

# Sistema renina-angiotensina e hipertrofia ventricular esquerda

Wille Oigman, Mario Fritsch Toros Neves

## Resumo

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um dos mais importantes fatores de riscos independente de doença cardiovascular. A hipertensão arterial permanece como o fator de risco mais comum de complicação cardiovascular e a presença de HVE magnifica tal risco.

A sobrecarga pressórica não é o único componente decisivo no desenvolvimento da HVE. Na realidade, a pressão casual de consultório pouco se correlaciona com a magnitude da massa ventricular esquerda. A monitorização ambulatorial da pressão arterial, por outro lado, se mostra como a de melhor correlação.

O sistema renina-angiotensina (SRA) tem um papel preponderante na manutenção cardiovascular. O SRA atua tanto na resistência vascular periférica quanto na volemia ativando a secreção de aldosterona. Além dessas ações, há suficientes evidências que apontam a AII como também um fator de crescimento de uma variedade de

células, incluindo aquelas do sistema cardiovascular determinando hipertrofia do miócito e da célula da musculatura lisa dos vasos. Ao lado disso, a AII induz a atividade de alguns protooncogenes responsáveis pelo aumento da síntese protéica celular.

Vários estudos clínicos e de metaanálise vêm comprovando que as drogas que intervêm sobre o sistema renina-angiotensina como as mais poderosas em reverter à hipertrofia ventricular esquerda. Dados adicionais também mostraram que além de promover regressão da HVE, os inibidores da enzima de conversão melhoram a função diastólica do ventrículo esquerdo além de determinarem regressão da hipertrofia vascular.

Contudo, não há dados definitivos que apontem que a regressão da HVE é fundamental para a modificação da história natural da hipertensão arterial. A conclusão do estudo LIFE, para fins de 2001, trará as primeiras respostas para essa pergunta.

**Palavras-chave:** Hipertensão; Hipertrofia ventricular esquerda; Angiotensina II.

Recebido: 4/5/00 – Aceito: 1/8/00

**Rev Bras Hipertens 3: 261-7, 2000**

O sistema renina-angiotensina (SRA) é reconhecido como um poderoso determinante da homeostase e da hemodinâmica cardiovascular. A renina é, preferencialmente, sintetizada no aparelho justaglomerular, en-

quanto o angiotensinogênio é sintetizado no fígado.

O octapeptídeo angiotensina II (AII), substância efetora fundamental do SRA, é derivado da reação catalítica sequencial iniciada pela ação da renina

sobre o seu substrato, o angiotensinogênio. Esta reação dá origem ao decapeptídeo angiotensina I que ao passar pela circulação pulmonar sofre a ação da enzima denominada de enzima conversora da angiotensina

*Correspondência:*

Wille Oigman

Rua Barão da Torre, 295, ap. 402 – Ipanema, RJ – 22411-001

(ECA) perdendo dois aminoácidos e produzindo a AII<sup>1</sup>.

Ao lado disso, está também estabelecido que os componentes do SRA estão presentes em diversos tecidos (rim, cérebro, adrenais, ovários e possivelmente em outros tecidos), e acredita-se que os componentes sejam localmente produzidos. Contudo, a função do SRA tecidual ainda é matéria de intensa controvérsia<sup>2</sup>.

Recentemente, foram descritas vias alternativas na síntese de AII. A mais importante é mediada por uma enzima denominada de quimase. Esta enzima é encontrada abundantemente no interstício do miocárdio ventricular. Sua origem está provavelmente relacionada à presença local de mastócitos. A quimase é amplamente distribuída em vários tecidos humanos e é a enzima mais potente e específica formadora de AII *in vitro*. O aumento da atividade da ECA e da quimase foi detectado no miocárdio enfartado e não-enfartado após a indução de infarto do miocárdio. Além deste modelo experimental, foi identificado um aumento da atividade da quimase em hamsters com cardiomiopatia, em cães com regurgitação mitral artificial e em camundongos com miocardite viral. Estes dados sugerem que a quimase parece estar envolvida no processo de remodelação miocárdica<sup>3</sup>.

