

Papel da Hipertrofia e da Função Ventricular Esquerda sobre a Ocorrência de Arritmias Ventriculares na Hipertensão Arterial

Clovis de Carvalho Frimm, César Gruppi, Álvaro Vilela de Moraes, Hélio Bernardes Silva, Eduardo Moacyr Krieger, Giovanni Bellotti, Fúlvio Pileggi

São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar o papel da hipertrofia ventricular esquerda (HVE), da função sistólica ventricular e de outras variáveis clínicas sobre a frequência e complexidade de arritmias ventriculares na hipertensão arterial sistêmica.

Métodos - Foi estudada a presença de arritmias ventriculares em 39 pacientes hipertensos por meio de monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24h. Para comparação da frequência e complexidade de arritmias foram considerados 3 grupos: A) sem HVE; B) com HVE, ambos com função ventricular normal e C) com HVE e disfunção sistólica de ventrículo esquerdo (VE). O diagnóstico de hipertrofia e de alteração de função foram estabelecidos por meio de ecocardiografia. Para identificar a associação independente entre as variáveis clínicas estudadas e a presença de arritmias, elaborou-se um modelo de regressão logística.

Resultados - Das variáveis estudadas, os pacientes do grupo C apresentaram maiores idade, pressão arterial sistólica e diastólica, índice de massa, espessura diastólica de parede posterior, esforço sistólico final e alterações da repolarização ventricular. O diâmetro diastólico nesse grupo só foi maior quando comparado ao do grupo A. As frequências de doentes com extra-sístoles ventriculares (EV) pareadas, com mais de 10 EV/h e com episódios de taquicardia ventricular não-sustentada foram também significativamente maiores no grupo C quando comparados aos grupos B e A. Entretanto, apenas o índice de massa ou a espessura diastólica de parede posterior de VE identificaram de modo significativo e independente, os pacientes com arritmias ventriculares complexas.

Conclusão - O grau de HVE é o parâmetro independente mais adequado para identificar o hipertenso com maior risco de apresentar distúrbios de ritmo cardíaco.

Palavras-chave: hipertensão, hipertrofia, arritmia

Role of Left Ventricular Hypertrophy and Function on Ventricular Arrhythmias in Hypertension

Purpose - To evaluate the role of left ventricular hypertrophy (LVH), left ventricular systolic function and other clinical parameters on prevalence and complexity of ventricular arrhythmias in hypertension.

Methods - Ventricular arrhythmias were studied in 39 hypertensives by 24 hours ambulatory electrocardiographic monitoring. Frequency and complexity of ventricular arrhythmias were compared among 3 groups: A and B, respectively without and with LVH, both with normal left ventricular function; and C with LVH and systolic dysfunction. LVH and systolic dysfunction were established echocardiographically. Linear regression analysis was performed in order to identify an independent correlation between clinical parameters and presence of arrhythmias.

Results - Group C patients were older and had significantly higher systolic and diastolic blood pressures, greater mass index, diastolic posterior wall thickness and end-systolic stress and increased prevalence of electrocardiographic strain. Left ventricular diastolic diameter in C group patients was increased only when compared to A group. Frequencies of cases with more than 10 ectopic ventricular beats/hour, pairs and nonsustained ventricular tachycardia episodes were all significantly increased in C when compared to B and to A. However, only left ventricular mass index or diastolic posterior wall thickness identified independently patients with ventricular arrhythmias.

Conclusion - Left ventricular hypertrophy is the main predictor of potential high risk rhythm disturbances in hypertension.

Key-words: hypertension, hypertrophy, arrhythmia

Arq Bras Cardiol, volume 63 (nº 2), 91-96, 1994

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é responsável por aumento da mortalidade cardíaca em pacientes com hipertensão arterial (HA)^{1,2}. Em grande parte dos casos as mortes são súbitas¹. Tal fato está provavelmente relacionado a maiores prevalência e complexidade de arritmias ventriculares associadas à hipertrofia^{3,4}. No entanto, a possível relação entre distúrbios

de ritmo cardíaco e disfunção ventricular, tal como já demonstrado em doenças cardíacas de outras causas^{5,6}, ainda não foi devidamente estudada na HA. Ao mesmo tempo existem ainda controvérsias quanto à influência exercida por outros fatores como idade, nível sérico de potássio, alterações eletrocardiográficas de repolarização ventricular, níveis de pressão arterial (PA) e estado de pós-carga⁷⁻¹¹.

