

A NORMALIZAÇÃO DA COMPLACÊNCIA E DA HIPERTROFIA VENTRICULAR NA HIPERTENSÃO ARTERIAL. ESTUDO DUPLO-CEGO COM DUAS ASSOCIAÇÕES DE BETABLOQUEADOR E DIURÉTICO.

KALIL LAYS MOHALLEN, LÉCIO LUIZ AMARAL DO PATROCÍNIO, DÉBORA CÉLNIK, DANY DAVID KRUCZAN, LUIZ PINHEIRO, LUIZ HENRIQUE WEITZEL, JOÃO BOSCO, JORGE ANTONIO BENEDITO SEKEFF E ARTHUR DE CARVALHO AZEVEDO.

Foi avaliada a complacência e a hipertrofia ventricular em 24 pacientes com hipertensão arterial (HA) leve ou moderada (pressão sistólica entre 160 a 180 e diastólica entre 90 e 120 Hg). Doze pacientes tomaram diariamente 100 mg de atenolol e 25 mg de clortalidona (grupo A) e 12 tomaram 100 mg de metoprolol e 12,5 mg de hidroclorotiazida (grupo B). O estudo foi duplo-cego, precedido de 4 semanas com placebo e com avaliação ecocardiográfica (eco) e laboratorial após 24 e 36 semanas de tratamento. As drogas foram bem toleradas e com normalização das pressões sistólicas e diastólicas em todos, embora com diminuição maior da pressão sistólica ($p < 0,01$) no grupo A. A bradicardização foi semelhante nos 2 grupos.

As seguintes medidas eco diminuíram significativamente: espessura diastólica da parede posterior (EDPP), espessura diastólica do septo (EDS), índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE), estresse sistólico (ES) e complacência ventricular medida pelo tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo (TRIV).

Graças às duas avaliações, com 24 e com 36 semanas de tratamento, pôde-se observar que a normalização foi contínua e progressiva, maior na fase final do que na intermediária. Esse fato parece confirmar a necessidade de um tratamento prolongado e continuado da HA, para se obter o melhor resultado. Por outro lado, os índices de função sistólica não se alteraram (fração de ejeção, fração de encurtamento do diâmetro interno do VE). Houve discreto aumento dos valores sanguíneos de ácido úrico, glicose e colesterol e pequena diminuição do potássio, com ambas associações de drogas e quase sempre dentro dos limites da normalidade.

A hipertensão arterial (HA) leva quase sempre a uma hipertrofia ventricular esquerda (HVE) de maior ou menor intensidade e a uma diminuição da complacência ventricular. A mortalidade na HA quando associada com a HVE é duas vezes maior do que na HA sem HVE associada¹. Por outro lado, o aumento da rigidez ventricular, que é uma constante na HA, com HVE, leva a uma dificuldade no enchimento atrioventricular, elevando a pressão capilar pulmonar e, sobretudo no velho, pode produzir uma insuficiência cardíaca, por dificuldade no enchimento diastólico ventricular²⁻⁴. A HVE e o aumento da massa ventri-

cular associam-se também com maior risco de eventos cardiovasculares na HA⁵.

Trabalhos recentes vêm relatando a redução da HVE e a melhora da complacência ventricular com o tratamento da HA². Recentemente foi apresentada a experiência inicial dos autores mostrando a regressão da hipertrofia ventricular e a normalização da complacência com o tratamento anti-hipertensivo⁶.

Não temos conhecimento de nenhum outro trabalho na literatura brasileira avaliando pela ecocardiografia as alterações morfofuncionais do coração na HA e sua evolução pelo tratamento anti-hipertensivo.

A ecocardiografia com a análise pelo modo M e bidimensional permite facilmente avaliar as alterações anatômicas e funcionais do coração, possibilitando exames seriados e evolutivos.

Serão aqui apresentados os efeitos de duas associações de betabloqueador e diurético sobre a hipertrofia, a massa ventricular e a complacência ventricular em pacientes com HA.