## O sistema renina-angiotensina e o coração

O sistema renina-angiotensina-aldosterona circulante desempenha um papel fundamental na homeostase circulatória<sup>4</sup>. Estudos recentes demonstraram a atividade intracelular do sistema renina-angiotensina em vários órgãos, inclusive neste órgão. Além dos seus efeitos indiretos no coração, modulando a sobrecarga hemodinâmica, a angiotensina II tem uma ação inotrópica positiva, além de

umentar a resistência vascular coronariana em pacientes sem doença coronariana<sup>5</sup>.

O papel direto da angiotensina II na hipertrofia miocárdica é evidenciado por sua interação<sup>6</sup>:

- 1º. Com os receptores de angiotensina II, no miocárdio, aumentando o cronotropismo;
- 2º. Com os receptores celulares miocárdicos – gerando uma resposta hiperplástica e/ou aumentando a síntese protéica celular;
- 3º. Com os nervos miocárdicos – modulando a liberação de catecolaminas no miocárdio e, possivelmente, estimulando a hipertrofia;
- 4º. Com as células endoteliais do vaso e do miocárdio – regulando a liberação de fatores endoteliais;
- 5º. Com os receptores intracelulares – influenciando o metabolismo celular.

## Biologia celular e hipertrofia ventricular esquerda

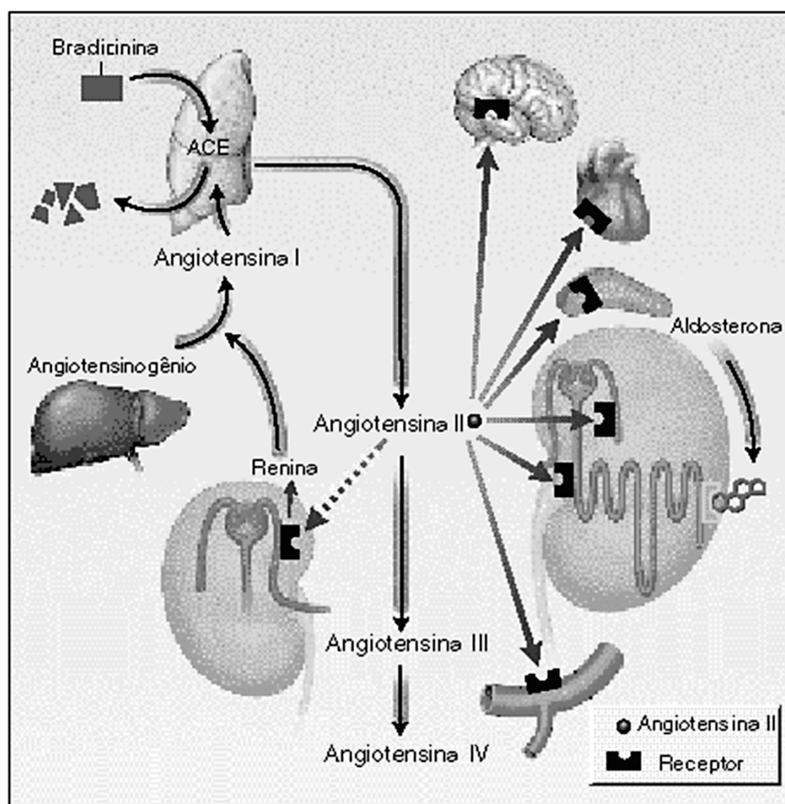
O miócito adulto é uma célula terminal e diferenciada que, sob determinados estímulos cresce, aumentando mais o seu volume (hipertrofia) que o seu número (hiperplasia)<sup>7</sup>. A hipertrofia ventricular esquerda, em resposta à sobrecarga pressórica, não é um fenômeno adaptativo isolado. Outras alterações biológicas tomam parte nele, tais como: expressão de protoncogenes e outros genes, que regulam o crescimento, a diferenciação celular, os estímulos à produção de colágeno com estruturas anômalas e a alteração em função do crescimento dos fibroblastos<sup>8</sup>.