O objetivo deste trabalho foi estabelecer a importância da HVE para a ocorrência de arritmias ventriculares na HA, considerando a presença ou não de disfunção ventricular e a possível influência exercida por outros fatores clínicos e laboratoriais.

Métodos

Foram estudados 39 pacientes com HA, recrutados do Ambulatório da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP, que preenchiam os critérios de inclusão. Todos os participantes foram voluntários e tiveram ciência dos objetivos e métodos empregados.

Na admissão os pacientes realizaram radiografia de tórax em posição ântero-posterior, eletrocardiograma (ECG), dosagens séricas de glicose, uréia, creatinina, sódio, potássio, proteínas totais e frações, enzimas hepáticas, reações sorológicas para afastar doença de Chagas e sedimento urinário quantitativo. O limite máximo admitido para a creatinemia foi de 2,0mg/dl. Doentes em fase acelerada ou maligna de HA conforme a classificação de Keith e col¹² ou que apresentassem sintomas anginosos, palpitações, tonturas, síncope e evidência de doença cardíaca de qualquer outra etiologia, presente ou pregressa, foram excluídos. Uma amostra aleatória de 13 doentes com disfunção ventricular realizou estudo cineangiocoronariográfico para afastar obstruções significativas das artérias coronárias. Também foram excluídos pacientes com distúrbios de condução de qualquer natureza no ECG.

O nível de PA dos pacientes foi estabelecido a partir da média entre 2 valores obtidos em aferições realizadas com intervalo de 2 semanas após um período de, pelo menos, 2 semanas de suspensão da medicação anti-hipertensiva, eventualmente em uso. Em 9 doentes com pressão arterial diastólica (PAD) acima de 140mmHg, a medicação foi mantida. As medidas de PA foram realizadas em decúbito horizontal, após 5min de repouso. A 1ª fase dos ruídos de Korotkoff foi utilizada para a definição da pressão arterial sistólica (PAS) e a 5ª fase para a PAD. Consideraram-se hipertensos os pacientes com PAD igual ou menor que 90mmHg.

Os pacientes foram divididos em 3 grupos, conforme a presença ou não de HVE e função sistólica normal (grupos A e B, respectivamente) e a ocorrência de hipertrofia desadaptada (grupo C). O diagnóstico de hipertrofia foi estabelecido nos pacientes que apresentavam índice de massa de ventrículo esquerdo (VE) no ecocardiograma su-

perior a 2 desvios-padrão da média calculada conforme o sexo em 18 indivíduos normais sedentários¹³ e correspondeu a valores acima de 140g/m² no homem e 118g/m² na mulher. O diagnóstico de hipertrofia ventricular desadaptada foi estabelecido nos doentes com porcentagem de encurtamento dos diâmetros de VE inferior a 2 desvios-padrão da média calculada nos normais, correspondendo a valores inferiores a 30%. Procurando afastar doentes com miocardiopatia dilatada foram excluídos todos aqueles com espessura diastólica de septo ou de parede posterior de VE inferior a 9mm.

A estrutura e a função do VE foram avaliadas por meio de imagens ecocardiográficas em modo M, obtidas a partir da orientação de traçados bidimensionais, seguindo-se as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia¹⁴. O aparelho utilizado foi o ALOKA SSD 870, com transdutores de 2,5 e 3,5Mhz. A massa foi calculada pela fórmula do cubo¹⁵ e o índice de massa obtido por meio de sua divisão pela superfície corpórea dos pacientes¹⁶. A porcentagem de encurtamento dos diâmetros de VE foi utilizada como índice de função sistólica ventricular¹⁷. O esforço sistólico final foi utilizado como índice de pós-carga e calculada a partir da fórmula derivada da equação de Timoshenko^{13,18}. A PAS indireta, aferida por ocasião da obtenção dos traçados ecocardiográficos, foi considerada como equivalente à PAS final de VE¹⁹.

