

IMPLANTE VALVAR AÓRTICO E HIPERTENSÃO ARTERIAL

CARLOS HENRIQUE VIANNA DE ANDRADE, DIRCEU VIEIRA SANTOS F.^o, ELIANA NACARATO,
CLÁUDIO CIRENZA, JAPY ANGELINI OLIVEIRA FILHO, ELIAS RODRIGUES PAIVA,
ADOLPHO BARCELLINI

Os autores estudaram a pressão arterial de 120 portadores de implante valvar, 98 por insuficiência e 22 por estenose aórtica. Observaram que os primeiros apresentavam elevada incidência de hipertensão arterial (PA diastólica ≥ 95 mmHg), ao contrário dos segundos, que apresentavam incidência semelhante à da população geral. Observaram ainda que a intervenção cirúrgica não contribuiu para a instalação da hipertensão arterial; os hipertensos com insuficiência aórtica já o eram antes da operação. Concluem que a onda de pulso aumentada, presente na insuficiência aórtica, poderia ser o fator responsável por essa elevada incidência de hipertensão arterial.

Alguns autores têm chamado a atenção para a elevada incidência de hipertensão arterial (HA) no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca, seja revascularização do miocárdio¹⁻³, seja implante valvar^{4,5}. Atribui-se à elevação da renina durante a perfusão extracorpórea^{2,3} e ao aumento de catecolaminas provocado pelo estresse cirúrgico, assistência ventilatória e isquemia miocárdica¹⁻³. No entanto, em relação ao pós-operatório tardio, somente Layton e col.⁶, estudando causas de disfunção de valvas homólogas implantadas, encontraram incidência elevada de HA em portadores de implante valvar por insuficiência aórtica (IA) e incidência menor nos que apresentavam estenose aórtica (EA).

A observação clínica, no Ambulatório de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina, de que a HA era também freqüente em portadores de implante valvar por IA e, sendo essa uma valvopatia usualmente bem tolerada^{7,10}, poderia ter sua evolução alterada em alguns pacientes, caso a grande ocorrência de HA já estivesse presente antes da operação. Portanto, esse trabalho tem por finalidade verificar a prevalência, de HA em portadores de implante valvar aórtico, se a prevalência difere da população geral nos portadores de implante valvar por IA e EA e se a hipertensão já existia antes da intervenção.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados, retrospectivamente, 120 portadores de valvopatia aórtica crônica submetidos a implante valvar e seguidos em ambulatório pelo prazo

mínimo de 1 ano. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: grupo A, com 98 portadores de IA pura, ou predominante, idades entre 13 e 62 anos (30 ± 11 anos), de causa reumática (62%), luética (4%) ou indeterminada (34%); 82% brancos, 14% pardos, 4% negros e 69% do sexo masculino; grupo B, com 22 portadores de EA pura ou predominante, idades entre 33 e 56 anos (42 ± 14 anos), de origem congênita (14%), reumática (9%) ou indeterminada (77%), 91% brancos, 9% pardos e 68% do sexo masculino. Não foram incluídos portadores de dupla lesão balanceada.

O diagnóstico foi confirmado por cateterismo cardíaco e a indicação cirúrgica baseou-se,

principalmente, na progressão da classe funcional, alterações da repolarização ventricular no ECG e aumento da área cardíaca pela radiografia.

Foram implantadas 56 (47%) valvas tipo Starr-Edwards, 42 (35%) de disco (Lillehei-Kaster e Omni-Science) e 22 (18%) homólogas (valva aórtica de cadáver).

A pressão arterial (PA) foi observada antes e durante o primeiro ano de pós-operatório (PO). Considerou-se a PA sistólica no início dos ruídos de Korotkoff e diastólica, no desaparecimento dos mesmos^{11,12}. Nos pacientes com IA, antes da operação, foi considerado o abafamento dos ruídos, por esse corresponder mais proximamente aos valores intra-arteriais nessa circunstância^{13,14}. Foi, arbitrariamente, classificada como HA, quando a PA diastólica ≥ 95 mmHg¹⁵ em pelo menos duas ocasiões.

Aceitou-se, como prevalência da HA na população geral (PG), os dados obtidos por Debert Ribeiro e col.¹⁶ em 800.000 trabalhadores de São Paulo.