Alguns pesquisadores têm mostrado que as catecolaminas deter-

minam a hipertrofia do miócito cardíaco, associada ao aumento da expressão do protoncogene **c-myc**. Outra classe de protoncogene inclui o **c-sis**, que regula parcialmente a transcrição da cadeia beta do fator de crescimento derivado de plaqueta (**PDGF**)<sup>9</sup>. O **PDGF** é eficaz em estimular a proliferação de fibroblastos, que resulta na proliferação do tecido conjuntivo e, possivelmente, na fibrose associada à hipertrofia ventricular esquerda. Outro grupo de protoncogenes (**H-ras, mas e src**) está associado aos receptores de fator de crescimento e geração do segundo mensageiro<sup>10</sup>. Por fim, uma terceira classe de protoncogenes, **c-myc e c-fos**, são de localização nuclear<sup>11</sup>. O produto do protoncogene **mas** pode ser o receptor da angiotensina II, embora também confira responsividade à angiotensina por outro mecanismo<sup>11</sup>.

Outra faceta da hipertrofia revela-se quando se considera que o crescimento celular é controlado por fatores estimuladores e inibitórios. O **PDGF** exemplifica bem esta hipótese; quando a célula é exposta ao **PDGF**, os oncogenes **c-myc e c-fos** são transcritos com seus respectivos produtos. Contudo, inicia-se, ao mesmo tempo, a transcrição do gene do  $\beta$ -interferon (**INF- $\beta$** ), cujo produto tende a limitar o crescimento celular<sup>6</sup>.

Os miócitos cardíacos se hipertrofiam quando expostos às catecolaminas; a estimulação de receptor alfa também induz à expressão do **c-myc** RNA mensageiro. A angiotensina II determina transitoriamente acúmulo de **c-myc c-fos** ARN mensageiro no miócito vascular, aumenta o ARN mensageiro da cadeia A do fator de crescimento derivado da plaqueta, estimula tanto o crescimento do miócito quanto a hiperplasia das células adrenocorticais, além de aumentar a síntese de ADN, ARN e proteínas de células cardíacas isoladas. Estes dados – somados às evidências da existência



**Figura 1** – Formação de angiotensinas e suas ações em órgãos-alvo.

do sistema renina-angiotensina tecidual na parede arterial e no coração – sugerem que a angiotensina II desempenha um papel relevante na hipertrofia miocárdica<sup>6,12</sup>.

Outros fatores importantes ligados ao crescimento celular, além da ativação dos protooncogenes e dos peptídeos hormonais são o cálcio e seus canais. Muitos fatores de crescimento parecem ativar o sistema fosfoinositol da membrana celular por uma série de vias intermediárias complexas como a proteína C quinase. Esta proteína, em conjunto com níveis de cálcio elevados, que o sistema é capaz de mobilizar a partir dos reservatórios intracelulares, ativa os oncogenes **myc** e **fos**. Em complemento, o oncogene **ras** codifica uma proteína G modificada, que é um componente do sistema fosfoinositol. Fica cada vez mais clara, portanto, a conexão entre fatores de crescimento, sistema fosfoinositol, cálcio armazenado, ativação de protoonco-

genes e fenômenos de hiperplasia e hipertrofia celular<sup>6</sup>.

Embora nenhum estudo de efetor intracelular da hipertrofia ventricular esquerda tenha sido detectado em humanos, há evidências indiretas relativas à influência genética<sup>13</sup>. Empregando-se, por exemplo, a ecocardiografia nos filhos normotensos de pais hipertensos aqueles apresentam a massa ventricular esquerda maior que o normal<sup>1</sup>. Contudo, ainda não está claro se este é um efeito puramente genético ou reflete variáveis hemodinâmicas. De maneira similar, a constatação de que a frequência e a gravidade da hipertrofia cardíaca são maiores entre negros que em outras etnias pode refletir influência genética, apesar de muitos fatores não-genéticos exercerem efeitos importantes na comparação de diferentes grupos raciais<sup>14</sup>.