A monitorização eletrocardiográfica de 24h foi instalada logo após a realização do ecocardiograma. Foram utilizados gravadores da marca Marquette Electronics Inc., Milwaukee, Winsconsin, modulados por amplitude (AM), com 2 canais de leitura e com calibração fixa de 1mV correspondendo a 10mm. Os registros foram obtidos por meio das derivações bipolares CM₅ e CM₁. As gravações foram analisadas pelo sistema computadorizado de análise eletrocardiográfica "Marquette Laser".

Os 3 grupos constituídos foram comparados entre si quanto a distribuição por sexo, cor branca ou não, idade, PAS e PAD, superfície corpórea, potássio sérico, presença de *strain* ao ECG, espessura de septo e de parede posterior, diâmetro diastólico e esforço sistólico final de VE. O diagnóstico eletrocardiográfico de *strain* foi estabelecido conforme a presença de inversão da onda T e infra-desnivelamento do seguimento ST na derivação aVL do plano frontal¹. Em relação aos resultados da monitorização eletrocardiográfica, os grupos foram comparados quanto à média de extra-sístoles ventriculares (EV) por hora e quanto à frequência de pacientes com mais de 10EV/h, com pares e com episódios de taquicardia ventricular não-sustentada (mais de 3 batimentos ectópicos consecutivos com frequência maior que 100bpm).

As variáveis contínuas estão representadas no texto por suas médias e respectivos desvios-padrão (média \pm desvio-padrão). As variáveis classificadas estão representadas em tabelas contendo as frequências absolutas. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Os métodos de análise foram teste qui-quadrado ou

Tabela I - Dados clínicos				
	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Estatística
n	12	8	19	
Sexo				p=0,684
masculino	8	4	13	
feminino	4	4	6	
Cor				p=0,339
branca	7	2	9	
outras	5	6	10	
Idade(anos)				p=0,02 (#, *)
média	39	39	50	
dp	14	11	14	
SC(kg/m²)				p=0,109
média	1,79	1,85	1,73	
dp	0,15	0,14	0,10	
Potássio(mEq/l)				p=0,182
média	4,19	4,25	4,27	
dp	0,29	0,23	0,41	
PAS(mmHg)				p=0,04 (#)
média	164	185	193	
dp	32	29	29	
PAD(mmHg)				p=0,001 (#, *)
média	105	116	125	
dp	18	14	18	

n- número de pacientes; dp- desvio-padrão; SC- superfície corpórea; PAS- pressão arterial sistólica; PAD- pressão arterial diastólica; #- C vs A: p<0,05; *- C vs B: p<0,05.

exato de Fisher para avaliar a hipótese de homogeneidade de proporção das variáveis estudadas entre os grupos e análise de variância com um fator de classificação para testar a hipótese de igualdade de médias. Diante de diferenças significantes, prosseguiu-se a análise com comparações múltiplas, utilizando-se o teste *Tukey Studentized Range*. Para comparação do esforço sistólico final e do número médio de EV/h foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis ²⁰.

Para identificar entre as variáveis estudadas, aquelas que apresentassem influência significativa e independente sobre a presença de arritmias ventriculares em um determinado doente, foram constituídos 2 outros grupos conforme a presença ou não de arritmia. As variáveis que apresentaram diferença estatística ao teste "t" de Student ou exato de Fisher, conforme o caso, foram aplicadas a um modelo de regressão logística ²¹. A arritmia aqui considerada baseou-se na presença de um número de EV/h superior a 10, na ocorrência de pares ou de episódios de taquicardia ventricular.