MATERIAL E MÉTODOS

No Instituto Estadual de Cardiologia foram selecionados 24 hipertensos (9 homens e 15 mulheres) com idade entre 20 e 55 anos (média $40,8 \pm 10,4$ anos) que preenchiam os seguintes requisitos: pressão arterial sistólica (PAS) entre 160 e 180 mm Hg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) entre 90 e 120 mm Hg; conformação torácica que permitisse registros de traçados ecocardiográficos nítidos ao módulo-M, e nos quais, pela avaliação clínica, radiológica, eletro e ecocardiográfica uni e bidimensional, fosse excluída a presença de outras patologias cardiovasculares ou doenças sistêmicas.

Inicialmente foram selecionados 45 pacientes, dos quais 20 foram excluídos por não apresentar boa "janela" ecocardiográfica e 1, por abandono do tratamento.

De cada paciente foi obtida uma história clínica detalhada, um exame físico completo, sendo suspensa toda medicação de que estivesse fazendo uso, e administrado um placebo por um período de 4 semanas. Durante este período com placebo, os pacientes foram avaliados semanalmente quanto à presença de sintomas e foi medida a pressão arterial (PA).

Medida da PA: Durante o período de uso do placebo e em todas as avaliações posteriores, a PA foi medida usando-se um manômetro aneróide, sendo definida a fase 1 e 5 dos ruídos de Korotkoff como a PAS e PAD, respectivamente. Foi considerada como a PA de cada exame a média de 6 medidas, feitas com um intervalo de 1 minuto entre si (3 medidas feitas com o paciente sentado e 3 com o paciente em posição ortostática, no braço direito), sempre após um período de 3 a 5 minutos de repouso em um ambiente calmo. As medidas da PA durante o estudo foram sempre feitas no mesmo período do dia, entre 9 e 11 horas.

Ao final das 4 semanas do período de placebo, foi obtido um ecocardiograma módulo-M (orientado pelo bidimensional), realizado num aparelho com transdutor de 3 Mhz registrado a uma velocidade de 50 mm/s. Foram feitas medidas da espessura sistólica (ESPP) e diastólica (EDPP) na parede posterior do ventrículo esquerdo (VE), espessura sistólica (ESS) e diastólica (EDS) do septo ventricular, diâmetro sistólico (DS) e diastólico (DD) do VE. As medidas foram feitas de acordo com as recomendações da American Society of Echocardiography⁷. A partir dessas medidas ecocardiográficas diretas, foram derivados os seguintes índices:

Fração de encurtamento do diâmetro interno do VE (% Δ D) foi calculado como:

$$\frac{DD-DS}{DD}$$

Fração de ejeção do VE foi calculada como:

$$\frac{(DD)^3 - (DS)^3}{(DD)^3}$$

A massa ventricular esquerda foi calculada usando-se a fórmula: $(DD + EDS + EDPP)^3 \times 1,05 - 13,6$ g.

O índice de massa foi calculado dividindo-se o valor da massa ventricular pela superfície corporal do paciente.

Os volumes ventriculares foram calculados a partir dos diâmetros (D), segundo a fórmula de Teichholz⁸:

$$\text{volume} = \frac{7,0}{2,4 + D} \times D^3$$

O cálculo do estresse parietal sistólico foi feito segundo a fórmula⁷:

$$\text{estresse} = \frac{0,33 \times PAS \times DS}{ESPP \frac{(1 + ESPP)}{DS}}$$

Para avaliação da complacência ou distensibilidade ventricular usou-se a medida de tempo de relaxamento isovolumétrico ventricular (TRIV), empregando 2 técnicas: 1) medindo, num registro simultâneo ecofonocardiográfico, o intervalo entre o fechamento da valva aórtica (marcado pela primeira vibração do 2.º ruído) e a abertura da valva mitral no eco modo M (intervalo A -M)⁹; 2) medindo, no eco modo M, o intervalo de tempo entre o pico sistólico da parede posterior e o início da abertura da valva mitral¹⁰.