Outro efeito da AII, no coração, inclui aquele exercido diretamente via ativação dos receptores AT<sub>1</sub> e a

mobilização de mensageiros das células miocárdicas: aqueles mediados pela liberação local de substâncias produzidas por outras células (endotélio, fibroblasto, etc.) como também aquelas resultantes das ações metabólicas e da hemodinâmica sistêmica e regional produzidas pela AII<sup>15</sup>.

A ativação dos receptores AT<sub>1</sub> pela AII dispara uma variedade de respostas dependendo do tipo de célula. No cardiomiócito, estas respostas alteram o meio eletrofisiológico determinando crescimento e proliferação celular. As células endoteliais respondem secretando vários autacóides, tais como o óxido nítrico e a endotelina, as células neuro-humorais modulando a liberação de neurotransmissores e os fibroblastos e plaquetas liberando fatores de crescimento<sup>16</sup>.

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é a complicação mais comum da HAS, além de ser um fator de risco independente coronariano porque predispõem o paciente à isquemia miocárdica e arritmias. A AII promove HVE tanto por meio indireto (sobrecarga pressórica) quanto diretamente pelo receptor AT<sub>1</sub> mediando estímulos no miócito cardíaco e nas células adjacentes. Este estímulo determina a síntese de um número de fatores de crescimento que ativam enzimas e genes que induzem a síntese de proteínas e DNA. Além disso, a AII pode atuar como um fator próprio de crescimento estimulando a expressão de genes que regulam o crescimento celular e proliferação, além da geração de mensageiros intracelulares com propriedades tróficas e mitogênicas. A AII também aumenta a liberação de noradrenalina das terminações simpáticas e de endotelina-1 das células endoteliais<sup>17</sup>.

A ativação dos receptores AT<sub>1</sub> dispara uma série de respostas no nível intracelular incluindo a mobilização de cálcio, estimulação na troca Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>, metabolismo do fosfato

inositol, produção de diacilglicerol, ativação da proteína C quinase e outras quinases, ativação de vias de fosforilação e alterações de proteína S citoplasmáticas<sup>18</sup>.

As mudanças nos canais eletrolíticos, especialmente no canal de cálcio, ao lado do aumento na capacidade de encurtamento da fibra, resultante de alteração de algumas proteínas, tende a aumentar a contratilidade dos miócitos e das células da musculatura lisa vascular. Isto explica o efeito positivo inotrópico da AII descrito há muitos anos<sup>19</sup>.

Uma alta densidade de receptores AT<sub>1</sub> vem sendo demonstrada no sistema de condução do coração. Estimulação de tais receptores nos nodos sinoatrial e nodal e das fibras de Purkinje pode gerar ativação elétrica espontânea ou alterar a resposta à estimulação elétrica. Evidência, agora existe, sugerindo que a AII diminui a resistência intracelular e aumenta significativamente a velocidade de condução. Além disso, a AII encurta o período refratário no miócito, este efeito está bem demonstrado em miócitos neonatais em meio de cultura, quando a AII aumenta a frequência contrátil e espontânea e o seu antagonismo bloqueia esta ação<sup>20</sup>.

Outras evidências menos bem exploradas sugerem que a AII possui ação pró-trombótica, atribuída à indução do inibidor do ativador do plasminogênio, além de determinar um aumento do estresse oxidativo levando a produção de radicais livres que causam dano oxidativo a várias estruturas celulares como também promove peroxidação de lípidos levando a aterosclerose<sup>21</sup>.

## Reversão da hipertrofia ventricular esquerda

A “regressão” da HVE vem se tornando, nos últimos tempos, um foco

de interesse, principalmente pela possível redução do mau prognóstico que ela traz para o hipertenso.

Durante muitos anos a redução da pressão arterial foi considerada como o único objetivo do tratamento do paciente hipertenso<sup>22</sup>. Contudo, um dos tópicos que emergiram nos últimos anos tem sido o papel de proteção da estrutura vascular e miocárdica pelos diversos agentes anti-hipertensivos independentemente ou não da magnitude da redução pressórica<sup>23</sup>.

