

MARIA CÂNDIDA CALZADA BORGES

**REDUÇÃO DA FUNÇÃO SISTÓLICA E DIASTÓLICA
DO VENTRÍCULO ESQUERDO, ESTIMADA
PELA VELOCIDADE DO ANEL MITRAL,
EM PACIENTES HIPERTENSOS
COM E SEM HIPERTROFIA VENTRICULAR**

CAMPINAS

2006

MARIA CÂNDIDA CALZADA BORGES

**REDUÇÃO DA FUNÇÃO SISTÓLICA E DIASTÓLICA
DO VENTRÍCULO ESQUERDO, ESTIMADA
PELA VELOCIDADE DO ANEL MITRAL,
EM PACIENTES HIPERTENSOS
COM E SEM HIPERTROFIA VENTRICULAR**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para
obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia
Médica, área de concentração em Medicina
Experimental.*

Orientador: Prof. Dr. Kleber Gomes Franchini

CAMPINAS

2006

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

B644r Borges, Maria Cândida Calzada
 Redução da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo,
 estimada pela velocidade do anel mitral, em pacientes hipertensos com
 e sem hipertrofia ventricular / Maria Cândida Calzada Borges.
 Campinas, SP : [s.n.], 2006.

Orientador : Kleber Gomes Franchini
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Hipertensão. 2. Ecocardiografia. 3. Função ventricular. 4.
Doppler tecidual. 5. Miocárdio. I. Franchini, Kleber Gomes. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

**Título em ingles : Longitudinal mitral annulus velocities are reduced in
hypertensive subjects with left ventricle hypertrophy**

Keywords: • Hypertension
 • Echocardiography
 • Ventricular function
 • Tissue doppler
 • Myocardium

Área de concentração : Medicina Experimental

Titulação: Doutorado em Fisiopatologia Médica

**Banca examinadora: Prof Dr Kleber Gomes Franchini
 Prof Dr Alfonso Julio Guedes Barbato
 Prof Dr Valdo José Dias da Silva
 Prof Dr Wilson Nadruz Júnior
 Prof Dr Otávio Rizzi Coelho**

Data da defesa: 23-06- 2006

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Kleber Gomes Franchini

Membros:

1. Prof. Dr. Alfonso Julio Guedes Barbato

2. Prof. Dr. Valdo Dias da Silva

3. Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho

4. Prof. Dr. Wilson Nadruz Junior

5. Prof. Dr. Kleber Gomes Franchini

Curso de pós-graduação em Fisiopatologia Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 23/06/2006

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Zilda e Antônio, pelo amor inesgotável.

Ao meu esposo, Benedito Sérgio, e às minhas filhas, Izabela e Flávia, pelo amor, apoio integral e por tudo que representam para mim.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Kleber Gomes Franchini, pela oportunidade de convívio, confiança, ensinamentos e pelo incentivo permanente durante a realização desta tese;

aos pacientes que participaram deste estudo, deixando sua contribuição de forma indispensável;

ao Prof. Dr. José Geraldo Ferreira Gonçalves, pela amizade e apoio nestes vários anos de trabalho juntos;

ao Prof. Dr. José de Oliveira Ferreira, pela amizade, apoio e sugestões;

à Profa. Dra. Iscia Terezinha Lopes Soares e aos Profs. Drs Otávio Rizzi Coelho e Wilson Nadruz Júnior, pela valiosa contribuição durante a qualificação desta tese;

à Irmã Maria de Lourdes da Silva e Terezinha Maria de Jesus, pela ajuda de sempre;

a todos aqueles que, de alguma forma, participaram da realização desta pesquisa.

“Se uma pessoa fizesse apenas o que entende, jamais avançaria um passo.”

Clarice Lispector

	<i>Pág.</i>
RESUMO	<i>xxix</i>
ABSTRACT	<i>xxxv</i>
INTRODUÇÃO	41
Hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca.....	43
Patogenia da insuficiência cardíaca na hipertensão arterial.....	49
Hipertrofia do ventrículo esquerdo.....	49
Fibrose intersticial.....	54
Insuficiência coronária.....	55
Isquemia miocárdica.....	56
JUSTIFICATIVA	69
OBJETIVO	73
SUJEITOS E MÉTODOS	77
Grupo normotenso (NT).....	79
Grupo Hipertenso (HT).....	79
Critérios de exclusão de pacientes.....	81
Ecocardiograma.....	81
Modo M.....	81

Doppler pulsado do fluxo mitral.....	84
Fluxo venoso pulmonar.....	85
Doppler pulsado tecidual.....	85
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	89
RESULTADOS.....	93
Características clínicas e ecocardiográficas.....	95
Parâmetros sistólicos.....	98
Parâmetros diastólicos.....	109
DISCUSSÃO.....	115
CONCLUSÃO.....	123
REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	127
ANEXOS.....	153

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

A	Velocidade de pico do fluxo diastólico durante a contração atrial
Ad	Duração de A
AE	Átrio esquerdo
A_M	Velocidade diastólica final do miocárdio
AR	Velocidade de pico do fluxo reverso pulmonar
ARd	Duração do fluxo reverso pulmonar
D	Velocidade diastólica de pico do fluxo pulmonar
DdVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DsVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
DT	Doppler Tecidual pulsado
E	Velocidade de pico diastólico inicial
Ec	Estresse circunferencial da parede média do VE
E_M	Velocidade diastólica inicial do miocárdio
E_{pm}	Encurtamento da parede média
E_{pmc}	Fração de encurtamento da parede média calculada
E_{pm}p	Fração de encurtamento da parede média prevista
ERPp	Espessura relativa da parede posterior
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
HAS	Hipertensão arterial sistêmica

Hs/2	Espessura da parede média
HT	Hipertenso
HT-HVE(-)	Hipertensos não hipertróficos
HT-HVE(+)	Hipertensos hipertróficos
IMVE	Índice de massa do VE
Mp	Massa ventricular prevista
NT	Normotenso
Ppd	Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo no final da diástole
PPs	Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo no final da sístole
S	Velocidade sistólica de pico do fluxo pulmonar (S)
Sd	Espessura diastólica do septo
S_M	Velocidade sistólica do miocárdio
Ss	Espessura sistólica do septo
TD	Tempo de desaceleração da onda E
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo
Ts	Trabalho sistólico
VdVE	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
VsVE	Volume sistólico final do VE
D	Fração de encurtamento endocárdico do ventrículo esquerdo