Na análise estatística¹⁷ empregou-se o qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando havia as restrições de Cochran, para avaliar as diferenças qualitativas entre os dois grupos. Com a distribuição binomial comparou-se a incidência de HA na PG e nos dois grupos. A diferença entre as médias foi estudada pelo teste "t" para médias independentes ou não, de acordo com o tipo de média. Na comparação entre a progressão da prevalência de HA com a idade no grupo A e na PG, aplicou-se o teste de regressão tomando-se a PG como referência, transformando-se as porcentagens em logaritmos decimais e verificando-se a significância do coeficiente angular pelo teste "t". O nível de significância foi 1% ($p < 0,01$).

RESULTADOS

No primeiro ano de PO, 52 pacientes apresentaram HA, 48 do grupo A e 4 do grupo B. A análise estatística demonstrou diferença significativa de prevalência entre os grupos A e B, assim como entre o grupo A e a PG (gráfico 1).

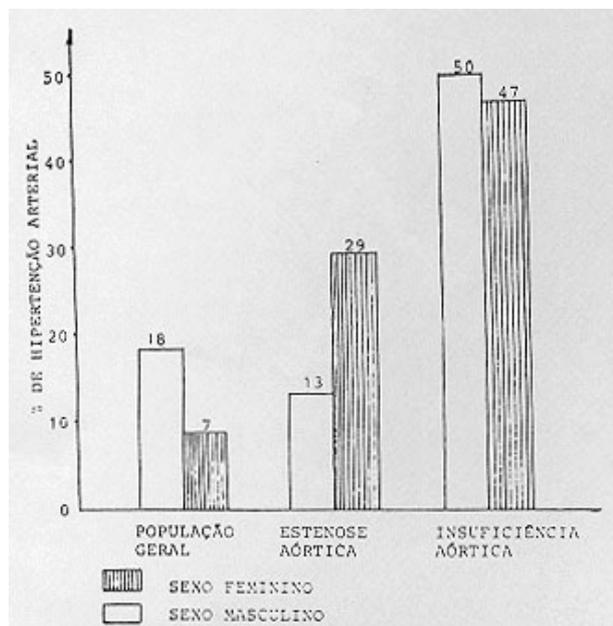


Gráfico 1 - Prevalência de hipertensão arterial em portadores de implante valvar por estenose e insuficiência aórtica e na população geral.

No grupo A, não houve diferença significativa de prevalência entre os sexos e, no grupo B, o reduzido tamanho da amostra não permitiu análise. Também não houve associação nos dois grupos, com prevalência de HA e causa da IA nem com o tipo de prótese. No grupo A, a prevalência de HA nos brancos (idade média de 33 ± 11 anos) foi de 42% e nos pardos e negros (idade média de 34 ± 10 anos) foi de 78%. Essa diferença foi estatisticamente significativa.

A prevalência de HA aumentou com a idade no grupo A, sendo maior que a da PG em todas as faixas etárias. O aumento da prevalência da HA com idade, apresentou uma progressão significativamente maior no grupo A do que na PG (gráfico 2).

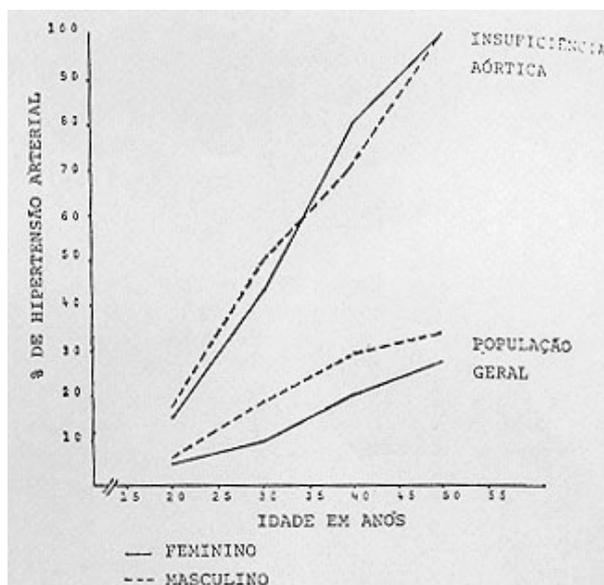


Gráfico 2 - Prevalência de hipertensão arterial por faixa etária na insuficiência aórtica, após a operação e na população geral.