A hipertrofia ventricular esquerda é um determinante precoce de futura isquemia miocárdica. O miocárdio hipertrófico é um estado de deficiência relativa de oxigênio mesmo na ausência de doença coronariana. Há evidências experimentais e clínicas indiretas de que a reversão da HVE é um objetivo terapêutico salutar no tratamento do hipertenso. Observa-se melhora da função cardíaca, redução do número e gravidade das arritmias e melhora da perfusão coronariana<sup>24,25</sup>. Contudo, há apenas um único estudo prospectivo examinando o potencial benéfico da regressão da HVE. Um dos trabalhos do estudo de Framingham apontou uma redução de 25% na mortalidade cardiovascular após um período de observação de quatro anos nos pacientes que apresentaram redução na área cardíaca<sup>26,27</sup>. A crítica a este estudo está que o diagnóstico de HVE foi fundamentalmente baseado no eletrocardiograma e na radiografia de tórax<sup>28</sup>.

Os diversos agentes anti-hipertensivos não apresentam o mesmo efeito sobre a massa ventricular esquerda<sup>29</sup>. Em geral, quando empregados por longo período de tempo, praticamente todos reduzem a hipertrofia ventricular esquerda, porém, somente alguns reduzem a massa ventricular no período de semanas<sup>30</sup>.

Os mecanismos pelos quais as drogas anti-hipertensivas revertem a hipertrofia ventricular esquerda ainda

não estão definidos e, dentre as ações mais importantes, incluem-se a inibição dos sistemas adrenérgico e renina-angiotensina, o bloqueio dos diferentes canais de cálcio, a mudança no conteúdo de cálcio intracelular; a indução ou inibição de substâncias humorais, de fatores de crescimento ou de protooncogenes<sup>31-33</sup>. As alterações hemodinâmicas promovidas pelos agentes anti-hipertensivos não parecem estar envolvidas na reversão observada, em poucas semanas, sendo, porém, relevante em longo prazo<sup>34</sup>.

As drogas associadas com a regressão da hipertrofia ventricular esquerda podem ser divididas em três classes: a primeira, drogas que inibem o sistema nervoso simpático central e/ou periférico. Atuam, de preferência, suprimindo a atividade do sistema renina-angiotensina. A metildopa é o protótipo deste grupo<sup>35</sup>. Por sua vez, a clonidina não reduz a massa cardíaca nas doses equivalentes à da metildopa; estudos em animais mostraram que a regressão da HVE somente ocorreu quando as doses empregadas foram três vezes maiores às doses habituais.

A segunda classe de agentes representada principalmente pelos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e, mais recentemente, os antagonistas de receptor de angiotensina II (ARAs). Estas drogas interferem com o sistema renina-angiotensina e, secundariamente, sobre a produção de catecolaminas. Há uma série de evidências clínicas e experimentais que apontam os inibidores de enzima de conversão como a classe de drogas mais efetivas na regressão da HVE. Os inibidores da ECA aumentam também a complacência vascular e esse efeito atua permissivamente reduzindo a hipertrofia cardíaca<sup>36-39</sup>.

Os inibidores da ECA não reduzem apenas a hipertrofia muscular cardíaca, eles também promovem redução da fibrose intersticial. Ao lado da redução

da concentração de colágeno, no miocárdio, observa-se melhora funcional – aumento da complacência diastólica do ventrículo esquerdo – além da redução da concentração de angiotensina II miocárdica. Outra ação importante dos inibidores da ECA esta relacionada com a melhora da reserva coronariana<sup>40</sup>.

Há grande expectativa quanto ao comportamento dos ARAs diante da reversão da hipertrofia ventricular esquerda. Estudos com um pequeno número de pacientes e por curto período de observação mostraram resultados semelhantes aos dos inibidores<sup>39</sup>. Um grande estudo denominado de LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint) que avalia 9.194 hipertensos com HVE ( diagnosticada por ECG ) foi desenhado para comparar os efeitos do losartan com o betabloqueador atenolol na redução da morbidade e mortalidade cardiovascular. Além disso, é o primeiro estudo que avalia as repercussões do tratamento anti-hipertensivo sobre as estruturas cardíacas (HVE) e mortalidade cardiovascular. O estudo está previsto para encerrar no final de 2001<sup>40</sup>.

