Contudo, embora os benefícios do tratamento de HTA tenham sido bem evidenciados no que diz respeito a redução da mortalidade por doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca e insuficiência renal, já relativamente à doença coronária os benefícios observados ficaram aquém das previsões<sup>16,17</sup>. Há inclusivamente estudos que não mostraram qualquer benefício. Há múltiplas explicações para este facto das quais destaco <sup>16,21</sup>:

1 - Inadequado controlo de pressão arterial pois, tem-se verificado que na maioria dos estudos, embora se consiga um controlo dos valores tensionais com a terapêutica, eles são ainda superiores aos da população normotensa.

2 - Curva em J ou U da relação entre pressão arterial diastólica e mortalidade coronária.

3 - Coexistência de lesões ateroscleróticas muito antigas cuja melhoria necessitaria de períodos de controlo tensional muito mais prolongados.

4 - Coexistência de outros factores de risco para doença coronária que não foram devidamente tratados ou prevenidos.

5 - Possibilidade de não existir, na realidade, uma relação causal entre hipertensão e aterosclerose (o que é contrariado, por exemplo, pela inexistência de aterosclerose nas artérias coronárias com origem na artéria pulmonar ou pelo facto de só existir aterosclerose na circulação pulmonar quando na presença de hipertensão pulmonar).

6 - Não interferência da terapêutica na pressão diferencial (como tem sido sugerido por Safar e col.)<sup>16</sup>.

7 - Efeitos adversos dos agentes terapêuticos que contrariam o benefício da diminuição da pressão arterial (alterações do perfil lipídico, electrolíticas, do metabolismo dos glúcidos e das purinas; não regressão da hipertrofia ventricular esquerda-HVE).

Chamo em especial a atenção para o facto de a relação entre HTA e doença coronária ser complexa já que, embora a HTA constitua sem dúvida um factor de risco para doença coronária, há outros factores de risco que muitas vezes coexistem com a elevação tensional interagindo e influenciando de modo intrincado o desenvolvimento, manutenção ou progressão da doença aterosclerótica.

É na realidade frequente a coexistência num hipertenso de outros factores de risco coronário, o que levaria, por efeito aditivo, a um risco mais elevado<sup>17</sup>. Alguns estudos demonstraram, por outro lado, a existência duma relação significativa entre valores tensionais e níveis de colesterol<sup>18</sup>, especialmente em determinados grupos (homens com idade entre 20 e 29 anos) o que levanta a hipótese duma possível influência desta associação no mecanismo responsável pelo aumento do risco coronário com a elevação tensional.

Também recentemente foi demonstrado em animais de laboratório que o aumento do colesterol induzido por uma determinada dieta se acompanhava de alterações arteriais estruturais e funcionais que poderiam contribuir para a maior elevação tensional induzida por uma infusão de catecolaminas<sup>19</sup>.

Outro aspecto deste problema muito importante e discutido é o da curva em J.

Cruickshank<sup>20</sup> verificou, ao analisar vários ensaios, que ocorria um aumento da mortalidade coronária quando os valores tensionais diastólicos desciam para além de 85-95 mmHg. Também os investigadores do estudo de Framingham recentemente verificaram a existência duma curva em U quando relacionaram doença coronária e pressão arterial diastólica em doentes com enfarte do miocárdio prévio<sup>21</sup>.

Contrariando estes achados Mac Mahon<sup>22</sup> em meta-análise de grandes ensaios terapêuticos verificou que existia uma diminuição progressiva cardiovascular com a diminuição da pressão arterial diastólica, sendo esta relação contínua e linear sem se identificar nenhum valor para o qual o risco estabilizasse ou se agravasse com a diminuição da pressão arterial.

Nos últimos anos foi posto em evidência o papel primordial do endotélio na patogénese da aterosclerose<sup>22,24</sup>. Tanto na HTA<sup>10,23,25</sup> como na dislipidémia<sup>26,27</sup> foram demonstradas alterações quer dos "mecanismos" de constrição e/ou de "relaxamento" arterial dependentes do endotélio, passando os primeiros a predominar sobre os segundos, quer da

produção de determinadas substâncias vasoactivas e factores de crescimento pelas plaquetas e pelas células endoteliais e/ou musculares lisas, que levariam a alterações estruturais onde se incluem, obviamente, as das artérias coronárias.