LISTA DE TABELAS

	<i>Pág.</i>
Tabela 1- Dados clínicos e parâmetros ecocardiográficos estruturais.....	96
Tabela 2- Parâmetros ecocardiográficos da função sistólica do VE.....	101
Tabela 3- Avaliação estrutural, antes e após captopril.....	105
Tabela 4- Pressão arterial, função sistólica e diastólica da câmara ventricular, antes e após captopril.....	106
Tabela 5- Função sistólica do miocárdio, antes e após captopril.....	107
Tabela 6- Parâmetros ecocardiográficos da função diastólica do VE.....	111
Tabela 7- Função diastólica do miocárdio, antes e após captopril.....	114

	<i>Pág.</i>
Figura 1- Posicionamento da amostra do Doppler Tecidual ao nível do anel mitral nos cortes apicais 4 câmaras, 2 câmaras e longitudinal do ventrículo esquerdo.....	86
Figura 2- Traçado do Doppler Tecidual mostrando as inscrições sistólica S_M , diastólica inicial E_M e diastólica final A_M	87

	<i>Pág.</i>
Gráfico 1- Parâmetros estruturais. (A) Comparação das médias e do desvio padrão do índice de massa do ventrículo esquerdo e (B) da espessura da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo nos subgrupos estudados.....	97
Grafico2- (A) Correlação linear entre a pressão arterial sistólica e diastólica e o índice de massa do VE, e (B) a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo.....	100
Gráfico 3- Correlação linear entre o percentual de encurtamento da parede média (%Epm) e: (A) a espessura da parede posterior, (B) a espessura relativa da parede posterior do ventrículo esquerdo, (C) a fração de ejeção, e a pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica (D) Ppd - espessura da parede posterior; ERPp - espessura relativa da parede posterior do ventrículo esquerdo; FE - fração de ejeção; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica.....	102
Gráfico 4- Função sistólica. (A) Comparação das médias e desvio padrão da velocidade sistólica nos vários segmentos do anel mitral, nos subgrupos estudados. (B) Comparação das médias e desvio padrão da velocidade sistólica do anel mitral no segmento posterior, lateral e anterior nos subgrupos estudados.....	103
Gráfico 5- Correlação linear entre a média da velocidade sistólica dos segmentos posterior, lateral e anterior do anel mitral (S_M) e: (A) a pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, (B) idade, (C) índice de massa do ventrículo esquerdo e (D) percentual de encurtamento da parede média.....	104

Gráfico 6-	Comparação das médias e desvio padrão: (A) da pressão arterial sistólica e diastólica, (B) da fração de ejeção e do encurtamento endocárdico, (C) do encurtamento da parede média e (D) da velocidade sistólica nos segmentos posterior, lateral e anterior do anel mitral, nos subgrupos estudados.....	108
Gráfico 7-	Função diastólica. (A) Comparação das médias e desvio padrão da velocidade diastólica (E_M) nos vários segmentos do anel mitral, nos subgrupos estudados. (B) Correlação entre as médias das velocidades diastólica inicial (E_M) dos vários segmentos do anel mitral com o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) em todos os indivíduos envolvidos no estudo.....	112
Gráfico 8-	Correlação linear entre a média da velocidade sistólica dos segmentos posterior, lateral e anterior do anel mitral (S_M) e a média da velocidade diastólica (E_M) em todos os segmentos avaliados do anel mitral.....	113
Gráfico 9-	Comparação das médias e desvio padrão da relação da velocidade diastólica inicial do fluxo mitral (E) e a média da velocidade diastólica inicial dos vários segmentos do anel mitral (E_M), nos subgrupos estudados. NT - indivíduos normotensos, HT-HVE(-) – pacientes hipertensos sem hipertrofia do VE, HT-HVE(+) - pacientes hipertensos com hipertrofia do VE.....	113



RESUMO

BORGES, M. C. C. **Redução da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, estimada pela velocidade do anel mitral, em pacientes hipertensos com e sem hipertrofia ventricular.** 2006. 106 f. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade Estadual de Campinas, 2006.

Estudos epidemiológicos têm estabelecido uma relação contínua entre a massa do ventrículo esquerdo (VE) e o risco cardiovascular na população geral e na população hipertensa. O pior prognóstico de pacientes hipertensos com aumento na massa do VE tem sido, em parte, atribuído à disfunção do miocárdio, mas permanece desconhecido se os pacientes hipertensos sem hipertrofia do VE (HVE) definida pelos critérios habituais apresentam alterações na função do miocárdio. Os índices ecocardiográficos derivados das dimensões do VE e das velocidades do fluxo mitral aferidas através do Doppler têm provado ser geralmente não específicos e insensíveis para a detecção de alterações discretas da dinâmica ventricular. O Doppler Tecidual (DT) tem demonstrado ser um método eficiente e rápido para avaliar a função do miocárdio. Nos pacientes hipertensos com hipertrofia do VE tem sido descrita redução das velocidades sistólica e diastólica inicial. Entretanto não tem sido relatada investigação da função sistólica do miocárdio do VE através do DT em pacientes hipertensos sem ou com discreta elevação da massa do VE. O presente estudo avalia se, através da velocidade sistólica e diastólica aferidas pelo DT, é possível identificar alterações na contração e relaxamento do miocárdio de indivíduos hipertensos com ou sem hipertrofia ventricular definida pelos valores de corte habituais e com fração de ejeção preservada. Para tanto indivíduos normotensos e hipertensos com ou sem hipertrofia do ventrículo esquerdo (índice de massa do VE [IMVE] $> 51 \text{ g/m}^{2.7}$) foram avaliados através da ecocardiografia convencional e do DT em 5 segmentos do anel mitral. Os subgrupos incluíram indivíduos normotensos não obesos ($n=16$; idade 51 ± 9 anos; 11 feminino; pressão arterial sistólica [PAS] $109 \pm 11 \text{ mmHg}$; índice de massa corpórea [IMC] $24 \pm 2,7 \text{ Kg/m}^2$; IMVE $32 \pm 5.5 \text{ g/m}^{2.7}$), hipertensos não obesos sem HVE ($n=16$; idade 54 ± 12 anos; 12 femininos; PAS $166 \pm 15 \text{ mmHg}$; IMC $25 \pm 2,7 \text{ g/m}^2$; IMVE $42 \pm 5,5 \text{ g/m}^{2.7}$) e hipertensos não obesos com HVE ($n=22$; idade 56 ± 10 anos; 10 feminino; PAS $181 \pm 19 \text{ mmHg}$; IMC $26 \pm 2,3 \text{ g/m}^2$; IMVE $69 \pm 16 \text{ g/m}^{2.7}$). A fração de ejeção foi comparável entre os subgrupos, mas a fração de encurtamento da parede média foi reduzida nos pacientes hipertensos com hipertrofia do VE ($\approx 26\%$).