Os antagonistas de canais de cálcio constituem a terceira classe de drogas que promovem regressão da HVE. Essas drogas são heterogêneas do ponto de vista químico e determinam diferentes efeitos sobre o sistema nervoso simpático e renina-angiotensina. Atuam, porém, bloqueando pelo

menos um dos mediadores de ambos os sistemas – o influxo de cálcio. Há também evidências de que alguns bloqueadores de canais de cálcio reduziram a concentração de renina intracelular sugerindo outra relação entre sistema renina, canais lentos de cálcio e hipertrofia.

Os diuréticos, os vasodilatadores diretos e os antagonistas de canais de cálcio do grupo diidropiridínicos não determinam, em curto prazo, significativas reduções na massa ventricular esquerda. Admite-se, que o estímulo sobre os sistemas simpáticos e renina contrapõe-se aos efeitos hemodinâmicos. Além disso, os vasodilatadores diretos causam retenção de líquidos e sobrecarga volumétrica ao ventrículo esquerdo.

Outro dado importante na redução da HVE refere-se às drogas anti-hipertensivas que melhoram a distensibilidade e complacência arterial – avaliada pela velocidade da onda de pulso<sup>42</sup>. Os inibidores da enzima de conversão, os simpaticolíticos de ação central e os bloqueadores de canais de cálcio apresentam um efeito benéfico sobre a complacência vascular. Por outro lado, os diuréticos e os beta-bloqueadores pouco melhoram a complacência vascular e também são poucos efetivos em promover a regressão da HVE<sup>43,44</sup>.

Mas, recentemente, uma nova família de anti-hipertensivo vem sendo usada em humanos, os inibidores de vaso-peptidase. Estes agentes apre-

sentam duplo mecanismo de ação – apresentam atividade semelhante à da ECA, ou seja, não permite a conversão de angiotensina I em angiotensina II, além de impedir a degradação dos peptídeos natriuréticos atriais (ANP e BNP). A preservação dos peptídeos natriuréticos atriais permitiria uma ação mais acentuada destes sobre a parede vascular arterial, promovendo vasodilatação principalmente das artérias de grosso calibre. Os primeiros estudos apontam para uma ação sobre a hipertrofia ventricular esquerda igual ou superior aos ARAs.

As implicações clínicas e epidemiológicas da regressão da HVE ainda não estão esclarecidas. Certamente, após a reversão da HVE, a função ventricular esquerda e a função diastólica podem estar melhoradas. Porém, algumas perguntas ainda permanecem sem resposta: o que acontece com o desempenho cardíaco caso a terapêutica anti-hipertensiva é subitamente interrompida e a pressão arterial voltar a subir? As arritmias complexas estarão reduzidas com a diminuição da massa ventricular esquerda? Uma vez revertida à hipertrofia, será este coração capaz de se hipertrofiar novamente? Antes que estas perguntas sejam satisfatoriamente respondidas, a principal medida a ser adotada diante da HVE é a sua necessidade de prevenção e, para se atingir tal objetivo, é necessária a identificação precoce dos indivíduos hipertensos.

## Abstract

### Renin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular hypertrophy

Left ventricular hypertrophy (LVH) is one most important risk factor for cardiovascular disease. Arterial blood pressure is not the only factor determinant for increasing left ventricular mass. Besides arterial pressure there are others humoral, metabolic, genetic, hormonal involved with LVH.

The renin-angiotensin system has long been known as potent determinant of cardiovascular homeostasis and a powerful regulator of vascular hemodynamics. Recent evidences indicates that angiotensina II can serve as a growth factor for a variety of cell types including those in the cardiovascular system. Angiotensin II has been shown to be a strong stimulus for myocardial and vascular muscle

cell hypertrophy. Angiotensin II also increases the activity of protein kinase C and intracellular calcium. This additively induce proto-oncogenes such as c-fos and c-myc and consequently and increase in protein synthesis.

The pharmacological intervention upon renin-angiotensin system has been shown to have the most potent effect on regression of left ventricular hypertrophy. The ACE inhibitors promote improvement on left ventricular diastolic performance, vascular stiffness and regression on vascular hypertrophy.