Assim demonstrou-se que a HTA tem importantes efeitos sobre a íntima arterial levando a lesão ou disfunção endotelial<sup>10,24,25</sup> (embora as alterações endoteliais possam ser causa e não efeito da HTA) como, por exemplo, aumento da sua permeabilidade, maior adesão de plaquetas, alterações dos factores responsáveis pela contracção/relaxamento vascular como já foi referido, proliferação das células musculares que migraram da média para a íntima, adesão de leucócitos e acumulação subendotelial de monócitos/macrófagos<sup>28</sup> o que, na presença de hiperlipidémia, contribuirá para a formação da placa de aterosclerose. O aumento da tensão na parede das artérias que a hipertensão origina leva, por outro lado, a uma estimulação do crescimento das células musculares da média para o que contribuirão vários factores de crescimento, havendo também uma síntese aumentada de fibras do colagénio, alterações estas que originarão o aumento de espessura da média.

Recentemente demonstrou-se que normotensos com familiares hipertensos já apresentavam alterações de função do endotélio<sup>29</sup> o que parece apoiar o papel deste na futura elevação tensional.

Por outro lado foi também há pouco tempo publicado um trabalho<sup>30</sup> que demonstrava que nos hipertensos, independentemente de apresentarem valores elevados ou normais de colesterol, era maior a susceptibilidade das LDL à oxidação. As LDL oxidadas, como se sabe, desempenham papel de primordial importância no desenvolvimento e aceleração da aterosclerose<sup>31</sup>, contribuindo para a disfunção endotelial (diminuição da produção de NO, e maior produção de endotelina) e para o recrutamento de monócitos (pelas suas propriedades quimiotácticas) e estimulando a proliferação das células musculares lisas da íntima.

Também as alterações metabólicas existentes na HTA têm sido estudadas, tendo surgido a hipótese de considerar o hiperinsulinismo ou a resistência à insulina o elo de ligação entre HTA, obesidade, dislipidémia e diabetes tipo II, por exemplo, referindo-se o seu possível papel na patogénese da aterosclerose em geral ou da doença coronária em particular<sup>32,33</sup>.

A compreensão da genética e da patofisiologia que relacionam as alterações metabólicas com a HTA essencial poderá ter importância, por exemplo, na definição de determinados sub-grupos de doentes relativamente a risco e abordagem terapêutica.

Um dos problemas mais delicados na interpretação dos dados epidemiológicos atrás referidos, é o de distinguir os acidentes relacionados com aterosclerose das artérias coronárias epicárdicas dos relacionados com a hipertrofia ventricular esquerda que poderá coexistir e se sabe constituir risco independente.

Na realidade há hipertensos com angor típico e/ou alterações electrocardiográficas de isquémia em repouso ou após esforço, que apresentam coronariografias sem alterações significativas. Para um melhor entendimento desta situação é vantajoso ter presente a fisiologia coronária do coração hipertrofiado.

No homem os trabalhos mais importantes são os de Strauer et al.<sup>34,35</sup>, que verificaram que o fluxo coronário nos hipertensos em repouso, contrariamente ao descrito nos animais de laboratório, aumentava cerca de 18% em relação aos controlos. As resistências coronárias, por seu lado, estavam também acrescidas em cerca de 38%. A pressão de perfusão tinha um aumento de 56%. Havia uma elevação ligeira, não significativa, da diferença arteriovenosa e um aumento do consumo de oxigénio cifrado em 21%.

Habitualmente, quando há um acréscimo do consumo de O<sub>2</sub>, há uma redução das resistências coronárias e um aumento do fluxo coronário, de modo a responder às necessidades energéticas acrescidas do ventrículo esquerdo. A cardiopatia hipertensiva seria, pois, um caso particular e único, já que a elevação do fluxo necessário ao maior consumo de O<sub>2</sub> pelo miocárdio hipertrofiado se fazia contra resistências coronárias aumentadas<sup>35</sup>.