Resultados

Os 3 grupos não diferiram entre si quanto às distribuições por sexo ou raça, superfície corpórea e potássio sérico. O menor valor de potássio foi de 3,7mEq/l. A faixa

Tabela II - Dados ecocardiográficos				
	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Estatística
FS (%)				
média	36,5	36,7	21,2	
dp	4,2	4,1	6,5	
IM (g/m²)				p=0,0001 (#, *, o)
média	108	169	241	
dp	14	36	64	
ES (mm)				p=0,0001 (#, o)
média	9,2	11,2	12,6	
dp	1,6	1,7	1,7	
EP (mm)				p=0,0001 (#, *, o)
média	8,7	10,6	12,1	
dp	1,2	1,4	1,7	
DD (mm)				p=0,0047 (#)
média	49,1	55,4	59,7	
dp	6,3	5,0	6,3	
ESF (10³ dy/cm²)				p=0,0001 (#, *)
média	185	187	302	
dp	48	29	97	

FS- porcentagem de encurtamento dos diâmetros de ventrículo esquerdo; IM- índice de massa; ES- espessura diastólica de septo; EP- espessura diastólica de parede posterior; DD- diâmetro diastólico; ESF- esforço sistólico final, #- C vs A: p<0,05, *- C vs B: p<0,05; o- A vs B: p<0,05.

Tabela III - Frequência de episódios de arritmia ventricular.				
	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Estatística
n	12	8	19	
EV>10/h	0	2	9	p=0,009
Pares	1	1	10	p=0,021
TVNS	0	0	6	p=0,033

n- número de pacientes; EV- extra-sístoles ventriculares, TVNS- taquicardia ventricular não sustentada.

etária dos doentes do grupo C foi mais elevada (tab. I).

Houve diferenças significantes em relação às PAS e PAD, mais elevadas no grupo C quando comparado ao A. Os pacientes dos grupos com hipertrofia adaptada e desadaptada não diferiram entre si. No entanto, deve-se levar em consideração que, enquanto 8 doentes com disfunção foram estudados em vigência de 2 a 4 drogas anti-hipertensivas, apenas 1 do grupo B recebeu medicação. Já a pós-carga, avaliada pelo esforço sistólico final de VE, foi significativamente mais elevada apenas no grupo C (tab. II).

Os grupos também apresentaram diferença estatística quanto à frequência de casos com alterações eletrocardiográficas do tipo *strain* (16 dos 19 no grupo C, 3 dos 8 no B e nenhum no A).

Na tabela II estão representados os parâmetros ecocardiográficos. Enquanto o diâmetro diastólico só foi maior no grupo C quando comparado com o A, a espessura de parede posterior e o índice de massa de VE foram diferentes nos 3. O grupo C apresentou, assim, maior dimensão de VE e maior grau de hipertrofia. Exceto um

paciente, todos os demais neste grupo apresentaram espessura diastólica de septo ou de parede posterior de VE igual ou superior a 11mm.

O estudo das arritmias ventriculares revelou diferenças significantes entre os grupos estudados (tab. III). A grande maioria dos doentes que apresentou pares ou mais de 10 EV/h fazia parte do grupo C. Entretanto, a média de EV/h só foi estatisticamente maior neste grupo (132,71±253,43) quando comparada com a do grupo A (0,69±2,12), não diferindo do grupo B (39,02±96,40). Por outro lado, a ocorrência de episódios de taquicardia ventricular restringiu-se a 6 dos 19 pacientes com disfunção sistólica. À exceção de um doente com 188 episódios de taquicardia ventricular, nos demais foram registrados de 1 a 3 episódios nas 24h. O número máximo de batimentos em cada um deles foi de 9.

Para a análise de regressão logística foram consideradas as seguintes variáveis: idade, distribuição por sexo e raça, PAS e PAD, potássio sérico, índice de massa, porcentagem de encurtamento dos diâmetros de VE, esforço sistólico e presença de *strain*. Destas, foram consideradas apenas aquelas que, com probabilidade maior que 25%, estiveram associadas à presença de arritmia ventricular: idade, índice de massa, esforço sistólico, porcentagem de encurtamento dos diâmetros e *strain*. Baseado neste modelo, apenas o índice de massa apresentou associação significativa e independente com arritmia. A equação abaixo representa a probabilidade de ocorrência de arritmia em um determinado paciente, conforme o índice de massa: $\log(p/1-p) = -4,5 + 0,02 \times IM$; onde, p = probabilidade de arritmia, IM = índice de massa.