O tempo de relaxamento isovolumétrico foi aumentado nos pacientes hipertensos com hipertrofia do VE, enquanto a velocidade A do fluxo mitral encontrou-se aumentada em indivíduos hipertensos com e sem hipertrofia do VE. A velocidade sistólica (S_M) e diastólica inicial (E_M) aferida através do DT ao nível do anel mitral encontraram-se significativamente reduzidas nos indivíduos hipertensos com e sem HVE quando comparadas com as dos indivíduos normotensos. Evidenciou-se correlação positiva entre S_M e E_M ($r=0,68$; $p<0,0001$) e correlação negativa entre essas duas variáveis e o IMVE (S_M , $r= -0,41$; $p=0,002$; E_M , $r= -0,56$; $p<0,0001$). Portanto a redução na velocidade sistólica e diastólica ao nível do anel mitral acompanha o aumento da massa do VE em indivíduos hipertensos, iniciando-se em níveis de IMVE que se encontram abaixo dos valores definidos clinicamente como normais.



ABSTRACT

BORGES, M. C. C. Longitudinal mitral annulus velocities are reduced in hypertensive subjects with or without left ventricle hypertrophy. 2006. 106 f. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade Estadual de Campinas, 2006.

Epidemiological studies have established a continuous relationship between the left ventricular (LV) mass and cardiovascular risk in the general and hypertensive population. The poorer prognosis of hypertensive subjects with major increases in LV mass has been, in part, attributed to myocardial dysfunction, but it remains unknown whether hypertensive subjects without clinically defined LV hypertrophy have subtle abnormalities of myocardial function. Echocardiographic indices derived from LV chamber dimensions and Doppler measurements of flow velocities have been proved to be generally nonspecific and insensitive for the detection of minor abnormalities of cardiac relaxation and contraction. Tissue Doppler imaging (TDI) has been advocated as a reliable, rapid, and efficient method to assess myocardial function. In hypertensive patients with LV hypertrophy, TDI mitral annulus systolic and diastolic velocities have been shown to be reduced. However, a comprehensive TDI approach has not been reported in hypertensive subjects without or with minor increases in LV mass. The present study examines whether, by using TDI early systolic and diastolic velocities, one might identify changes in LV myocardial contraction and relaxation in subsets of hypertensive with and without clear-cut, clinically defined LV hypertrophy and normal LV ejection fraction. Normotensive and hypertensive subjects with and without left ventricular (LV) hypertrophy (LV mass index [LVMI] ≥ 51 g/m^{2.7}) were examined by conventional echocardiography and tissue Doppler imaging of mitral annulus motion. The subgroups included non obese normotensive subjects (n=16; age 51 $\pm$ 9 years; 11 female; systolic blood pressure [SBP] 109 $\pm$ 11 mm Hg, body mass index [BMI] 24 $\pm$ 2.7 kg/m²; LVMI 32 $\pm$ 5.5 g/m^{2.7}), non obese hypertensive subjects without LV hypertrophy (n=16; age 54 $\pm$ 12 years; 12 female; SBP 166 $\pm$ 15 mm Hg; BMI 25 $\pm$ 2.7 kg/m²; LVMI 42 $\pm$ 5.5 g/m^{2.7}), and hypertensive subjects with LV hypertrophy (n=22; age 56 $\pm$ 10 years; 10 female; SBP 181 $\pm$ 19 mm Hg; BMI 26 $\pm$ 2.3 kg/m²; LVMI 69 $\pm$ 16 g/m^{2.7}). Ejection fraction was comparable among the subgroups, but midwall fractional shortening was reduced in hypertensive subjects with LV hypertrophy ($\approx$ 26%). Isovolumic relaxation time was increased in subjects with LV hypertrophy, whereas mitral wave A velocity was increased in hypertensive subjects with and without LV hypertrophy. Tissue Doppler

imaging mitral annulus systolic (S_M) and diastolic (E_M) velocities were reduced in subjects with and without LV hypertrophy compared with normotensive subjects. There was a positive correlation between S_M and E_M ($r=0.68$; $P<0.0001$) and negative correlations between these 2 variables and LVMI (S_M , $r= -0.41$; $P=0.002$; E_M , $r=-0.56$; $P<0.0001$). Thus, reductions in mitral annulus systolic and diastolic velocities parallel increases in LV mass in hypertensive subjects, beginning at LV mass within the clinically defined normal values.



INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) constitui importante problema médico e de saúde pública. Sua prevalência estimada no Mundo é de um bilhão de indivíduos, sendo que cerca de 7,1 milhões de óbitos anuais podem ser a ela atribuídos (CHOBANIAN et al., 2003). Estimativas dos estudos de Framingham dão conta de que o risco de desenvolvimento de hipertensão arterial é de aproximadamente 90% entre homens e mulheres normotensos na faixa etária de 55 a 65 anos, com sobrevida até a faixa etária de 80 a 85 anos (VASAN et al., 2002).

A hipertensão arterial é fator de risco para acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquêmica cardíaca e doença arterial periférica, bem como mortalidade por todas as causas (AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY; AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2005; LAWES; BENNETT; FEIGIN; RODGERS, 2004; LEWINGTON; CLARKE; QIZILBASH; PETO; COLLINS, 2002). A correlação entre a pressão arterial e o risco de eventos cardiovasculares é independente de outros fatores de risco e contínua a partir de níveis pressóricos de 115/75 mmHg (LEWINGTON; CLARKE; QIZILBASH; PETO; COLLINS, 2002; KANNEL et al., 2003). Resultados de estudos observacionais demonstram a associação independente entre hipertensão e cada uma das condições clínicas referidas anteriormente. Ainda nesse contexto, é importante salientar que há extensa documentação, indicando que a redução da pressão arterial através de agentes farmacológicos anti-hipertensivos reduz significativamente a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos (CHOBANIAN et al., 2003; GUEYFFIER et al., 1997; PSATY et al., 2003; STAESSEN et al., 2000; TURNBULL e BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION, 2003).

Hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca

A hipertensão arterial e as várias modalidades de doença isquêmica do coração são reconhecidas como as principais causas de insuficiência cardíaca tanto em países desenvolvidos, como naqueles em desenvolvimento. Estatísticas divulgadas pela AMERICAN HEART ASSOCIATION (2005) dão conta de que a insuficiência cardíaca

afeta mais de três milhões de indivíduos nos Estados Unidos - quase 1,5% da população adulta - sendo a principal causa de mortalidade cardiovascular, com 200.000 mortes por ano. Atualmente, a insuficiência cardíaca é a condição clínica que mais cresce entre as doenças cardiovasculares naquele país, onde 400.000 pessoas desenvolvem insuficiência cardíaca pela primeira vez a cada ano. É responsável pela hospitalização de quase um milhão de americanos anualmente e é a principal causa de hospitalização no idoso. No Brasil, apesar de não existirem dados diretos de estudos epidemiológicos amplos sobre a incidência de insuficiência cardíaca, estima-se que até 6,4 milhões de brasileiros sofram de insuficiência cardíaca (GUIMARÃES et al., 2002). Segundo dados obtidos do Sistema Único de Saúde (SUS) do Ministério da Saúde, nos primeiros sete meses do ano de 2003, 203.893 internações foram devidas à insuficiência cardíaca, com ocorrência de 14 mil óbitos e taxa de mortalidade de 14,7%. Cerca de um terço dos internados no SUS é portador de insuficiência cardíaca (BRASIL, 2003).