Os resultados dessa primeira avaliação pós-placebo foram denominados medidas basais.

Após essa avaliação basal, os pacientes foram divididos randomicamente em 2 grupos: o grupo A recebeu uma associação fixa de 100 mg de atenolol e 25 mg de clortalidona (associação A), e o grupo B recebeu uma associação fixa de 100 mg de metropolol e 12,5 mg de hidroclorotiazida (associação B), ambos na posologia de 1 comprimido diário, de maneira duplo-cega, durante 36 semanas.

Os pacientes foram avaliados a cada 4 semanas, com medida de PA. Na 24.ª e na 36.ª semana foi novamente realizado um ecocardiograma com medidas semelhantes às descritas (denominadas medida intermediária e medida final, respectivamente), e os valores encontrados foram comparados com os valores basais.

Os valores sanguíneos de glicose, colesterol, triglicerídeos, uréia, ácido úrico e potássio foram também obtidos nas 3 fases: basal, intermediária e final.

Para todas as variáveis analisadas foram feitas 3 comparações estatísticas: entre a basal e a intermediária, entre a intermediária e a final e entre a basal e a final.

A significância estatística das diferenças foi avaliada pela análise de variância. Para comparações específicas foi usado o teste “t” de Student.

RESULTADOS

Efeitos sobre a PA - Os efeitos das associações A e B sobre os níveis da PA são mostrados na tabela

I. Ambas as associações reduziram significativamente a PAS e a PAD (p < 0,01).

Para a PAS observou-se uma queda progressiva da PA, bem mais intensa com a droga A e, por isso, a PAS final foi significativamente menor (p < 0,05) no grupo A do que no grupo B (119 e 132 mm Hg) respectivamente.

TABELA 1 — Valores médios e desvios-padrão da pressão arterial, da frequência cardíaca e de diferentes variáveis ecocardiográficas nos grupos A e B nas 3 fases: basal (pré-tratamento), intermediária (após 24 semanas de tratamento) e final (após 36 semanas de tratamento). Comparação estatística feita entre as 3 fases e entre a basal e final. Para abreviações, vide texto

	P. A. S.	P. A. D.	Frequência Cardíaca	E. D. P. P.	E. D. S.	DD	DS	E. S. P. P.	ESS	Índice de Massa	% AD	FE	V. S. E.	V. D. E.	Espessura sistólica	TRIV
	mm Hg	mm Hg	bpm	cm	cm	cm	cm	cm	cm	g m ⁻² sc	%	%	ml	ml	1000 dinas	ms
Grupo A basal	165 ± 18	110 ± 13	84 ± 39	0,99 ± 0,11	1,04 ± 0,18	4,75 ± 0,58	3,76 ± 0,51	1,58 ± 0,28	1,50 ± 0,25	145 ± 35	41 ± 8	77 ± 8	39 ± 12	188 ± 27	57,9 ± 18,6	112,1 ± 25
Intermediária	129 ± 14	84 ± 18	69 ± 14	0,88 ± 0,12	0,95 ± 0,16	4,86 ± 0,40	2,90 ± 0,30	1,60 ± 0,33	1,40 ± 0,27	130 ± 38	39 ± 4	75 ± 6	32 ± 8	111 ± 21	51,5 ± 13,5	82,8 ± 20,4
Final	110 ± 10	78 ± 7	67 ± 11	0,83 ± 0,13	0,94 ± 0,15	4,80 ± 0,44	2,64 ± 0,43	1,65 ± 0,39	1,48 ± 0,25	121 ± 38	44 ± 6	79 ± 7	26 ± 9	110 ± 27	45,2 ± 22,8	76 ± 32
Grupo B basal	162 ± 14	106 ± 7	86 ± 9	0,90 ± 0,12	0,91 ± 0,18	4,85 ± 0,60	3,05 ± 0,51	1,59 ± 0,20	1,35 ± 0,25	150 ± 45	36 ± 5	73 ± 6	38 ± 14	115 ± 32	72,6 ± 26,5	105,2 ± 28,4
Intermediária	134 ± 13	89 ± 12	70 ± 31	0,85 ± 0,10	0,88 ± 0,10	4,87 ± 0,55	3,02 ± 0,46	1,51 ± 0,27	1,30 ± 0,19	137 ± 35	37 ± 7	74 ± 9	36 ± 13	112 ± 28	63,7 ± 28	82,6 ± 15,2
Final	132 ± 16	84 ± 10	68 ± 13	0,77 ± 0,11	0,80 ± 0,17	4,75 ± 0,33	3,00 ± 0,37	1,42 ± 0,23	1,27 ± 0,18	122 ± 35	37 ± 7	73 ± 10	35 ± 10	107 ± 29	65,1 ± 21,4	73 ± 11,4