Desse modo, a arritmia pode ser estimada com sensibilidade de 69% e especificidade de 83%, admitindo-se 27% de resultados falsos-positivo e 21% de falsos-negativo. Como o índice de massa, por razões matemáticas, eleva-se com o aumento do diâmetro diastólico, a importância da alteração da porcentagem de encurtamento sobre a presença das arritmias poderia estar sendo subestimada. Assim, ele foi substituído, no modelo de regressão logística, pela espessura diastólica da parede posterior. No entanto, mais uma vez, a função do VE não se associou à arritmia, mas à espessura da parede, isoladamente.

Discussão

A incidência de eventos mórbitos cardiovasculares, entre eles a morte súbita, está aumentada em pacientes com HVE^{1,2}. Nos últimos anos foi descrita maior prevalência de arritmias ventriculares em pacientes com HA e hipertrofia associada, indicando que alterações do ritmo cardíaco poderiam estar relacionadas ao risco elevado nesses doentes^{3,4}.

Em 1984, Messerli e col³ demonstraram que hipertensos com sinais eletrocardiográficos de sobrecarga ventricular esquerda apresentavam maior número de EV/h comparados a indivíduos normais e a hipertensos sem

hipertrofia. Estudos de monitorização eletrocardiográfica ambulatorial subseqüentes demonstraram associação significativa entre intensidade de hipertrofia avaliada pela ecocardiografia e maiores frequência e complexidade de arritmia ventriculares^{4,7,8}. James e Jones⁸, em contrapartida, identificaram por análise de regressão linear que as únicas variáveis independentes relacionadas à presença de arritmias em hipertensos foram o potássio sérico e a idade. Surpreendentemente, as alterações do ritmo cardíaco foram menos prevalentes em pacientes com diagnóstico eletrocardiográfico de sobrecarga ventricular esquerda ou *strain*.

Nossos resultados não confirmaram estes dados. Apesar de apresentar faixa etária mais elevada, o grupo com maior frequência de arritmias ventriculares complexas não diferiu dos demais quanto aos níveis de potássio sérico. A análise de regressão logística não revelou, porém, qualquer efeito de idade sobre o evento arritmia, o mesmo acontecendo para o potássio quando acrescentado ao modelo como variável independente. De acordo com os resultados de outros autores^{4,8}, o encontro de alterações eletrocardiográficas de repolarização ventricular foi, por sua vez, mais freqüente em pacientes do grupo com maior prevalência de arritmia. Quando, por outro lado, são comparados dois grupos, agora constituídos conforme a presença ou não de *strain*, à exceção de episódios de taquicardia ventricular não-sustentada (5 vs 1, $p=0,09$), o número de EV/h (136±253 vs 16±62, $p=0,0008$), a frequência de doentes com mais de 10 EV/h (9 vs 2, $p=0,014$) ou com pares de batimentos ectópicos (11 vs 1, $p=0,0004$) foram significativamente diferentes.

De qualquer modo, os resultados discordantes na literatura podem ser resultado da limitada acurácia que o ECG tem para o diagnóstico de hipertrofia ventricular²². O estudo de Framingham demonstrou que a determinação ecocardiográfica da massa do VE é mais sensível que os critérios eletrocardiográficos para identificar o risco de arritmias ventriculares²⁴. No estudo de Ghali e col⁷, a presença de sobrecarga ventricular ao ECG não diferenciou pacientes com HVE diagnosticada por ecocardiograma. Estes autores, tal como também ocorreu em nosso estudo, observaram associação significativa e independente entre frequência e complexidade de EV com índice de massa e espessura diastólica de parede posterior. No entanto, dois outros estudos ecocardiográficos não observaram diferença significativa de prevalência de arritmias ventriculares complexas, conforme aumento do índice de massa^{24,25}. Fato é que em ambos, o grau de hipertrofia descrito foi menor ao comumente associado às arritmias nos demais trabalhos publicados. Enquanto no estudo de McLenachan e col⁴ o índice de massa médio do grupo com hipertrofia foi 196g/m², em Siegel e col²⁴ foi 159g/m² e em Manyari e col²⁵, que excluíram pacientes hipertensos, foi no máximo 134g/m². De fato, em nosso estudo, nenhum paciente do grupo com hipertrofia e função ventricular normal apresentou taquicardia ventricular, e em apenas 2 ocorreram mais de 10 EV/h. Note-se que o índice de massa médio destes

pacientes ($169\text{g}/\text{m}^2$) foi comparável àquele descrito por Siegel e col²⁴.