Nos estudos de Framingham, a hipertensão arterial antecedeu manifestações clínicas em 40% dos indivíduos que vieram a desenvolver insuficiência cardíaca. Estimou-se, nesses estudos, que a hipertensão tenha sido responsável por 39% e 59% do risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca em homens e em mulheres, respectivamente (LEVY et al., 1996). Por outro lado, o risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca, quando se consideram populações, é tanto maior quanto mais elevados os níveis e o tempo de exposição a pressões arteriais elevadas. No entanto, mesmo elevações moderadas de pressão arterial representam risco substancial para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Ainda nos estudos de Framingham, a média da pressão arterial dos pacientes hipertensos antecedente à insuficiência cardíaca foi de apenas 150/90 mmHg. Apesar de faltarem informações epidemiológicas amplas e precisas sobre os fatores predisponentes de insuficiência cardíaca no Brasil, é possível afirmar com base em dados de estudos isolados, que os fatores de risco para insuficiência cardíaca em nosso país, seguem, com alguma diferença devido à doença de Chagas, os padrões observados em países desenvolvidos (MENDEZ et al., 2001; PIEGAS, 2003).

Do ponto de vista clínico, a insuficiência cardíaca causada pela hipertensão arterial pode se manifestar com predomínio de insuficiência diastólica ou sistólica.

De acordo com orientações conjuntas do American College of Cardiology e American Heart Association (2005) para avaliação e tratamento da insuficiência cardíaca, o diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca diastólica é de exclusão e aplica-se a indivíduos com evidências clínicas de insuficiência cardíaca e com função sistólica, avaliada pela fração de ejeção preservada, medida por ecocardiografia.

A função diastólica é determinada pelas propriedades elásticas passivas do ventrículo esquerdo (VE) e pelo processo de relaxamento ativo. As alterações das propriedades elásticas passivas, bem como aquelas relacionadas ao relaxamento ativo, são geralmente causadas pela combinação de aumento da massa do miocárdio e alterações da rede de tecido intersticial e colágeno (ZILE e BRUTSAERT, 2002b).

Postula-se que o acesso à função diastólica pela ecocardiografia torna o diagnóstico de insuficiência cardíaca diastólica mais específico. O grupo europeu de estudo de insuficiência cardíaca diastólica (EUROPEAN STUDY GROUP ON DIASTOLIC HEART FAILURE, 1998) propõe para o diagnóstico de insuficiência cardíaca diastólica, a presença de anormalidades do relaxamento e do enchimento diastólico, bem como redução na distensibilidade diastólica do ventrículo esquerdo, com base na avaliação Doppler-ecocardiográfica dos fluxos transmitral e da veia pulmonar. No entanto, são diversas as limitações do uso desses índices, a começar pela sua inespecificidade, já que sofrem influência das condições de carga vigentes no ventrículo esquerdo, no momento das medidas, além das alterações de relaxamento e distensibilidade do ventrículo esquerdo (BRUTSAERT, 2000). Por outro lado, não há consenso quanto aos critérios ecocardiográficos para se identificar parâmetros ecocardiográficos indicativos de insuficiência cardíaca diastólica. Esses parâmetros não permitem a identificação de subgrupos específicos de pacientes com padrões de enchimento pseudonormal ou restritivo; o que reduz a sensibilidade da ecocardiografia para o diagnóstico de disfunção diastólica na ausência de dados obtidos com cateterismo cardíaco.

Em estudo (ZILE et al., 2001), onde indivíduos com clínica de insuficiência cardíaca foram avaliados por cateterismo cardíaco, mais de 90% dos pacientes com insuficiência diastólica apresentaram aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, sendo que a constante de tempo de relaxamento do ventrículo esquerdo também

estava prolongada na maior parte dos indivíduos. Por outro lado, a duração do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e os índices de relaxamento Doppler-ecocardiográficos estavam freqüentemente alterados nos pacientes com insuficiência cardíaca, mas, em contraste com os dados de cateterismo, esses parâmetros apresentaram variabilidade considerável, provavelmente devido às limitações intrínsecas do método. Apesar da limitação Doppler-ecocardiográfica, no referido estudo, pelo menos um dos índices não invasivos de função diastólica estava alterado nos pacientes com critérios clínicos de insuficiência cardíaca e fração de ejeção normal.

O prognóstico de indivíduos com insuficiência cardíaca diastólica é melhor que o dos indivíduos com insuficiência cardíaca sistólica, mas, comparados com a população geral, indivíduos com insuficiência cardíaca diastólica apresentam risco de morte quatro vezes maior (VASAN et al., 1999).

A disfunção diastólica tem grande impacto nos sintomas, capacidade funcional, tratamento e prognóstico da insuficiência cardíaca com função sistólica preservada ou não. A presença de padrão restritivo de enchimento ventricular correlaciona-se e tem alta especificidade para aumento de pressão capilar pulmonar (GIANNUZZI et al., 1994), sendo que a não reversibilidade do padrão restritivo com o tratamento está associada a prognóstico reservado em indivíduos com insuficiência cardíaca (PINAMONTI et al., 1997).

Aproximadamente 75% dos pacientes com insuficiência cardíaca diastólica têm história de hipertensão arterial (CHEN et al., 2002; REDFIELD et al., 2003; DAUTERMAN et al., 2001; KITZMAN et al., 2002; GOTTDIENER et al., 2002; SMITH et al., 2003), enquanto que cerca de 45 a 50% dos indivíduos que desenvolvem insuficiência cardíaca diastólica têm hipertrofia do ventrículo esquerdo identificada como valores de massa maiores que 125 g/m² de superfície corporal.

Indivíduos hipertensos com insuficiência cardíaca diastólica geralmente apresentam volume do ventrículo esquerdo normal ou mesmo reduzido (KITZMAN et al., 2002; TSUTSUI et al., 2001; WARNER et al., 1999). Por outro lado, a insuficiência cardíaca diastólica pode se manifestar em indivíduos hipertensos sem hipertrofia do

ventrículo esquerdo, definida de acordo com critérios clínicos, mas freqüentemente a massa do ventrículo esquerdo é maior que aquela dos indivíduos normais, apesar de se encontrar abaixo dos valores de corte de normalidade.