* p < 0,05 ** p < 0,01 *** p < 0,02

Para a PAD a queda tensional também foi significativa e progressiva, sem diferença significativa entre os dois grupos, embora com tendência a maior queda no grupo A (110 - 84 - 78 mm Hg) do que no grupo B (106 - 89 - 84 mm Hg) (fig. 1).

Efeitos sobre a frequência cardíaca - Os efeitos das associações A e B na frequência cardíaca são mostrados na tabela I. Similarmente ao efeito na pressão arterial, houve uma redução significativa da frequência cardíaca na fase intermediária que se manteve na fase final em relação à basal nos 2 grupos. Não houve diferença significativa na frequência cardíaca final em relação à intermediária.

Medidas ecocardiográficas (tab. I)

Espessura diastólica da parede posterior (EDPP) - Em ambos os grupos observou-se uma diminuição progressiva da EDPP, que no grupo A foi significativa tanto entre o valor basal e o intermediário como entre o intermediário e o final. No grupo B essa diminuição só não foi significativa na comparação entre o valor e o intermediário.

Espessura diastólica do septo interventricular (EDS) - Também em ambos os grupos observou-se uma diminuição progressiva da EDS, que foi significativa nos 2 grupos na comparação entre o valor basal e o final.

Diâmetro diastólico (DD) e diâmetro sistólico (DS) - Não ocorreram variações significativas nem no DD nem no DS.

Espessura sistólica da parede posterior (ESPP) - Nos 2 grupos ocorreu uma diminuição da ESPP que só foi significativa no grupo B, na comparação entre os valores basal e final (p < 0,05).

Espessura sistólica do septo (ESS) - Não houve nenhuma alteração significativa na ESS.

Índice de massa do VE - No grupo A, foi verificada redução significativa do índice de massa do VE nas medidas intermediárias e final em relação à basal. Não houve diferença significativa entre os valores finais e intermediários. No grupo B, não houve redução significativa nos valores do índice de massa entre as medidas intermediárias e basais e nem entre as finais

e intermediárias, mas, quando comparados os valores finais e basais, houve uma significativa redução do índice de massa.