Com base na comparação entre os grupos, nossos resultados poderiam indicar que a ocorrência de arritmias ventriculares complexas estaria relacionada, menos à intensidade da hipertrofia e mais à presença de disfunção ventricular. Entretanto, a limitação de função sistólica está quase sempre associada a maiores dimensões do VE e, conseqüentemente, a um grau de hipertrofia mais intenso. Infelizmente, a quase totalidade dos trabalhos publicados até o momento limitou-se ao estudo de pacientes com função ventricular normal. Um dos poucos a incluir doentes com dilatação de VE foi o de Loaldi e col¹⁰. Pacientes com disfunção ventricular apresentaram número de extrasístoles e frequência de episódios de taquicardia ventricular significativamente maiores. Os distúrbios do ritmo cardíaco foram associados à elevação de pós-carga, tal como recentemente confirmado¹¹. Com o tratamento anti-hipertensivo, notaram-se reduções paralelas de esforço sistólico final e de arritmias ventriculares¹⁰. Nossos resultados demonstraram, entretanto, que o grau de pós-carga e também o estado da função ventricular não são determinantes independentes de arritmia. É possível que, assim como esses, outros fatores também tenham influência e sejam capazes de diminuir o limiar arritmogênico do coração com HVE. Vogt e col²⁶ observaram associação entre complexidade de arritmias ventriculares e redução de reserva de fluxo coronário em hipertensos. Tal como a resultante isquemia miocárdica, a dilatação ventricular, o aumento da PA e da pós-carga estão todos diretamente relacionados a graus maiores de hipertrofia.

Alterações patológicas descritas em corações de pacientes hipertensos²⁷ poderiam causar lentificação de condução e favorecer o surgimento de mecanismos de reentrada. Tal hipótese fundamenta-se na presença de potenciais tardios⁸ e na indução²⁸ de taquicardia ventricular em pacientes com HVE associada. Se o risco maior de mortalidade na HA for comprovadamente relacionado a arritmias ventriculares complexas e se, por outro lado, o controle dessas arritmias for passível de ser obtido após redução da PA e da hipertrofia de VE^{29,30}, o tratamento da HA alcançará maior benefício. Por hora, os resultados aqui obtidos indicam ser o grau de hipertrofia ventricular avaliado por estudo ecocardiográfico, o parâmetro mais adequado para identificação de pacientes com risco de apresentarem distúrbios de ritmo cardíaco.

Agradecimentos

À Creuza R. Dal Bó e Rita Helena A. Cardoso, do Serviço de Estatística do Incor - HCFMUSP, pela orientação na análise dos resultados.

Referências

1. Kannel WB, Gordon T, Offutt D - Left ventricular hypertrophy by electrocardio-

gram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969; 71: 89-101.

2. Casale PN, Devereux RB, Milner M et al - Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173-8.

3. Messerli FH, Ventura HD, Elizard DJ, Dunn FG, Frolich ED - Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984; 77: 18-22.

4. McLennan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ - Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; 317: 787-92.

5. Bigger Jr JT - Why patients with congestive heart failure die; arrhythmias and sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75: IV 28-35.

6. Bigger Jr JT, Weld FM, Rolnitzky LM - Prevalence, characteristics, and significance of ventricular tachycardia (three or more complexes detected with ambulatory electrocardiography), recorded in the late phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1981; 48: 815-23.

7. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, Liao Y - Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1277-82.

8. Galinger M, Fermond B, Lambert V et al - Chez quels hypertendus faut-il rechercher une hyperexcitabilité ventriculaire? *Arch Mal Coeur* 1991; 84: 1047-51.