No paradigma clássico, a hipertensão arterial induz à hipertrofia cardíaca que, apesar de inicialmente compensar a sobrecarga pressora, evolui com disfunção sistólica que antecipa a insuficiência cardíaca (FROHLICH et al., 1992). A transição de hipertrofia para disfunção ventricular e insuficiência cardíaca foi demonstrada em modelos animais e também em seres humanos com estenose aórtica e cardiomiopatia hipertrófica (PFEFFER et al., 1982; LITWIN et al., 1995; MOLKENTIN et al., 1998; RAPAPORT, 1975; SPIRITO et al., 1987). No entanto, ainda não foi esclarecido se esse tipo de evolução é o mais freqüente em indivíduos com hipertensão arterial.

A sobrevivência após o início da insuficiência cardíaca sistólica em indivíduos hipertensos é limitada, sendo de apenas 24% em homens e 31% em mulheres após cinco anos do início dos sintomas (LEVY et al., 1996). A mortalidade anual alcança cerca de 10 a 15% dos indivíduos hipertensos portadores de insuficiência cardíaca.

Nos indivíduos hipertensos, a insuficiência cardíaca sistólica aparece, em geral, em pacientes com maiores elevações de massa do ventrículo esquerdo. Demonstrou-se no *Strong Heart Study*, que a redução na função sistólica se associa independentemente com valores mais elevados de massa do ventrículo esquerdo (DEVEREUX et al., 2001a). Em sub-estudo ecocardiográfico do estudo LIFE, a massa do ventrículo esquerdo correlacionou-se inversamente com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (WACHTELL et al., 2001). No entanto, é importante salientar que esses achados só foram obtidos devido à utilização de índices ecocardiográficos de função sistólica mais sensíveis que a fração de ejeção, já que a correlação entre sinais e sintomas de insuficiência cardíaca com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo é pobre (SHABETAI et al., 1988).

Também em estudos longitudinais, demonstrou-se claramente a associação entre a hipertrofia ventricular esquerda e o desenvolvimento clínico subsequente de insuficiência cardíaca. Nos estudos de Framingham, as presenças de hipertrofia e alterações da repolarização do ventrículo esquerdo diagnosticadas pelo eletrocardiograma estavam

associadas com aumento do risco de insuficiência cardíaca de duas a cinco vezes maior (KANNEL et al., 1987) que nos indivíduos hipertensos sem essas alterações. Subseqüentemente, demonstrou-se, na mesma população, que hipertrofia ventricular esquerda diagnosticada pelo ecocardiograma é fator de risco não apenas para insuficiência cardíaca, mas também para doença cardiovascular aterosclerótica e acidente vascular cerebral (LEVY et al., 1990). É importante salientar que, em ambos os estudos, o diagnóstico de insuficiência cardíaca foi baseado em elementos clínicos como a presença de terceira bulha e estase jugular.

Nos referidos estudos, a função sistólica do ventrículo esquerdo foi obtida de avaliações ecocardiográficas da fração de ejeção. Apesar da concordância dos resultados, no que diz respeito à correlação entre massa do ventrículo esquerdo e fração de ejeção, esse índice não pode ser considerado como uma medida adequada da contratilidade, já que varia com as condições de carga do ventrículo esquerdo. Por outro lado, a fração de ejeção pode estar aumentada em condições de hipertrofia (CARABELLO, 2002; SHIMIZU et al., 1985). Essas limitações foram superadas pelo método de medida da fração de encurtamento da parede média, que também é não-invasivo e é mais sensível, apesar de complexo e de difícil aplicação, para a avaliação do desempenho sistólico do ventrículo esquerdo do que a fração de ejeção (De SIMONE et al., 1994b; SHIMIZU et al., 1991, 1985). Esse método avalia o movimento do segmento médio da parede do ventrículo esquerdo, em contraste com aquele do endocárdio usado no cálculo da fração de ejeção. Estudos realizados com esse método detectaram diminuição precoce na contratilidade do ventrículo esquerdo em indivíduos com hipertensão arterial (De SIMONE et al., 1994b; PALMIERI et al., 1999b; WACHTELL et al., 2001).

Estudos que avaliaram o impacto da regressão da massa na função sistólica em indivíduos hipertensos através da fração de encurtamento da parede média do ventrículo esquerdo, confirmaram a relação entre a massa do ventrículo esquerdo e a função sistólica (PERLINI et al., 2001; ZABALGOITIA et al., 2001; WACHTELL et al., 2002a; ARNOLD et al., 2003; DEVEREUX et al., 2004; OKIN et al., 2004). Nesses estudos, a regressão da hipertrofia foi acompanhada invariavelmente de melhora na função sistólica.

Patogenia da insuficiência cardíaca na hipertensão arterial

São múltiplos e inter-relacionados os mecanismos pelos quais a hipertensão arterial predispõe ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Destacam-se, nesse sentido, a hipertrofia, a fibrose e a isquemia miocárdicas.

Hipertrofia do ventrículo esquerdo

A hipertrofia do ventrículo esquerdo é uma característica de destaque na instalação e evolução da insuficiência cardíaca em pacientes hipertensos. Cerca de 20% dos casos de insuficiência cardíaca têm como antecedente patológico a hipertrofia do ventrículo esquerdo diagnosticada pelo eletrocardiograma, e 60 a 70% quando a avaliação é feita pelo ecocardiograma. Em indivíduos com hipertensão arterial, doença coronária aterosclerótica ou deformidades valvulares, o risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca aumenta progressivamente com a massa do ventrículo esquerdo (KANNEL, 2000).

A hipertensão arterial determina aumentos da massa do miocárdio (i.e hipertrofia) e alterações da forma e dimensões do ventrículo esquerdo (i.e. remodelamento). Nesse contexto, a presença de uma ou ambas as condições têm grande impacto na evolução clínica de pacientes com cardiopatia hipertensiva (LEVY et al., 1990)

Em sentido amplo, todo aumento de massa resulta em modificação na forma da cavidade do ventrículo esquerdo e, portanto, toda hipertrofia do ventrículo esquerdo deveria ser considerada no contexto do remodelamento. No sentido clínico mais restrito, hipertrofia e remodelamento são considerados como entidades distintas com base na predominância do espessamento da parede do ventrículo esquerdo, no caso da hipertrofia, ou do alargamento do diâmetro da cavidade do ventrículo esquerdo, no caso do remodelamento.

A separação dos conceitos de hipertrofia e remodelamento do ventrículo esquerdo ganha força pelo fato de tanto a espessura, como o diâmetro do ventrículo esquerdo poderem ser aferidos por métodos não invasivos e pela indicação, em estudos populacionais, de que essas entidades representam fatores independentes de risco cardiovascular (LEVY et al., 1990; PFEFFER e BRAUNWALD, 1990; VASAN et al., 1997a; VAKILI et al., 2001).