Dos 48 pacientes do grupo A que manifestaram HA no primeiro ano de PO, 28% foram detectados no 1.º mês, 36% do 2.º ao 6.º mês e 36% do 7.º ao 12.º mês. Não foram observadas diferenças na época de manifestação da HA conforme o sexo, a idade, a raça, a causa da valvopatia e o tipo de prótese; todos os 4 hipertensos do grupo B foram identificados do 7.º ao 12.º, mês.

Nos pacientes do grupo A, observando-se a PA antes e no final do primeiro ano de PO, verificou-se que a modificação da PA nos hipertensos e nos não hipertensos, com o implante valvar, foi semelhante (gráfico 3). A comparação das médias das pressões, antes da operação, nas faixas etárias correspondentes, entre 20 e 39 anos, demonstrou que os hipertensos já apresentavam níveis significativamente mais elevados, tanto sistólicos como diastólicos (tab. I).

COMENTÁRIOS

A elevada prevalência de HA nos portadores de implante valvar por IA (49,0%), em relação à dos que apresentavam EA (18,2%), confirmou os achados de Layton e col.⁶. A maior prevalência nos negros e pardos concorda com os dados da literatura, sugestivos de que esses têm maior predisposição para desenvolver HA^{16,18}. A prevalência de HA, semelhante nos que portavam EA e na PG e maior nos que apresentavam IA, demonstrada em ambos os sexos e nos vários grupos etários, sugere uma causa pré-disponente de HA na IA. Em indivíduos da mesma

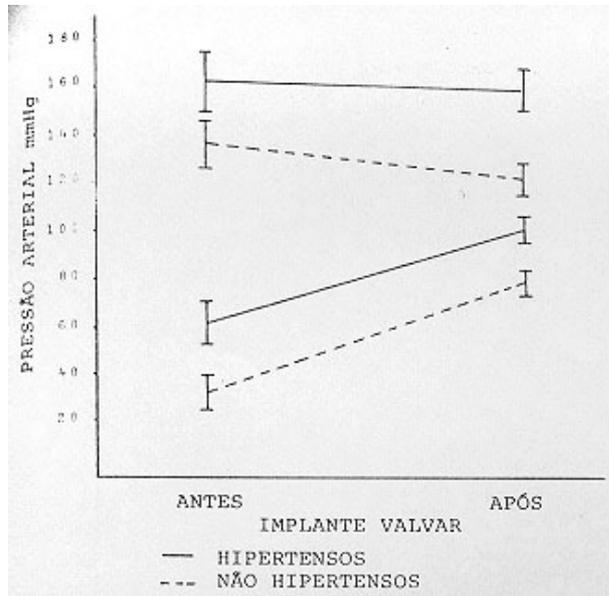


Gráfico 3 - Média e desvio-padrão da massa arterial sistólica e diastólica, antes e após o implante valvar, nos portadores de insuficiência aórtica que manifestaram e nos que não manifestaram hipertensão arterial após a operação.

TABELA I - Média e desvio padrão da pressão arterial sistólica e diastólica, antes do implante valvar, nos portadores de insuficiência aórtica que manifestaram e nos que não manifestaram hipertensão arterial após a operação, conforme a faixa etária.

Faixa etária	Pressão sistólica (mmHg)		Pressão diastólica (mmHg)	
	Hipertensos	não hipertensos	Hipertensos	não hipertensos
20 — 30	173 ± 18	137 ± 18*	58 ± 18	28 ± 17*
30 — 40	158 ± 28	133 ± 18*	63 ± 15	40 ± 11*
Total	167 ± 22	135 ± 18*	60 ± 17	33 ± 15*

* Diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,01$).

idade e sexo, de hábitos culturais semelhantes, em um mesmo eco-sistema e com os mesmos aspectos raciais, submetidos à mesma operação, com as mesmas técnicas, portadores de cardiopatia crônica, com lesão na mesma valva e repercussões principalmente no ventrículo esquerdo e na circulação sistêmica, a diferença mais notória é a amplitude da onda de pulso: normal ou diminuída na EA¹⁹ e aumentada na IA²⁰.