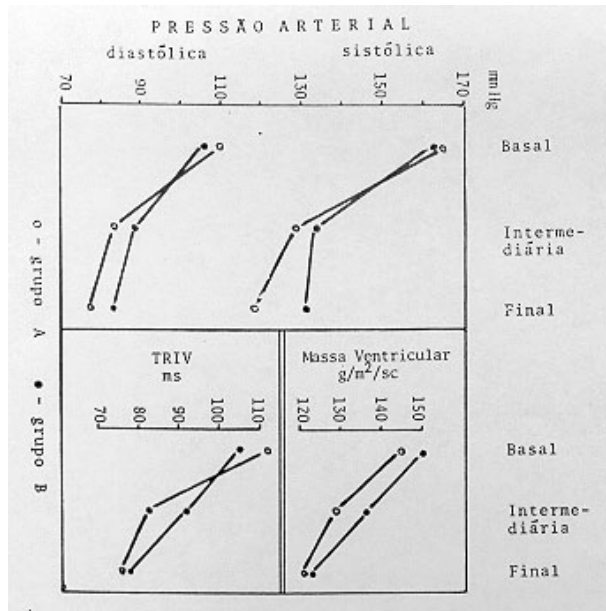


Fig. 1 - Variação da pressão arterial, da massa ventricular por m²/superfície corporal e do TRIV nos grupos A e B nas três fases - basal (pré-tratamento), intermediária (após 24 semanas de tratamento) e final (após 36 semanas de tratamento). Observar que a normalização dos valores é contínua e progressiva.

Porcentagem de encurtamento do diâmetro (VE)(%ΔD) - Foi verificado, no grupo A, um aumento significativo ($p < 0,05$) da % ΔD na fase final, quando comparada com os valores intermediários e com os valores basais. No grupo B, não houve alteração significativa desse parâmetro nas 2 fases do tratamento.

Fração de ejeção do VE (FE) - No grupo A, houve redução significativa da FE nos valores intermediários em relação aos basais, e houve aumento significativo da FE nos valores finais em relação aos intermediários. Entre os valores finais e basais houve elevação significativa na FE no grupo A, o mesmo não ocorrendo no grupo B (tab. I).

Tanto no grupo A como no grupo B, não foram verificadas alterações significativas nos valores do volume sistólico final. O estresse sistólico apresentou diminuição progressiva no grupo A, atingindo significância estatística a comparação entre os valores extremos, basal e final. No grupo B não houve alteração significativa.

Tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) - Diminuiu progressivamente nos 2 grupos e, em ambos, essa diminuição foi significativa na comparação valor basal fase intermediária e na comparação fase intermediária fase final (tab. I e fig. 1).

TABELA II - Valores médios e desvios-padrão dos níveis sanguíneos de potássio, colesterol, triglicéridos, glicose, uréia e ácido úrico dos grupos A e B na fase basal (pré-tratamento), intermediária (após 24 semanas de tratamento) e final (após 36 semanas de tratamento). Comparação estatística feita entre as 3 fases e entre a basal e a final.

	Potássio mEq	Colesterol mg%	Triglicéridos mg%	Glicose mg%	Uréia mg%	Ácido úrico mg%
Grupo A						
Basal	4,1 ± 0,3	191 ± 85	147 ± 51	86 ± 21	30 ± 11	5,9 ± 1,7
Intermediária	3,9 ± 0,4	219 ± 37	166 ± 88	92 ± 18	33 ± 9	7,6 ± 2,5
Final	4,0 ± 0,5	211 ± 43	132 ± 53	94 ± 12	33 ± 10	6,7 ± 1,2
Grupo B						
Basal	4,2 ± 0,2	179 ± 25	130 ± 68	95 ± 16	31 ± 6	5,3 ± 0,8
Intermediária	3,9 ± 0,3	207 ± 47	154 ± 87	96 ± 15	34 ± 6	6,0 ± 1,5
Final	4,0 ± 0,3	216 ± 42	150 ± 44	104 ± 22	30 ± 9	5,9 ± 1,3

ns — não significativo ** $p < 0,01$

Os níveis de potássio, embora não chegassem a valor anormal, diminuíram significativamente na fase intermediária, mas já na fase final, a diferença não foi significativa (tab. II).

Em ambos os grupos houve elevação do colesterol, que só foi significativa no grupo B, talvez porque o seu valor basal fosse bem menor do que no grupo A (tab. II).

A glicemia elevou-se progressivamente nos 2 grupos, sempre dentro dos limites da normalidade e não significativamente (tab. II).

A uréia não sofreu alteração significativa (tab. II).