Whether regression on left ventricular hypertrophy affect morbidity and mortality in hypertensive patients is not known. An ongoing study, The Life Study, a double-blind, prospective designed to compare the effects of losartan with those of atenolol on reduction on cardiovascular mortality and morbidity will be the first study to address this questions. This study is scheduled to finish at the end of 2001.

**Keywords:** Hipertension; Left ventricular hypertrophy; Angiotensin II.

**Rev Bras Hipertens 3: 261-7, 2000**

## Referências

- Goodfriend TI, Elliot ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 334: 1649-51, 1996.
- Dzau VJ. Local expression and pathophysiological role of renin-angiotensin in the blood vessels and heart. *Basic Res Cardiol* 888 (Suppl 1): 1-14, 1993.
- Urata H, Healey B, Stewart RW. Angiotensin II – forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 66: 883-90, 1990.
- Re RN, McPhee AA. Left ventricular myocytes contains a renin-angiotensin system. *Clin Res* 35: 7-10, 1987.
- Karasek RA, Baker D, Marxer F, Ahlbom A, Theorell T. Job decision attitude, job demands, and cardiovascular disease: a prospective study of Swedish men. *Am J Public Health* 71: 694-706, 1981.
- Re RN. Cellular mechanisms of growth in cardiovascular tissue. *Am J Cardiol* 60: 140I-9I, 1987.
- Frohlich ED, Chobonian AV, Deveraux RB, Dustan HP, Dzau V, Fouad-Tarazi F, Horan MJ, Marcus M, Massie B, Pfeffer M, Re RN, Roccela EJ, Savage D, Shub C. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 327: 998-1008, 1992.
- Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 83: 1849-65, 1991.
- Simpson PC. Stimulation of hypertrophy of cultured neonatal rat heart cells through an alfa1-adrenergic receptor and induction of beating through an alfa1 and beta1-adrenergic receptor interaction: evidence for independent regulation of growth and beating. *Cir Res* 56: 884-94, 1985.
- Doolittle RF, Hunkapiller MW, Hood LE. Simian sarcoma virus oncogene, v-sis, is derived from the gene (or genes) encoding a platelet-derived growth factor. *Science* 221: 275-7, 1983.
- Jackson TR, Blair LAC, Marshall J, Goedert M, Hanley MR. The mas oncogene encodes an angiotensin receptor. *Nature* 335: 437-40, 1988.
- Rakusan K, du Mesnil de Rochemont W, Braach W, Tschopp H, Bing RJ. Capacity of the terminal vascular bed during normal growth, in cardiomegaly, and in cardiac atrophy. *Cir Res* 21: 209-15, 1967.
- Radice M, Alli C, Avanzini F. Left ventricular structure and function in normotensive adolescents with a genetic predisposition to hypertension. *Am Heart J* 111: 115-20, 1986.
- Dunn FG, Oigman W, Ventura HO, Messerli FH, Kobrin I, Frohlich ED. Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Cardiol* 53: 105-8, 1984.
- Gavras I, Gavras H. The role of AII antagonists in Hypertension: focus on telmisartan. *CVR&R* 21: 76-80, 2000.
- Naftilan AJ, Pratt RE, Dzau VJ. Induction of platelet-derived growth factor A-chain and c-myc gene expression by angiotensina II in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 83: 1419-23, 1989.
- Starke K. Action of angiotensina on uptake, release, and metabolism of <sup>14</sup>C noradrenaline by isolated rabbit hearts. *Eur J Pharmacol* 15: 112-23, 1971.
- van der Bent V. Angiotensin II induces changes in the cytosolic sodium concentration in bovine adrenal glomerulosas cells: involvement in the activation of aldosterone biosintesis. *Endocrinology* 133 (3): 1213-20, 1993.
- Allen IS, Cohen NM, Dhallan RS. Angiotensin II increases spontaneous contractile frequency and stimulates calcium current in cultured neonatal rat heart myocytes; Insights into the underlying biochemical mechanisms. *Circ Res* 62: 524-34, 1988.