Tem-se atribuído ao aumento do débito cardíaco (DC), um dos fatores desencadeantes da HA essencial, seja conseqüente a aumento da volemia^{21,22} ou da reatividade simpática.²³ ou, ainda, de ambos²⁴. Muitos autores têm confirmado que, no início, da HA essencial, ocorre apenas aumento do DC, sem que a resistência periférica (RP) esteja alterada²⁵⁻²⁷. Essa aumentaria posteriormente, com normalização e redução, em fases mais tardias, do DC²⁸⁻³⁰. O aumento da RP decorreria, inicialmente, de alterações arteriolares funcionais e, mais tarde, orgânicas³¹⁻³³. No entanto, se o DC está elevado nas fases iniciais da HA essencial, a resistência arteriolar deveria diminuir³⁴, como ocorre normalmente durante a elevação do DC no exercício físico³⁵. Esses dados sugerem que a

origem da HA essencial seja por um aumento crônico do DC e, ao mesmo tempo, por inadequação da RP a este DC elevado³⁴.

Na IA compensada, o DC efetivo é normal em repouso¹⁹ e durante o esforço aumenta normalmente³⁶. O movimento retrógrado do sangue na diástole não foi verificado além das artérias femorais³⁷ e braquiais³⁸, de forma que na IA, enquanto compensada, o volume de sangue que chega até as arteríolas não está alterado. Contudo, a onda de pulso aumentada da IA, por caminhar de 15 a 200 vezes mais rapidamente através da parede arterial e das vibrações da massa sangüínea do que o fluxo de sangue na luz vascular³⁹, alcança as arteríolas. A esses pequenos vasos, por serem as artérias de menor complacência, cabe a amortização da onda de pulso (fig. 1), de modo que recebem normalmente uma onda de pulso de cerca de 40 mmHg e a passam aos capilares com no máximo 1 mmHg³⁹. O impacto crônico da onda de pulso elevada da IA moderada ou severa poderia induzir modificações arteriolares, no sentido de se adaptarem melhor à função de amortecimento, possivelmente com redução de sua complacência pela hipertrofia da camada muscular. Claro que essas inferências são hipotéticas, não existindo trabalhos divulgados, experimentais ou clínicos, que demonstrem o comportamento das pequenas artérias e arteríolas na IA.

É conhecida a possibilidade de fatores externos precipitantes aumentarem a incidência de HA, dependendo de sua intensidade alcançar o limiar de cada indivíduo⁴⁰. Duas comunidades vizinhas no Japão, em que a única diferença cultural era a ingestão de sódio, semelhante à ocidental em uma e muito mais elevada em outra, a prevalência da HA foi muito maior na segunda⁴¹. Outro exemplo de provocação desse limiar é a maior prevalência de HA nos indivíduos submetidos a e stresse prolongado¹⁶ e nos sedentários⁴². Por outro lado a menor quantidade desses fatores, como nos índios da nação Yanomano, se refletem na ausência de HA essencial⁴³. A IA seria um fator que contribuiria para o desencadeamento da HA.

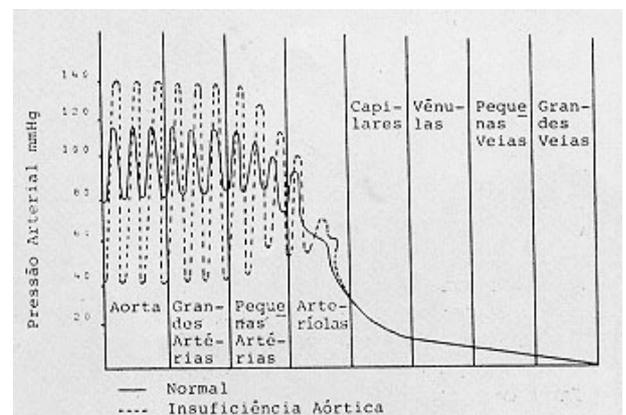


Fig.1- Diagrama da pressão sangüínea e da onda de pulso nas diversas partes da circulação (adaptado de guyton,39).

Foi demonstrado que o limiar para o desencadeamento da HA é menor em alguns indivíduos^{16,19,44}. A maior prevalência de HA nos pacientes da raça negra ou com ela miscigenados neste trabalho sugere que a IA propiciaria o aparecimento da HA mais facilmente nesses indivíduos.