O ácido úrico, embora sem alteração significativa, elevou-se nos 2 grupos, atingindo valores anormais ($> 7,0$ mg %) no grupo A (tab. II).

DISCUSSÃO

A HVE é a principal adaptação cardíaca ao aumento da carga hemodinâmica imposta pela hipertensão arterial sistêmica. Além disso, a detecção da HVE em pacientes com hipertensão arterial prediz um risco aumentado de complicações cardíacas subjacentes e morte^{11,12}. Devido a esses fatos, tem-se especulado que a correta identificação de pacientes com HVE, juntamente com sua reversão eficaz pela terapia anti-hipertensiva poderia ser clinicamente importante.

Várias questões, no entanto, teriam que ser respondidas. Pode a HVE ser revertida pelo tratamento da hipertensão? Os tipos de medicamentos diferem na sua habilidade de induzir regressão da HBE? Os pacientes se beneficiam da regressão da HVE?

Estas questões não podiam ser respondidas até recentemente porque os métodos não-invasivos disponíveis - eletrocardiograma e exame radiológico - dão informações relativamente incertas sobre a HVE. O advento da ecocardiografia tornou possível a visualização direta das espessuras parietais e do tamanho das câmaras cardíacas. A comparação de ecocardiograma modulo - M com achados de necrópsia tem mostrado estimativas precisas da massa do VE em pacientes com diversas patologias^{13,14}. A disponibilidade de métodos ecocardiográficos de medida de massa do VE tem facilitado o estudo da HVE e sua regressão. Um número de estudo tem sugerido que o tratamento anti-hipertensivo pode, em certas circunstâncias^{15,16} levar à regressão da HVE^{6,17}.

Drayer¹⁶ notou que a regressão da HVE ocorreu em todas as séries nas quais o tratamento reduziu a PA além de 10%, enquanto graus menores de redução da PA produziram efeitos inconsistentes. Uma segunda variável é o tipo de medicação usada. Vários estudos prévios mostraram regressão da HVE em pacientes tratados com drogas antiadrenérgicas¹⁵, e não com outras classes de agentes anti-hipertensivos tais como os diuréticos.

Se as drogas antiadrenérgicas são eficazes em diminuir a massa, qual seria o mecanismo? Uma explicação aventada seria que as catecolaminas poderiam provocar estímulo direto à HVE além dos seus efeitos hemodinâmicos¹⁸.

Um número de investigadores tem estudado o efeito da terapia anti-hipertensiva na HVE detectada ecocardiograficamente. Schlant e col.^{18,19} estudaram grupos de hipertensos que recebiam tratamento por períodos de 12 a 24 meses e também por 5 anos, a espessura da parede posterior do VE, a espessura do septo e o índice de massa ventricular esquerdo estavam significativamente reduzidos ao final desses períodos. Reichek e col.²⁰ também observaram reduções na espessura parietal e septal em hipertensos tratados com metildopa e/ou hidroclorotiazida.

O fato de se ter feito no presente estudo, não uma única comparação (antes e após o emprego de drogas), mas 2 comparações uma após 24 meses e a última após 36 meses forneceu informações interessantes. Qualquer avaliação com 6 meses de tratamento é considerada, sem dúvida, uma avaliação com o emprego crônico da droga e poder-se-ia esperar uma estabilização do seu efeito. Isso, contudo, não foi o que aconteceu; na comparação entre os valores encontrados com 6 meses e com 9 meses de uso das 2 drogas, houve, em diversas variáveis, uma alteração progressiva, significativamente maior após 9 meses, em relação a 6 meses. Essa melhora continuada e progressiva foi notada na PAS, PAD, EDPP, EDS, no índice de massa

e no TRIV. Essa observação vem demonstrar que, no tratamento da HA, é provável que o tratamento prolongado, ininterrupto, leve cada vez a maior reversão das anormalidades existentes na anatomia e função cardíacas.