Na cardiopatia hipertensiva existia uma diminuição da reserva coronária para 72% do normal se não houvesse doença coronária e para 42% do normal se concomitantemente existisse doença coronária. Estes autores<sup>34,35</sup> verificaram ainda que a diminuição da reserva coronária não se correlacionava com o grau de hipertrofia mas que diminuía à medida que o "stress" sistólico aumentava (correlação negativa altamente significativa).

Embora haja trabalhos em que não se verificaram alterações estruturais coronárias e que apontem

como causas para explicar a diminuição da reserva coronária o aumento do componente extravascular da resistência coronária durante a diástole<sup>36</sup> e/ou o aumento funcional do tono vascular estando descritas, como já foi referido, alterações na produção de substâncias vasoactivas pelo endotélio vascular (diminuição da produção de NO, do factor de hiperpolarização ou de prostaciclina e/ou aumento da produção de endotelina ou de prostaglandinas vasoconstritoras)<sup>24,37-39</sup> que seriam as responsáveis por esta última modificação, a maioria dos autores<sup>34,35,40,41</sup> aponta como causas, por um lado, o facto de os vasos coronários não acompanharem o crescimento das fibras musculares cardíacas e, por outro, as alterações estruturais das pequenas artérias e arteríolas coronárias que se apresentam espessadas e com diminuição do lume. É evidente que para estas alterações estruturais contribuirá, igualmente a disfunção endotelial e a consequente maior produção de factores mitogénicos<sup>23-25,28</sup>.

Haveria, assim, uma diminuição da capacidade reguladora coronária e a isquémia miocárdica nos hipertensos com coronariografias normais, estaria, pois, relacionada com uma microangiopatia coronária e com o aumento de consumo de O<sub>2</sub>.

Strauer<sup>35</sup> constatou que apesar do aumento de consumo de O<sub>2</sub> poder ser explicado pelo aumento absoluto da massa ventricular esquerda, se verificavam grandes variações neste consumo, o que apontaria para um outro componente como responsável por esse acréscimo. Esse outro componente seria o "stress" sistólico: à medida que o ventrículo esquerdo se dilatava, a relação massa/volume diminuía e o stress aumentava, subindo também o consumo de O<sub>2</sub>. Assim se explicava que corações hipertrofiados e com contractilidade mantida ou aumentada tivessem menor consumo de O<sub>2</sub> que corações com contractilidade diminuída: nos primeiros o "stress" seria menor que nos segundos.

Portanto, o aumento do "stress" sistólico levaria, por um lado, a uma maior diminuição da reserva coronária e, por outro lado, a um aumento do consumo de oxigénio.

Além disso, a relação capilar-fibra mantém-se em 1:1 no coração hipertrofiado, o que aumentará a distância média para a difusão de O<sub>2</sub><sup>40,42</sup>.

A redução da reserva coronária está, assim, relacionada com numerosos factores, o mais importan-

te dos quais, de acordo com os trabalhos de Strauer<sup>43</sup>, é a hipertrofia da média das pequenas artérias e arteríolas que apresenta um paralelismo com a diminuição da reserva coronária. Este autor em estudo de biópsias miocárdicas mostrou que havia um aumento de cerca de 60% de espessura da média e da sua relação com o raio<sup>43</sup>. Embora existisse esta relação entre as alterações estruturais das pequenas artérias coronárias e a diminuição da reserva coronária, verificou-se, contudo, que, na presença de hipertrofia ventricular esquerda, a reserva coronária não era normal mesmo quando não se evidenciavam alterações vasculares nas biópsias o que poderia ser secundário à já citada disfunção endotelial.

A região que mais se ressentia da diminuição da reserva coronária é a subendocárdica dado que, mesmo no coração normal, existe uma diminuição da capacidade de auto-regulação coronária nesta zona. Quando a hipertensão se acompanha de hipertrofia ventricular esquerda existe então uma pronunciada alteração no limite inferior da curva de auto-regulação coronária (desvio para cima e para a direita)<sup>44</sup>.