É provável que o tempo de exposição aos fatores precipitantes da HA essencial, em indivíduos predispostos, também contribua para a maior incidência de HA⁴⁵. O aumento da prevalência da HA com a idade, nos portadores de implante valvar por IA, em proporção muito maior do que se eleva na PG (gráfico 2), insinua que a duração da IA também desempenha um papel no aumento dessa prevalência. A grande maioria dos pacientes operados por IA apresentou doença reumática na adolescência, portanto, a idade se relaciona com a duração da IA.

Se essas considerações são verdadeiras, isto é, se as alterações hemodinâmicas da IA forem as responsáveis pela elevada prevalência de HA encontrada, a operação não contribuiu para o desencadeamento da HA. O que reforça essa suposição é a semelhança da prevalência de HA nos portadores de implante valvar por EA e na PG. Assim, os hipertensos já o deveriam ser antes da operação. Os achados confirmam essa impressão pois, como se pode observar no gráfico 3, a operação não modificou de forma diferente a PA sistólica e a diastólica nos hipertensos e nos não hipertensos com implante valvar por IA. A correção da IA apenas evidenciou a HA, antes encoberta pelas modificações hemodinâmicas da valvopatia. Além disso, os hipertensos já apresentavam níveis tensionais evidentemente mais elevados antes da operação (tab. I).

Outras razões podem ser aventadas para explicar essa elevada prevalência de HA na IA. A causa predominante da IA foi a doença reumática, mas não existe evidência da associação dessa com a HA e a ocorrência simultânea com a glomerulonefrite é rara⁴⁶. Schöder⁴⁷ encontrou níveis elevados da atividade de renina plasmática em portadores de IA, o que não foi verificado por Lorena⁴⁸. Nesse mesmo estudo^{48,49}, os portadores de IA apresentaram taxas reduzidas de cininogênio de alto peso molecular, comparáveis somente aos encontrados na HA maligna⁵⁰. Porém, essas alterações hormonais poderiam ser induzidas pela onda de pulso elevada, necessitando mais investigações para sua elucidação.

A presença de HA na IA, de forma velada pela redução da PA diastólica na valvopatia, se reveste de uma maior gravidade, pois, à sobrecarga de volume da IA soma-se a sobrecarga de pressão da HA. O aumento da RP, além de impor maior impedância ao esvaziamento do ventrículo esquerdo, prejudica alguns mecanismos de compensação da IA, como a abertura precoce da valva aórtica^{51,52}, esta aumenta o período ejetivo às custas da redução do pré-ejetivo. Também incrementa o refluxo de sangue da IA, devido ao maior gradiente diastólico de pressão entre os vasos e o ventrículo esquerdo²⁰.

Esses pacientes - a metade dos portadores de IA - com a pré e a pós-carga aumentadas, provavelmente desenvolvem "deterioração" do ventrículo esquerdo mais precocemente, modificando a história natural dessa valvopatia. Também é possível que muitos desses pacientes preencham os critérios de indicação cirúrgica antecipadamente, sendo submetidos à troca valvar, que talvez pudesse ser protelada.

O que corrobora essas suposições é o fato de os vasodilatadores atenuarem as manifestações hemodinâmicas da IA⁵³⁻⁵⁷ e as drogas vasopressoras a intensificarem.⁵⁸⁻⁶¹

Concluimos que a HA é freqüente na IA, geralmente encoberta pelas alterações hemodinâmicas da valvopatia. A onda de pulso aumentada seria a causa provável da HA, somando-se a outros fatores pré-disponentes. A elevação da pós-carga pela HA, acrescentando-se à pré-carga aumentada da IA e prejudicando alguns de seus mecanismos de compensação, poderia precipitar o desgaste do ventrículo esquerdo.

SUMMARY

Arterial pressure of 120 patients with aortic valve replacement (98 had aortic regurgitation (AR) and 22 had aortic stenosis) were studied. They observed that former showed a high incidence (49.0%) of arterial hypertension (AH), contrary to the latter (18.2%) that showed an incidence similar to that of the general population. They also observed that surgery did not contribute to the AH and that hypertensive patients with AR had hypertension before surgery, while the duration of the AR had a relationship with the greater incidence of AH. It was concluded that the increased pulse wave in the AR could be responsible for the high incidence of AH.