20. Kobayashi K, Furukawa Y, Chiba S. Positive chronotropic and inotropic effects of angiotensin II in the dog heart. *Eur J Pharmacol* 50: 17-25, 1978.
21. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 95: 995-1001, 1995.
22. Deveraux RB. Does increased blood pressure cause left ventricular hypertrophy or vice versa? *Ann Intern Med* 112: 157-9, 1990.
23. Dahlof B, Pennert K, Hanson L. Regression of left ventricular hypertrophy – a meta-analysis. *Am J Hypertens* 5: 95-110, 1992.
24. White WB, Schulman 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* 117: 145-50, 1989.
25. Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AJ. Prognostic significance of regression of left ventricular hypertrophy [abstract]. *Circulation* 78 (Suppl II): II89, 1988.
26. Schmieder RE, Messerli FH. Reversal of left ventricular hypertrophy: a desirable therapeutic goal? *J Cardiovasc Pharmacol* 16 (Suppl 6): 16-22, 1990.
27. Dahlof B, Hanson L. Regression of left ventricular hypertrophy in previously untreated essential hypertension: different effects of enalapril and hydrochlorothiazide. *J of Hypertens* 10: 1513-24, 1992.
28. Sen S, Tarazi RC, Bumpus FM. Cardiac hypertrophy and antihypertrophy therapy. *Cardiovasc Res* 11: 427-33, 1977.
29. Frohlich ED. Reversal of target-organ involvement in systemic hypertension: a pharmacologic experience. *Am J Cardiol* 60: 3-7, 1987.
30. RN. Evidence of the existence of renin in the heart. *Circulation* 75 (Suppl I): 134-6, 1987.
31. Sen S, Tarazi RC. Myocardial catecholamines in hypertensive ventricular hypertrophy. In: Tarazi RC, Dunbar JB (eds.), *Cardiac hypertrophy in hypertension*. Vol. 8 of Perspectives in cardiovascular research. New York: Raven-Press, pp. 309-18, 1983.
32. Simpson PC. Proto-oncogenes and cardiac hypertrophy. *Annu Rev Physiol* 15: 189-202, 1989.
33. Drayer JI, Weber MA, De Young JL. BP as determinant of cardiac left ventricular muscle mass. *Arch Intern Med* 143: 90-2, 1983.
34. Fouad FM, Nakashima Y, Tarazi RC, Salcedo EE. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with methyldopa. Lack of association with blood pressure control. *Am J Cardiol* 49: 795-801, 1982.
35. Cody RJ. Regression of left ventricular hypertrophy in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 16: 143-4, 1990.
36. Deveraux RB, Pickering TG, Cody RJ, Laragh JH. Relation of renin-angiotensin system activity to left ventricular hypertrophy and function in experimental and human hypertension. *J Clin Hypertens* 3: 87-103, 1987.
37. Linz W, Schulkens BA, Ganten D. Converting enzyme inhibition specifically prevents the development and induces regression of cardiac hypertrophy in rats. *Clin Exp Hypertens AII*: 1325-50, 1989.
38. Safar ME, Laurent SL, Bouthier JD, Lomond GM, Mimran AR. Effect of converting enzyme inhibitors on hypertensive large arteries in humans. *J Hypertens* 5 (Suppl 5): S285-S9, 1986.
39. Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A. Influence of the Angiotensin II antagonist Valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 98: 2037-42, 1998.
40. Dahlof B, Deveraux RB, Julius S. Characteristics of 9,194 patients with left ventricular hypertrophy. The LIFE Study. *Hypertension* 32: 989-97, 1998.
41. Cruickshank JM, Lewis J, Moore V, Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. *J Human Hypertens* 6: 85-90, 1992.
42. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension* 15: 339-47, 1990.
43. De Luca N, Ricciardelli B, Rossiello G. Stable improvement in large artery compliance after long-term antihypertensive treatment with enalapril. *Am J Hypertens* 1: 181-3, 1988.
44. London GM, Marchais SJ, Safar ME. Arterial compliance in hypertension. *J Hum Hypertens* 3: 53-6, 1989.