O TRIV estava grandemente prolongado nos 2 grupos de pacientes, revelando em ambos uma grande diminuição da complacência ventricular, a sua progressiva diminuição com o tratamento significa que a pressão necessária ao enchimento ventricular tornou-se progressivamente menor.

Na comparação entre o efeito das duas associações de betabloqueador e diurético, a droga A (100 mg de atenolol e 25 mg de clortalidona) e a droga B (100 mg de metoprol e 12,5 mg de hidroclorotiazida), podem-se observar algumas diferenças: 1) a droga A teve maior efeito hipotensor na PAS com tendência também a maior queda na PAD; 2) daí decorreu, provavelmente, que o efeito sobre o estresse sistólico fosse maior no grupo A que no grupo B; 3) a elevação da glicemia foi maior no grupo B do que no grupo A, embora em ambas essa estivesse dentro da faixa de normalidade; 4) a elevação do ácido úrico só atingiu valores anormais no grupo A.

Em relação à função diastólica ventricular, embora ambas as associações contivessem um betabloqueador, não houve diminuição da função sistólica: a % ΔD e a fração de ejeção ou não mudaram ou até melhoraram (como a fração de ejeção no grupo A).

SUMMARY

With the purpose of evaluation of left ventricular hypertrophy and compliance with the treatment of arterial hypertension (A. H.). The AA studied 24 patients with mild to moderate AH: systolic blood pressure between (SBP) 160 and 180 and diastolic blood pressure (DBP) between 90 and 120 mm Hg. Twelve patients (group A) received a daily dose of 100 mg of atenolol and 25 mg of chlorthalidone and the other 12 (group B) received a daily dose of 100 mg of metoprolol and 2.5 mg of hydrochlorothiazide.

The study was double-blind, preceded by 4 weeks with a placebo and with clinical, echocardiographic (ECHO) and biochemical valuation after 24 and 36 weeks of treatment.

Both drugs were well tolerated by all patients leading to normalization of blood pressure in all, although with a greater diminution of SBP in group A ($p < 0.01$). Heart rate was equally diminished in the 2 groups.

The following echo measurements were significantly smaller after treatment: posterior left ventricular (LV) diastolic wall thickness (PLV), diastolic thickness of the interventricular septum (IVS), inde of LV mass (LVMI), LV wall stress (LVS) and isovolumic relaxation time of the LV (IVRT), measured by the echo-pho-

nocardiographic interval between closure sound of the aortic valve and opening of the mitral valve and/or time interval between end-systolic dimension and mitral valve opening. In all the above measurements the normalization was continuous and progressive, so that at the end of 24 weeks of treatment they were smaller than before treatment, and at the end of 36 weeks still smaller than at the end of 24 weeks. The progressive normalization was statistically significant (SS) in the comparison between basal and at the end of 36 weeks of treatment.

But in the intermediate comparisons it was SS between basal and 24 weeks for IVS, LVMI in group A and between 24 and 36 weeks for IVS, PLV in group B.

This findings seem to confirm the trend toward a progressive normalization of LV hypertrophy and compliance with the prolonged treatment of AH.

All the indicators of LV systolic function did not change (LV ejection function and percent shortening of short axis LV).

With both drug associations there was a small increase in blood values of uric acid, glucose and cholesterol and a small decrease of potassium, almost always within normal limits.