A importância da presença da hipertrofia ventricular esquerda isolada na evolução clínica de pacientes com hipertensão arterial foi inicialmente detectada a partir dos estudos de Framingham, que avaliaram a morbidade e mortalidade cardiovascular em relação à massa do ventrículo esquerdo e demonstraram haver correlação direta e contínua entre essas variáveis (LEVY et al., 1990). Constatou-se que, para cada 50g de aumento no índice de massa do ventrículo esquerdo, corrigido pela altura, ocorre um incremento no risco cardiovascular relativo de 1,49 em homens e 1,59 em mulheres. O prognóstico de pacientes hipertensos com hipertrofia do ventrículo esquerdo é significativamente pior do que daqueles sem hipertrofia. Meta-análise de 20 estudos que envolveram mais de 48 mil pacientes demonstrou risco médio ponderado de morbidade cardiovascular associado à hipertrofia ventricular esquerda de 2,3 vezes acima daquele de indivíduos hipertensos não portadores de hipertrofia (VAKILI et al., 2001).

Além da avaliação quantitativa da massa do ventrículo esquerdo, a presença ou não de remodelamento, entendido como dilatação do ventrículo esquerdo, tem também valor prognóstico, existindo correlação direta entre o alargamento do diâmetro e a morbi-mortalidade causadas por eventos cardiovasculares (PFEFFER e BRAUNWALD, 1990; VASAN et al., 1997). Adicionalmente, as variações geométricas do ventrículo esquerdo de pacientes hipertensos têm despertado interesse quanto ao seu valor prognóstico. Assim, as características geométricas do ventrículo esquerdo em indivíduos hipertensos têm sido divididas em três padrões geométricos (GANAU et al., 1992): remodelamento concêntrico, caracterizado por aumento da espessura relativa, mas com massa cardíaca normal; hipertrofia concêntrica, caracterizado por aumentos na espessura relativa e massa do ventrículo esquerdo, sem, no entanto, evidenciar modificação expressiva do volume da câmara; e hipertrofia excêntrica, caracterizada por aumento na massa com aumento no volume do ventrículo esquerdo, sendo que a espessura relativa encontra-se, em geral, diminuída.

Apesar de ser evidente que a sobrecarga pressora é o principal determinante das alterações geométricas do ventrículo esquerdo, o padrão geométrico do VE na HAS é variável. Em alguns subgrupos, indivíduos com hipertensão arterial, o padrão geométrico excêntrico é o mais freqüente (De SIMONE et al., 1994b; CARROLL et al., 1997;

WACHTELL et al., 2000). A hipertrofia excêntrica é mais comum nos indivíduos jovens e naqueles com sobrecarga de volume (SAVAGE et al., 1987). Com o envelhecimento, a hipertrofia excêntrica muda para hipertrofia concêntrica como consequência ao aumento da resistência periférica associada a idade. Nos estudos sobre hipertensão, os homens negros têm apresentado maior proporção de hipertrofia concêntrica do que os homens brancos (LIEBSON et al., 1993). Homens apresentam mais frequentemente hipertrofia excêntrica, e mulheres apresentam mais frequentemente hipertrofia concêntrica (KRUMHOLZ et al., 1995).

Há debate sobre os possíveis benefícios de se considerarem as alterações geométricas do ventrículo esquerdo para a avaliação do prognóstico em indivíduos hipertensos. Os dados disponíveis indicam que, em indivíduos com hipertrofia concêntrica, a massa do ventrículo esquerdo é maior que naqueles com remodelamento excêntrico (VERDECCHIA et al., 1996; KRUMHOLZ et al., 1995). Em hipertensos com massa do ventrículo esquerdo normal, o remodelamento concêntrico, que reflete a sobrecarga pressora, também é acompanhado de pior prognóstico (VERDECCHIA et al., 1995). No entanto, também nesse caso, os indivíduos com remodelamento concêntrico apresentaram níveis de massa do ventrículo esquerdo maiores que aqueles de indivíduos hipertensos com geometria normal. Estudo recente (MUIESAN et al., 2004) indicou que a normalização das dimensões da câmara e da espessura da parede de ventrículo esquerdo pelo tratamento da hipertensão acrescenta benefícios no prognóstico de indivíduos com padrão geométrico concêntrico (hipertrofia e remodelamento) além daqueles obtidos com a redução na massa do ventrículo esquerdo. Esses resultados, assim como um grande número de evidências obtidas em estudos de correlação entre alterações geométricas e prognóstico de pacientes hipertensos, reforçam a natureza adversa do padrão geométrico concêntrico do ventrículo esquerdo em indivíduos hipertensos. No entanto, permanece ainda por determinar-se se é possível obter a reversão da geometria independentemente de redução da massa do ventrículo esquerdo.

Apesar de ter sido demonstrada disfunção sistólica em indivíduos hipertensos com remodelamento e hipertrofia cardíaca (SADLER et al., 1997; VERDECCHIA et al., 1995), são aqueles com hipertrofia excêntrica que manifestam disfunções sistólicas mais graves

(DEVEREUX et al., 2001b). No estudo LIFE, a hipertrofia excêntrica estava associada com pior função sistólica, sendo que esse achado é condizente com dados epidemiológicos que indicam a estreita relação entre a dilatação do ventrículo esquerdo e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (WACHTELL et al., 2001; VASAN et al., 1997).

Do ponto de vista fisiológico, há pouca vantagem adaptativa na geometria concêntrica do ventrículo esquerdo. A percepção de que a geometria concêntrica do ventrículo esquerdo é um mecanismo compensatório que normaliza a tensão na parede da câmara e contribui para a manutenção do desempenho sistólico tem sido questionada, já que evidências experimentais indicam que a função do ventrículo esquerdo pode se manter normal mesmo na presença de aumento na tensão da parede (HILL et al., 2000; ESPOSITO et al., 2002; SCOPACASA et al., 2003).

Alternativamente à hipótese de que a hipertrofia instala-se para normalizar a tensão na parede ventricular esquerda, há sugestões de que a sobrecarga pressora produz hipertrofia dos cardiomiócitos e desarranjo estrutural que resultam em redução da contratilidade e distensibilidade, que são compensadas pelo aumento na espessura da parede do ventrículo esquerdo, o que preserva a função ao nível da câmara (De SIMONE e DEVEREUX, 2002a).