REFERÊNCIAS

1. Chaptal, P. A.; Grolleau-Raoux, D.; Millet, F.; Grolleau-Reoux, R. - Les crises hipertensives dans la chirurgie de L'insuffisance coronarienne; prévention par le diazépam. *Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc.* 14: 255, 1975.
2. Estefanous, F. G.; Tarazi, R. C.; Viljoen, F. J.; Tawil, M.Y. - Systemic hypertension following myocardial revascularization. *Am. Heart J.* 85: 732, 1973.
3. Viljoen, P. J.; Estefanous, F. G.; Tarazi, R. C. - Acute hypertension immediately after coronary artery surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 71: 548, 1976.
4. Estefanous, F. G.; Tarazi, R. C. Buckley, S.; Taylor, P. - Arterial hypertension in immediate postoperative period after valve replacement. *Dr. Heart J.* 40: 718, 1978.
5. McQueen, M. J.; Watson, M. E.; Bain, W. H. - Transient systolic - hypertension after aortic valve replacement. *Br. Heart J.* 34: 227, 1972.
6. Layton, C. Monro, J.; Bridgen, W.; McDonald, I.; McDonald, A.; Weaver, J. - Systemic hypertension after homograft aortic valvar replacement - a cause of late homograft failure. *Lancet.* 2: 1343, 1973.
7. Corrigan, D. S. - On permanent patency of the mouth of the aorta or inadequacy of the aortic valves. *Edinburgh Med Surg. J.* 37: 225, 1832.
8. Degeorges, M.; Delzant, J. F. - Eléments de pronostic de l'insuffisance aortique is olée recueillis chez 206 malades ages de moins de 50 ans. *Sem. Hôp. Paris* 42: 1171, 1966.