REFERÊNCIAS

1. Kannel, W. B. - Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am. J. Med.* 75 (supl. A): 4, 1983.
2. Topol, E. J.; Traili, T. A.; Fortuin, N. J. - Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N. Engl. J. Med.* 312: 277, 1985.
3. Dougherty, A. H.; Naccarelli, G. V.; Gray, E. L.; Hicks, C. H.; Goldstein, R. A. - Congestive heart failure with normal systolic function. *Am. J. Cardiol.* 54: 778, 1984.
4. Carvalho Azevedo, A. - Insuficiência cardíaca com função sistólica normal - Insuficiência cardíaca diastólica. *Arq. Bras. Cardiol.* 43: 157, 1986.
5. Casale, P.N.; Milner, M.; Devereux, R. B. et al. - Value of echocardiographic left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Circulation*, 72 (part. 2): 130, 1985.
6. Mohallem, K.; Patrocínio, L. A.; Celnik, D.; Krueza, D. D.; Pinheiro, L.; Weitzel, L. H.; Bosco, J.; Sekeff, J. A. B. e Carvalho Azevedo, A. - Hipertensão arterial essencial: alterações da anatomia, da função e da bioquímica com o uso de betabloqueador e diurético. *Arq. Bras. Cardiol.* 47 (supl. I), 133, 1986.
7. Sanh, D. J.; DeMaria, A.; Kisslo, J.; Weyman - The Committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantification on M-mode echocardiography: results of a survey on echocardiographic measurements. *Circulation*, 58: 1072, 1978.
8. Teicholz, L. E.; Kreulemt, T.; Herman, M. V.; Gordin, R. - Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic - angiocardiographic correlation in the presence or absence of asynergy. *Am. J. Cardiol.* 37: 7, 1976.
9. Hanrath, P.; Mathey, D. G.; Siergerte, R.; Bleifeld, W. - Left ventricular relaxation and filling pattern in different forms of left ventricular hypertrophy: an echocardiography study. *Am. J. Cardiol.* 45: 15, 1980.
10. Strunk, B. L.; Fitzgerald, J. W.; Lipton, M.; Popp, R. L.; Barry, W. H. - The posterior aortic wall echocardiogram. Its relation ship to left atrial volume change. *Circulation*, 54: 744, 1976.
11. Sokolow, M.; Perloff. - The prognosis of essential hypertension treated conservatively. *Circulation*, 23: 697, 1961.
12. Milner, M.; Devereux, R. B. - Value of echocardiographic left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Circulation* 72 (abstracts 58th Session): 130, 1985.
13. Devereux, R. B.; Reichek, N. - Echocardiographic determination of left ventricular hypertrophy in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*, 55: 613, 1977.
14. Devereux, R. B.; Casale, P. N.; Kligfield, P.; Eisenberg, R. R.; Miller, D.; Campo, E.; Alonso, R. D. - Performance of primary and derived M-mode echocardiographic measurements of detection of left ventricular hypertrophy in necropsied subjects and in patients with systemic hypertension, mitral regurgitation and dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 57: 1388, 1986.
15. Devereux, R. B. - Effects of blood pressure control on left ventricular hypertrophy and function in hypertension. *Circulation*, 62 (supl. III): 36, 1980.
16. Drayer, J. I. M. - Mediators of changes in left ventricular mass during antihypertensive treatment. In: Ter Keurs H. E. D. J.; Schipperheyn, J. J. - *Left Ventricular Hypertrophy*. The Hague Martinus Nijhoff: 1983. p. 224.
17. Kanl, V. - Effects of labetalol on left ventricular mass and function in hypertension - as assessment by serial echocardiography. *Int. J. Cardiol.* 5: 461, 1984.
18. Schland, R. C.; Feiner, J. M.; Heymsfiel, S. B. et al. - Echocardiographic studies of left ventricular anatomy and function in essential hypertension. *Cardiovasc. Med.* 2: 477, 1977.
19. Schland, R. C.; Felner, J. M.; Blumenstein, B. A. et al. - Echocardiographic documentation of regression of left ventricular hypertrophy in patients treated for essential hypertension. *Eur. Heart J.* 3 (supl. A): 171, 1982.
20. Reichek, N.; Frankline, B. B.; Chandler, T.; Muhammad, A.; Plapperte, T.; St John-Sutton, M. - Reversal of left ventricular hyper trophy by antihypertensive therapy. *Eur. Heart J.* 3 (supl. A): 165, 1982.