Apesar de a pós-carga ser o estímulo principal que promove a cascata de eventos biológicos que levam à hipertrofia, a redução na tensão da parede do ventrículo esquerdo na hipertrofia concêntrica seria, portanto, uma consequência mais que o resultado final de um mecanismo adaptativo. Nesse contexto, em indivíduos hipertensos, a redução na tensão da parede causada pela hipertrofia concêntrica, está associada com aumento do risco cardiovascular (AURIGEMMA et al., 2002). Evidenciou-se, ainda, aumento excessivo da massa do ventrículo esquerdo, além daquele necessário para compensar o aumento da carga mecânica ser freqüentemente encontrado quando a geometria do ventrículo esquerdo é concêntrica (MUREDDU et al., 2001; De SIMONE et al., 2002) e evidentemente acrescenta risco cardiovascular em decorrência do aumento da massa *per se*.

Estruturalmente, a hipertrofia induzida por sobrecarga pressora é caracterizada por alterações miocárdicas ao nível dos cardiomiócitos e do interstício miocárdico. Essas alterações estruturais são mais intensas que aquelas observadas em condições de sobrecarga de volume (WEBER et al., 2001). Quando componentes de volume coexistem com componentes predominantes de pressão, como ocorre na maior parte dos casos de hipertensão com hipertrofia concêntrica, o tipo de acúmulo de colágeno e o conseqüente efeito deletério mecânico são similares ao padrão de sobrecarga pressórica (PIPER et al., 2003).

O aumento da massa no miocárdio hipertrófico tem como base a hipertrofia dos miócitos cardíacos, caracterizada pelo aumento de sua massa e dimensões, sem que ocorra aumento do número de miócitos (WEBER et al., 1991). No entanto, as alterações dos miócitos cardíacos no miocárdio hipertrófico não se restringem à hipertrofia. Ocorre também degeneração e, segundo alguns autores, hiperplasia dos cardiomiócitos em graus variáveis, dependendo do estágio evolutivo do processo de hipertrofia e remodelamento miocárdicos (LINZBACH et al., 1960; NADAL-GINARD et al., 2003).

As reduções progressivas da capacidade contrátil e do número de cardiomiócitos explicariam, em parte, a redução na capacidade geradora de força pelo miocárdio hipertrófico e a insuficiência sistólica que ocorrem em pacientes em fases avançadas da cardiopatia hipertensiva.

As alterações da capacidade de relaxamento dos cardiomiócitos hipertróficos ou degenerados também contribuem para a disfunção diastólica em indivíduos hipertensos. Apesar de alterações das miofibrilas poderem contribuir para a redução na capacidade de relaxamento de cardiomiócitos hipertróficos, o comprometimento dos mecanismos responsáveis pela retirada de cálcio sarcoplasmático, durante a diástole, parece ser o principal fator determinante da reduzida capacidade de relaxamento (ZILE et al., 2004). Há evidências de que, em cardiomiócitos hipertróficos, ocorre diminuição da atividade da ATPase Cálcio-dependente (SERCA) do retículo sarcoplasmático. Essa redução na atividade da SERCA tem origem em alterações na expressão da enzima, aumento da quantidade do peptídeo inibidor da atividade da SERCA (fosfolamban) e redução na quantidade de AMP cíclico, que é um conhecido ativador da SERCA. Em conjunto, esses

mecanismos são os principais responsáveis pela redução na atividade da SERCA e redução no relaxamento de cardiomiócitos hipertróficos, que, por sua vez, contribuem, em conjunto, com a fibrose do interstício miocárdico para a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo hipertrófico (ANGEJA; GROSSMAN, 2003).

Fibrose intersticial

A fibrose intersticial não apenas aumenta a rigidez do miocárdio, mas também contribui para as alterações no relaxamento ativo do ventrículo esquerdo de indivíduos com hipertrofia (ZILE e BRUTSAERT, 2002b).

No ventrículo esquerdo de indivíduos hipertensos com hipertrofia cardíaca, são encontradas áreas de fibrose e deposição de colágeno (WEBER, 1995). Em indivíduos hipertensos, a hipertrofia dos cardiomiócitos correlaciona-se com a deposição de colágeno (ROSSI, 1998).

Apesar de a fibrose intersticial ser precoce, os mecanismos moleculares e o seu papel nas alterações da função diastólica em relação aos mecanismos dos cardiomiócitos hipertróficos permanecem desconhecidos. É importante salientar que a detecção de fibrose miocárdica se restringe a estudos anátomo-patológicos, já que métodos de diagnóstico por imagem do coração não apresentam sensibilidade ou especificidade na detecção de fibrose intersticial do miocárdio.

Inicialmente a fibrose ocorre na ausência de necrose celular, sendo considerada como fibrose reativa. Parece que, nesse ponto do processo hipertrófico, o remodelamento da matriz extracelular é uma resposta adaptativa que aumenta a tensão de estiramento das fibras colágenas e miocárdicas para aumentar a força gerada pelo miocárdio. Tardamente ocorre fibrose reparativa, em resposta ao surgimento de necrose celular que se torna extensa, envolvendo as fibras musculares. As alterações na concentração de colágeno, nas proporções de colágeno tipo I e III, no alinhamento nas fibras de colágeno e musculares, determinarão quando essas alterações se tornam patológicas. Com o passar do tempo, o que era inicialmente um processo adaptativo, com finalidade de aumentar a rigidez sistólica ou

a capacidade de geração de força do miocárdio, pode tardiamente influenciar adversamente essa propriedade mecânica do miocárdio (WEBER et al., 1989). A homogeneidade do tecido miocárdico dá lugar à heterogeneidade, devido ao envolvimento desproporcional de células não cardiomiócitos, tais como células vasculares endoteliais e musculares lisas, da circulação coronariana intramural e fibroblastos localizados no interstício e no espaço perivascular (WEBER e BRILLA, 1994; WEBER et al., 1991). Essas alterações na estrutura do tecido, juntamente com hipertrofia, atrofia, apoptose e necrose dos miócitos criam a hipertrofia patológica. O conjunto de alterações moleculares, celulares e intersticiais que se manifestam clinicamente como mudança no tamanho, forma e função do coração em decorrência da sobrecarga pressórica, é denominado remodelamento cardíaco. O remodelamento cardíaco, manifestação comum da hipertensão, integra o risco cumulativo associado à elevação da pressão arterial e outros estímulos patogénéticos, como ativação do sistema renina-angiotensina e outros estímulos tróficos.