9. Spagnuolo, M.; Kloth, H.; Taranta, A.; Doyle, E.; Pasternack, 13. - Natural history of rheumatic aortic regurgitation. *Circulation*, 54: 368, 1971.
10. Goldschlager, N.; Pfeifer, J.; Cohn, K.; Popper, R.; Arthur, S. - The natural history of aortic regurgitation. A clinical and hemodynamic study. *Am. J. Med.* 54: 577, 1973.
11. Bordley, J.; Connor, C. A. R.; Hamilton, W. F.; Kerr, W. J., Wiggers, C. J. - Recommendations for human blood pressure determinations by sphygmomanometers. *Circulation*, 4:503,1951.
12. London, S. B. London, R. E. - Critique of indirect diastolic end point - muffling vs "last" sound. *Arch. Inter. Med.* 119: 39, 1967.
13. Aygen, M. M. - A new method for indirect determination of diastolic pressure in patients with aortic regurgitation. *Israel J. Med. Sci.* 2: 251, 1967.
14. Goldstein, S.; Killip, T. - Comparison of direct and indirect arterial pressures in aortic regurgitation. *N. Engl. J. Med.* 267: 1121, 1962.
15. World Health Organization - Arterial hypertension and ischaemic heart disease: preventive aspects. World Health Organization, Geneva, 1962 p. 28 (Technical report series 231).
16. Debert Ribeiro, M. B.; Ribeiro, A. B.; Stabile Neto, C.; Chaves, C. C.; Kater, C. E.; Iunes, M.; Saragoça, M. A. S.; Zanela, M. T.; Ancão, M. S.; Marson, O.; Kohlmann Jr., O.; Franco, R. J. S.; Nunes, S. F.; Ramos, O. L. - Hypertension and economic activities in São Paulo, Brazil. *Hypertension*, 3 (suppl. II): 233, 1981.
17. Sokal, R. R. Rohlf, F. J. - *Biometry*. Freeman, San Francisco, 1969.
18. Page, T. H. - Pathogenesis of arterial hypertension. *JAMA*, 140: 451, 1949.
19. Braunwald, E. - Valvular heart disease. In: - *Heart diseases - a textbook of cardiovascular medicine*. 2.ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1984. p. 1063-135.
20. Argüelles, E.; Fakoury - Insuficiência aórtica. In: Argüelles, E.; Fiszman, P.; Fakoury, L. - *Febre Reumática e Doenças Valvulares do Coração*. Intermedica, Rio de Janeiro, 1984. p. 403-501.
21. Guyton, A. C.; Colman, T. G.; Cowley, A. W. Jr.; Mannino, R. D.; Norman, R. A. Jr. - Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long term regulation and hypertension. *Am. J. Med.* 52: 584, 1972.
22. Shipley, R. E.; Study, R. S. - Changes in renal blood flow excretion of inulin, glomerular filtration rate, tissue pressure and urine flow with acute alterations of renal artery blood pressure. *Am. J. Physiol.* 167: 676, 1951.
23. Brod, J. V.; Fencel, V.; Hejli, Z.; Jirka, J. - Circulatory changes underlying blood pressure elevation during acute emotional stress (mental arithmetic) in normotensive and hypertensive subjects. *Clin. Sci.* 18: 269, 1959.
24. Horrobin, D. F. - A theory of hypertension. *Lancet*, 1: 574, 1966.
25. Eich, R. H.; Cuddy, R. P.; Smulyan, H. Lyons, R. H. - Hemodynamics in labile hypertension: a follow-up study. *Circulation*, 34: 299, 1966.
26. Finkelman, S.; Worcel, M.; Agrest, A. - Hemodynamic patterns in essential hypertension. *Circulation*, 31: 356, 1965.
27. Sannerstedt, R. - Hemodynamic response to exercise in patients with arterial hypertension. *Acta. Med. Scand.* 180 (suppl. 485): 1, 1966.
28. Frohlich, E. D.; Ulrich, M.; Dustan, H. P.; Page, I. H. - A hemodynamic comparison of essential and renovascular hypertension. *Circulation*, 35: 289, 1967.
29. Green, H. D.; Schmid, H. E.; Rapela, C. E. - Autoregulation in vascular beds. Possible role of autoregulation in increased resistance to flow hypertension. *Hypertension*, 13: 144, 1965
30. Ledingham, J. M.; Cohen, R. D. - Circulatory changes during the reversal of experimental hypertension. *Clin. Sci.* 22: 69, 1962.
31. Folkow, B.; Grimby, G.; Thulesius, D. - Adaptive structural changes of vascular walls in hypertension and then relation to the control of the peripheral resistance. *Acts, Physiol. Scand.* 44: 255, 1958.
32. Sommers, S. C.; Relman, A. S. Smithwick, R., H - Histologic studies of kidney biopsy specimens from patients with hypertension. *Am. J. Pathol.* 34: 685, 1958,
33. Hollander, W.; Kramsch, D. M.; Farnelant, M.; Maddoff, L. M. - Arterial wall metabolism in experimental hypertension of coarctation of the aorta of short duration. *J. Clin. Invest.* 47: 1221, 1968.
34. Mason, D. T. - Afterload reduction and cardiac performance. *Am. J. Med.* 65: 106, 1978.
35. Lund-Johansen, P. - Hemodynamics in early essential hypertension. *Acta Med. Scand. Suppl.* 482: 8, 1967.
36. Boucher, C. A.; Wilson, R. A.; Kanarek, D. J.; Hutter, A. M.; Okada, R. O.; Liberthson, R. R.; Strauss, H. W.; Pohost, G. M. - Exercise testing in asymptomatic or minimally symptomatic aortic regurgitation: relationship, of left ventricular ejection fraction to left ventricular filling pressure during exercise. *Circulation*, 67: 1091, 1983.
37. Rittenhouse, E. A.; Strandness, D. E. - Oscillatory flow patterns in patients with aortic valve disease. *Am. J. Cardiol.* 28: 568, 1971.
38. Tunstall-Pedoe, D. S. - Blood velocity measurements in aortic regurgitation using heated thin film and ultrasonic techniques. *Br. Heart J.* 33: 611, 1971. (resumo).
39. Guyton, A. C. - *Circulação sistêmica*. In: - *Tratado de Fisiologia Médica*. 5 ed. Interamericana, Rio de Janeiro, 1976. p. 210-20.
40. Kaplan, N. M. - Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. In: Braunwald, E. - *Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. Saunders, Philadelphia, 1984. p. 849-901.
41. Friedberg, C. K. - El corazón en la hipertensión y en las enfermedades renales. In: -, *Enfermedades del Corazón*. 3^a ed. Interamericana, México, 1969. p. 1336-83.
42. Fitzgerald, D. W. - Labile hypertension and jogging: new diagnostic tool or spurious discovery? *Br. Med. J.* 282: 542, 1981.
43. Oliver, W. J.; Cohen, E. L. Neel, J. V. - Blood pressure, sodium intake and sodium related hormones in the Yanomano Indians, a "not-salt culture". *Circulation*, 52: 146, 1975.
44. Kirkendall, W. M.; Nottebohm, G. A. - Essential hypertension. In: Genets, J.; Koiw, E.; Kuchel, O. - *Hypertension*. McGraw-Hill, New York, 1977. p. 674-92.
45. Miall, W. E.; Lovell, H. G. - Relation between change of blood pressure and age. *Br. Med. J.* 2: 660, 1967.
46. Taranta, A. - Rheumatic fever. In: Hollander, J. L. - *Arthritis and Allied Conditions*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1972. p. 736-820.
47. Schroder, E. - Plasmareninverhalten bei Hoerzvitien mit grober und Kleiner Blutdruckamplitude sowie Polyglobulie. *Z. Kreislauf.* 59: 517, 1970.
48. Lorena, Y. G. - Sistema plasmático das cininas na insuficiência aórtica - contribuição ao estudo dos mecanismos de compensação. São Paulo, 1985. (Tese, Escola Paulista de Medicina). no prelo.
49. Lorena, Y. G.; Voos, A.; Casarini, D. E.; Andrade, C. H. V.; Cançado, M. A. P.; Sigulem, D.; Stella, R. C. R.; Stella, S. R. - Estudo do sistema plasmático das cininas em portadores de insuficiência aórtica, após terapêutica. XII Congresso Brasileiro de Nefrologia. Salvador, 1984.
50. Almenda, F. A.; Stella, R. C. R.; Voos, M. S.; Aszen, H.; Ribeiro, A. B. - Malignant hypertension: a syndrome associated with low plasma kininogen and kinin potentiating gactor. *Hypertension* 3 (suppl. II): 46, 1981.
51. Friedberg, C. K. - Insuficiencia aórtica. In: - *Enfermedades del Corazoó*. 3^a ed. Interamericana, México, 1969. p 996-1018.
52. Del Nero Jr., E.; Papaleo, Neto, M.; Moffa, P. J.; Ortiz, J. - Valvopatias. In: - *Semiologia. Cardiológica não-Invasiva*. Epume, Rio de Janeiro, 1979. p. 231-79.
53. Suh, S, K. - Differentation of the murmur of aortic regurgitation and pulmonary regurgitation with amyl nitrite. *Circulation*, 22: 820, 1960. (resumo).