As alterações hemorreológicas descritas na hipertensão arterial, contribuindo quer para a própria hipertrofia cardíaca, quer para o aumento da viscosidade sanguínea, são outros dos factores que poderão também influenciar directa ou indirectamente alterações da reserva coronária nos hipertensos<sup>45</sup>.

O problema da relação hipertrofia ventricular esquerda e isquémia do miocárdio complica-se um pouco mais pelo facto da própria doença das coronárias poder levar, só por si, à hipertrofia. Seja pelo aumento do "stress" da parede, diminuição da complacência e aumento do consumo de O<sub>2</sub> secundários à dilatação regional ou global do ventrículo esquerdo, seja pela alteração do metabolismo das fibras miocárdicas ou factores neuro-humorais secundários a episódios de isquémia recorrente, haveria activação da síntese proteica em zonas de miocárdio viável e com fluxo sanguíneo adequado e, em consequência, hipertrofia ventricular esquerda<sup>46</sup>.

Também a relação existente entre HVE e disritmias ventriculares é complexa<sup>47</sup> e estará dependente, pelo menos parcialmente, da diminuição da reserva coronária como demonstraram alguns autores ao verificarem que o número de extrasístoles e a complexidade da arritmia eram progressivamente maiores com o decréscimo da reserva coronária<sup>48</sup>.

Em trabalho recentemente publicado<sup>49</sup> foi demonstrada a importância do aumento da fibrose intersticial presente na HVE, na diminuição da reserva coronária, já que esta só se normalizaria quando se induzisse não só diminuição da espessura da parede das artérias mas também diminuição da fibrose perivasculare.

É importante lembrar que a regressão da hipertrofia ventricular esquerda e da hipertrofia da média das pequenas artérias e arteríolas coronárias poderá contribuir para a prevenção da insuficiência cardíaca congestiva, dado que a falência cardíaca secundária à hipertensão arterial poderá estar em parte relacionada com isquemia miocárdica recorrente induzida ou favorecida por esta alteração da microcirculação, de que são exemplos os frequentes episódios de isquemia silenciosa demonstrados por alguns autores<sup>50</sup> e que levará a perda de elementos contrácteis e aumento da fibrose intersticial.

Depois de revista a complexidade das interrelações entre hipertensão arterial e doença coronária e as múltiplas dúvidas ainda existentes podemos refe-

rir as estratégias que, segundo Dunn e Pringle<sup>51</sup> e Raplan<sup>52</sup> deverão ser implementadas para quebrar o elo entre HTA e doença coronária:

- Prevenção da hipertensão arterial e da HVE
- Monitorização mais frequente da pressão arterial, particularmente nas primeiras horas da manhã
- Definição precisa da influência da HTA e das várias terapêuticas na aterosclerose
- Optimização do tratamento da HTA
  - a) identificação precoce
  - b) definição dos níveis óptimos de pressão arterial a atingir
  - c) escolha terapêutica adequada
- Regressão da HVE e preservação da função do ventrículo esquerdo.
- Tratamento conjunto de todos os factores de risco coronário presentes.

Chama-se, por fim, a atenção para a importância que poderá vir a ter a terapêutica anti-hipertensiva que consiga normalizar a disfunção endotelial que parece desempenhar um papel crucial nas alterações vasculares da hipertensão <sup>10,24,26</sup>.