9. James MA, Jones JV - Ventricular arrhythmia in newly presenting hypertensive patients compared with a matched normal population. *J Hypert* 1989; 7: 409-15.

10. Loaldi A, Pepi M, Agostini PG et al - Cardiac rhythm in hypertension assessed through 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring. Effects of loading manipulation with atenolol, verapamil, and nifedipine. *Br Heart J* 1983; 50: 118-26.

11. Sideris DA, Kontoyannis DA, Michalis L, Andractas A, Mouloupoulos SD - Acute changes in blood pressure as a cause of cardiac arrhythmias. *Eur Heart J* 1987; 8: 45-52.

12. Keith NM, Wagener HP, Barker NW - Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197: 332-43.

13. Frimm CC - Comportamento da estrutura e função do ventrículo esquerdo antes e após tratamento da hipertensão arterial (Tese de Doutorado). São Paulo, Universidade de São Paulo 1993; 9, 16 e 23p.

14. Sahn DJ, Demaria A, Kisslo J, Weyman A - The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.

15. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al - Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8.

16. McFarland TM, Alan M, Goldstein S, Pickard SD, Stein PD - Echocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1978; 57: 1140-4.

17. Fortuin NJ, Hood HP, Craig E - Evaluation of left ventricular function by echocardiography. *Circulation* 1972; 46: 26-35.

18. Timoshenko, Woiniowsky-Krieger - Calculation of ventricular wall stress. In: Ynag FA, Bentivoglio LG, Maranhão V, Goldberg H - Cardiac Catheterization Data to Hemodynamic Parameters. 3rd Philadelphia, FA Davis 1985; 391-3.

19. Quinones MA, Mokotoff DM, Winter WL, Miller RR - Noninvasive quantification of left ventricular wall stress. Validation of the method and application to assessment of chronic pressure overload. *Am J Cardiol* 1980; 45: 782-90.

20. Rosner B - Fundamentals of Biostatistics. 2 ed. Boston, PWS Publishers 1986.

21. Hosmer DV, Lemeshow S - Applied Logistic Regression. 1st ed. New York, John Wiley and Sons, - 1989.

22. Devereux RB, Cassale PN, Eisenberg RR, Miller DH, Kligfield P - Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy using echocardiographic determination of left ventricular mass as the reference standard. Comparison of standard criteria, computer diagnosis and physician interpretation. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 82-7.

23. Levy D, Anderson KM, Davage DD, Balkus SA, Kannel WB, Castelli WP - Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham heart study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 560-5.

24. Siegel D, Cheitlin MD, Black DM, Seeley D, Herast N, Hulley SB - Risk of ventricular arrhythmias in hypertensive men with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1990; 65: 742-7.

25. Manyari DE, Patterson C, Johnson D, Melendez L, Kostuk W, Cape RDT - Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic active elderly subjects: Correlation with left atrial size and left ventricular mass. *Am Heart J* 1990; 119: 1069-76.

26. Vogt M, Motz W, Scheler S, Strauer BE - Disorders of coronary microcirculation and arrhythmias in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65: G45-50.

27. Campbell SE, Weber KT, Motz W, Krayenbuehl HP - Myocardial fibrosis in hypertensive patients with cardiac hypertrophy: assessment using endomyocardial

-
- biopsy. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 332.
28. Vester EG, Khuls S, Ochiult-Vester J, Vogt M, Strauer BE - Electrophysiological and therapeutic implications of cardiac arrhythmias in hypertension. Eur Heart J 1992; 13: D70-81.
29. Clémenty J, Safar M, Vrancea F - Les troubles du rythme cardiaque dans l'hypertension artérielle modérée. Enquête épidémiologique sur 251 cas. Effet du Sotalol. Ann Cardiol Angeiol 1989; 38: 47-51.
30. Messerli FH, Nunez BD, Nunez MM, Garavaglia GE, Schmieder RE, Ventura HO - Hypertension and sudden death. Disparate effects of calcium entry blocker and diuretic therapy on cardiac dysrhythmias. Arch Intern Med 1989; 149: 1263-7.
-