54. Giusti, C.; Cinotti, G.; Pentimone, F.; Gelli, G.G - Sulle modificazioni fonocardiografiche dei soffi diastolici dopo somministrazione di farmaci vasoattivi. *Folia Cardiol.* 23: 379, 1964.
55. Adelman, A. G.; Wigle, E. D.; Ranganathan, N.; Grant, W.G. - Sudden, severe aortic regurgitation reversal of the abnormal hemodynamics by amyl nitrite inhalation. *Chest*, 66: 203, 1974.
56. Greenberg, B. H.; DeMots, H.; Murphy, E.; Rahirntoola, S. - Beneficial effects of hydralazine on rest and exercise hemodynamics in patients with chronic severe aortic insufficiency. *Circulation*, 62: 49, 1980.
57. Andrade, C. H. V.; Santos F.º, D. V.; Nacarato, E.; Brandão, A. C.; Oliveira F.º, J. A. Pfeferman, A.; Barcellini, A. - Avaliação funcional do tratamento a médio prazo com diurético associado a vasodilatador na insuficiência aórtica. *Arq Bras. Cardiol.* 41 (supl. 1): 146, 1983. (resumo).
58. Regan, T. J., Defazio, V.; Binak, K.; Hellems, H. K. - Norepinephrine induced pulmonary congestion in patients with aortic valve regurgitation. *J. Clin. Invest.* 38: 1564, 1959.
59. Hopkins, B. E.; Taylor, R. R. - Influence of various catecholamines on aortic regurgitation. *J. Appl. Physiol.* 34: 309, 1973.
60. Hockings, B. E. F.; Cope, G. D.; Clark, G. M.; Taylor, R. R. - Comparison of vasodilator drug prazosin with digoxin in aortic regurgitation. *Br. Heart J.* 43: 550, 1980.
61. Andrade, C. H. V.; Nacarato, E.; Santos F.º, D. V.; Oliveira, F.º J A.; Pancotti, S. L.; de Paola, A. A. V.; Barcellini, A. - Avaliação funcional do digital na insuficiência aórtica crônica. *Arq. Bras. Cardiol.* 43 (supl. I): 130, 1984. (resumo)