## Bibliografia

1. Dzau VJ "Atherosclerosis and hypertension: Mechanisms and interrelationships". J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15 (suppl.5): S59-S64
2. Bondy G, Glukhova M, Hansson GK, Postnov M., Reidy MA, Schwartz SM. "Hypertension and atherosclerosis. Cause and effect, or two effects with one unknown cause?". Circulation 1991; 84 (Suppl.VI): VI-2-VI-16
3. Chobanian AV. "The influence of hypertension and other hemodynamic factors in atherogenesis". Prog Cardiovasc Dis 1983; 26: 177-196
4. Ross R "The pathogenesis of atherosclerosis - an update". N Eng J Med 1986; 314: 488-500
5. Hollander W, Maddoff IM, Paddock J, Kirkpatrick B. "Aggravation of coronary and cerebral atherosclerosis by hypertension in a subhuman primate model". Circulation 1974; 52(spl.2): 124
6. Chobanian AV, Lichtenstein AH, Nilakhe V, Haudenschild CC, Drago R, Nickerson C. "Influence of hypertension on aortic atherosclerosis in the Watanabe rabbit". Hypertension 1989; 14: 203-209
7. Duncan LE Jr., Buck R, Lynch A. "The effect of pressure and stretching on the passage of laced albumin into canine aortic wall". J Atherosclerosis Res 1965; 5: 69-79
8. Chobanian AV. "1989 Corcoran Lecture: Adaptive and unadaptive responses of the arterial wall to hypertension". Hypertension 1990; 15: 666-674
9. Dzau VJ, Gibbons GH. "Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension". Hypertension 1991; 18 (suppl.III):III 115-III-121
10. Luscher,TF. "The endothelium - Target and promoter of hypertension?". Hypertension 1990; 15: 482-485
11. Bell ET, Clawson BJ. "Primary (essential hypertension: a study of four hundred and twenty cases". Arch Path 1928; 5: 939-1001
12. Murphy FD, Grill J, Pessin B, Moxon GF. "Essential (primary) hypertension; clinical and morphological study of 375 cases". Ann Intern Med 1933; 6: 31-53
13. Lober PH. "Pathogenesis of coronary sclerosis". Arch Path 1953; 55: 357-65
14. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. "Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study". Am J Cardiol 1971; 27: 335-46
15. Pooling Project Research Group "Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habits, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events. Final reports of the Pooling Project". J Chronic Dis 1978; 31: 201-306
16. Safar ME, Bontouyrie P, Tual JF, Safavian A. "A critical review of ischemic heart disease and therapeutic trials of hypertension". Coronary Artery Dis.1992; 3: 149-156
17. Mancía G. "Treatment of hypertension and ischemic heart disease". J Cardiovasc Pharmacol 1989; 14(suppl.9): S12 -S19



18. Raare H, Bona MD, Dag 5, Thelle M.D.. "Association between blood pressure and serum lipids in a population". *Circulation* 1991; 83: 1305-1314
19. Ludwig M, Stumpe RC, Sauer A, Rolloch R, Goertz U, Vetter H. "Short-term high dietary cholesterol in early life induces persistent increases in arterial wall thickness and vascular reactivity to noradrenaline". *J.Hypertens.* 1991; 9(suppl.6): 136-137
20. Cruickshank JM. "Coronary flow reserve and the J curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction". *Br Med J* 1988; 297: 1227-1230
21. D'Agostino RB, Belanger AJ, Rannel WB, Cruickshank JM. "Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction: the Framingham study". *Br Med J* 1991; 303: 385-389
22. Mac Mahon SW, Peto R, Cutler J et al. "Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part I, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias". *Lancet* 1990; 335: 765-774
23. Vanhoute PM "Endothelium and control of vascular function". *Hypertension* 1989; 13: 658-667
24. Busse R, Fleming I. "The endothelial organ". *Curr Op Cardiol* 1993; 8: 719-727
25. Chobanian AV. "Hypertension and coronary atherosclerosis" in Safar ME, Fouad-Tarazi F eds "The Heart in Hypertension". *Rluwer Academic Publishers* 1989: 271-280
26. Chovienczyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Ritter JM. "Impaired endothelium-dependent vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia". *Lancet* 1992; 34: 1430-1432
27. Celemajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. "Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis". *Lancet* 1992; 34: 111-1115
28. Clozel M, Kuhn H, Hefti F, Baumgartner HR. "Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition". *Hypertension* 1991; 18: 132-141
29. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Arzilli F, Salvetti A. "Endothelium-dependent forearm vasodilatation is reduced in normotensive subjects with a family history of hypertension". *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (suppl.12): S193-S195
30. Maggi E, Marchesi E, Ravetta V, Falashi F, Finardi G, Bellomo G "Low-density lipoprotein oxidation in essential hypertension". *J Hypertens* 1993; 11: 1103-1111
31. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA. "A modern view of atherogenesis". *Am J Cardiol* 1993; 71: 9B-14B
32. De Fronzo RA, Ferrannini E. "Insulin Resistance: a multi-faceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease". *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194
33. Lind L, Lithell H, Pollare T. "Is it hyperinsulinemia or insulin resistance that is related to hypertension and other metabolic cardiovascular risk factors?". *J Hypertens* 1993; 11 (suppl.4): S11-S16
34. Strauer BE. "Significance of coronary circulation in hypertensive heart disease for development and prevention of heart failure". *Am J Cardiol* 1990; 65: 34G-41G
35. Strauer BE. "The coronary circulation in hypertensive heart disease". *Hypertension* 1984; 6(sup II): 74-80
36. Opherk D, Mall G, Zebe H, Schwartz F, Weihe E, Manthey H, Kubler W. "Redução da reserva coronária: um mecanismo de angina de peito em doentes hipertensos com artérias coronárias normais". *Circulação* 1984; 4: 367-73
37. Treasure CB, Manoukian SV, Klein JL et al. "Epicardial coronary artery responses to acetylcholine are impaired in hypertensive patients". *Circ Res* 1992; 71: 776-781
38. Brush JE, Faxon DP, Salmon S, Jacobs Ak, Ryan T.Y. "Abnormal endothelium-dependent coronary vasomotion in hypertensive patients". *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 809-815
39. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. "Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension". *Circulation* 1993; 87: 1468-1474
40. Marcus ML. "The coronary circulation in health and disease. New York: McGraw-Hill Book Company, 1983
41. Wiecker P. "Coronary circulation and coronary reserve in the hypertensive heart" in Safar ME, Fouad - Tarazit eds "The Heart in Hypertension" *Kluwer Academic Publishers*, 1989, 253-269
42. Hoffman JIE, Buckberg GD. "Transmural variations in myocardial perfusion". In: Yu PN, Goodwin JE, eds. *Progress in Cardiology*. Philadelphia: Lee and Febiger, 1976; 5: 37-89
43. Strauer BE "Development of cardiac failure by coronary small vessel disease in hypertensive heart disease". *J Hypertens.* 1991; 9 (suppl 2): S11-S21
44. Harrison DG, Florentine MS, Brooks LA, Cooper SM, Marcus ML. "The effect of hypertension and left ventricular hypertrophy on the lower range of coronary autoregulation". *Circulation* 1988; 77:1108-1115
45. Leschke M, Vogt.M, Metz W, Stauer BE. "Blood rheology as a contributing factor in reduced coronary reserve in systemic hypertension". *Am J Cardiol* 1990; 65; 56G-59G
46. Buja LM, Muntz KH, Lipscomb K, Willerson JT. "Cardiac hypertrophy in chronic ischemic heart disease". In Tarazi RC, Dunbar JB, eds. *Perspectives in Cardiology Research* 1983; 8: 287-94
47. McLenachan JM, Dargie HJ. "Determinants of ventricular arrhythmias in Cardiac Hypertrophy". *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(suppl 2): S46-S49
48. Vogt M, Motz W, Scheler S, Strauer BE. "Disorder of coronary microcirculation and arrhythmias in systemic arterial hypertension". *Am J Cardiol* 1990; 65: 45G-50G
49. Isoyama S, Ito N, Satoh K, Takishima T. "Collagen deposition and the reversal of coronary reserve in cardiac hypertrophy.". *Hypertension* 1992; 20: 491-500
50. Scheler S, Motz W, Verter J, Strauer BE. "Transient myocardial ischemia in hypertensive heart disease". *Am J Cardiol* 1990; 65:51G-55G
51. Dunn FG, Pringle SD. "Hypertension and Coronary Artery Disease - Can the chain be Broken?". *Hypertension* 1991; 18(suppl D): I-126-I-132
52. Kaplan NM. "Antihypertensive therapy to maximally reduce coronary risk". *Am Heart J* 1993; 125: 1487-1493