Insuficiência coronária

Há indicações de que parte do risco associado à hipertrofia do ventrículo esquerdo deve-se a alterações estruturais e à capacidade de dilatação das artérias coronárias (SCHWARTZKOPFF et al., 1993; STRAUER et al., 1991; TOMANEK, 1990; BRUSH et al., 1988; ANTHONY et al., 1993; POLESE et al., 1991; OPPERK et al., 1984). Essas alterações têm sido atribuídas as elevadas prevalências de isquemia miocárdica, arritmias e morte súbita em hipertensos (OPPERK et al., 1984; HAIDER et al., 1998; McLENACHAN et al., 1987; DEVEREUX et al., 1993). Em estudos realizados com Doppler-ecocardiografia do fluxo coronário, demonstrou-se que indivíduos hipertensos, mesmo sem hipertrofia miocárdica diagnosticada de acordo com os níveis de corte clínicos, apresentam redução da capacidade vasodilatadora coronária (KOZÁKOVÀ et al., 1997, 2000; PALOMBO et al., 2000). Da mesma forma, estudo realizado com tomografia de emissão de pósitron também demonstrou que a redução na reserva coronária é independente da hipertrofia do ventrículo esquerdo (PARODI et al., 1997). Mais recentemente demonstrou-se que indivíduos hipertensos, que apresentam desvios da massa ventricular esquerda a valores acima dos previstos para os níveis de pressão, dimensões corporais e

gênero, apresentam redução mais intensa da reserva coronária, redução da capacidade de enchimento e depressão do desempenho sistólico do miocárdio (KOZÁKOVÀ et al., 2003). Esses dados são concordantes com a idéia de que o conjunto dessas alterações pode ser responsável pelo aumento da suscetibilidade à isquemia miocárdica e insuficiência cardíaca. De acordo com esses dados, a isquemia miocárdica causada pela redução na reserva coronária poderia contribuir tanto para manifestações associadas à insuficiência diastólica como sistólica.

É importante salientar que o fluxo sanguíneo coronário é geralmente normal em indivíduo com hipertensão arterial, mesmo na presença de grandes elevações da massa do ventrículo esquerdo. No entanto, assim como nos demais órgãos, com o aumento da pressão arterial, há um aumento paralelo da resistência vascular, que inclui o território coronário. As alterações estruturais que se estabelecem nas arteríolas da circulação coronária e alterações funcionais diversas, dentre as quais se destacam alterações na vasodilatação mediada pelo endotélio, provocam redução na capacidade de vasodilatação e na capacidade de aumentar o fluxo coronário, em resposta a aumento na demanda metabólica. A essa redução na reserva coronária tem sido atribuída a causa de insuficiência coronária e isquemia silenciosa associadas com a doença cardíaca hipertensiva, principalmente quando doença aterosclerótica das coronárias não pode ser demonstrada através de cinecoronariografia (DUNN e PRINGLE, 1993; MARCUS et al., 1982; OPPERK et al., 1984; BRUSH et al., 1988; HOUGHTON et al., 1990; SCHELER et al., 1994).

Isquemia miocárdica

É freqüente a associação entre hipertensão arterial e coronariopatia aterosclerótica, sendo também essas duas condições as causas mais freqüentes de insuficiência cardíaca. Assim, é possível que, em número considerável de pacientes hipertensos, a coronariopatia aterosclerótica contribua para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. O aumento do risco cardiovascular nos pacientes com hipertrofia do ventrículo esquerdo está associado à maior predisposição para infartos do miocárdio extensos, ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca e ao aparecimento de arritmias ventriculares graves (LORELL e CARABELLO, 2000).

A presença de infarto do miocárdio tem sido advogada como um fator obrigatório na transição para insuficiência cardíaca em indivíduos com hipertensão arterial (VASAN e LEVY, 1996). Em estudos que avaliaram a progressão de doença cardíaca na hipertensão arterial em material proveniente de necropsia, a presença de doença aterosclerótica coronária e fibrose miocárdica focal estava correlacionada com estágios mais avançados de alterações estruturais do ventrículo esquerdo (HARRISON e WOOD, 1949).

A importância da associação de hipertrofia e doença coronária aterosclerótica para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca em indivíduos hipertensos foi recentemente indicada por estudo que demonstrou que apenas 18% dos indivíduos com hipertrofia concêntrica, com idade média de 56 anos e fração de ejeção normal, evoluíram com baixa fração de ejeção em seguimento de quatro anos. Nesses casos, episódios de infarto do miocárdio e diagnóstico de doença coronária aterosclerótica foram os principais fatores de risco associado ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca (RAME et al., 2004).

Da mesma forma que o aumento da massa e a forma do ventrículo esquerdo, a função do ventrículo esquerdo tem valor prognóstico em indivíduos com hipertensão arterial (De SIMONE et al., 1996). Presume-se que a detecção de alterações incipientes do desempenho contrátil e do relaxamento ativo do miocárdio do ventrículo esquerdo, assim como já demonstrado para as alterações estruturais mínimas do ventrículo esquerdo, pode ter valor na estratificação de risco de pacientes hipertensos.

O maior problema para o acesso das funções contrátil e de relaxamento ativo do miocárdio no ambiente clínico deve-se à dificuldade de avaliar-se, com métodos não-invasivos, a função contrátil e de relaxamento intrínsecos do miocárdio.

A despeito das baixas sensibilidade e especificidade, a fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo permanece como índice de função sistólica amplamente utilizado no ambiente clínico, para detectar alterações da função contrátil do miocárdio. Da mesma forma, os índices de relaxamento miocárdico obtidos através de ecocardiografia convencional e Doppler-ecocardiografia são ainda menos sensíveis e específicos.

A medida da FE do ventrículo esquerdo é estimada a partir de dimensões sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo tomadas no nível do endocárdio. Evidentemente, a movimentação sistólica da parede interna do ventrículo esquerdo é dependente da atividade contrátil do miocárdio, mas também é influenciada pelas condições de carga, pela forma e dimensões cavitárias do ventrículo esquerdo, que podem se alterar instantaneamente durante ajustes funcionais da circulação ou alterações hemodinâmicas locais ou sistêmicas. Há que se notar que o índice de fração de ejeção é relativamente insensível a variações discretas ou moderadas da atividade contrátil intrínseca do miocárdio. Isso se deve ao fato de que variações na movimentação do endocárdio são mais dependentes da relação entre carga sistólica e capacidade da massa ventricular esquerda de gerar força do que do encurtamento das fibras miocárdicas. Dessa forma, em ventrículos hipertróficos, o aumento da massa compensa possíveis déficits na capacidade contrátil de músculos individuais; o que determina que a avaliação da fração de encurtamento no nível do endocárdio pode fornecer resultados que até superestimam a função sistólica do ventrículo esquerdo (WANDT B et al., 1999)

Esse problema foi resolvido pela análise do encurtamento da camada média da parede do ventrículo esquerdo, que é muito menos dependente das condições de carga do ventrículo esquerdo e mais da contratilidade do miocárdio (PERLINI et al., 2001). Estudos que avaliaram a função sistólica do ventrículo esquerdo de pacientes com hipertrofia, com base no encurtamento da parede média (Epm), demonstraram seu valor prognóstico (De SIMONE et al., 1996), principalmente quando a hipertrofia estava associada à geometria concêntrica da câmara ventricular. O mesmo foi observado em pacientes com remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo (De SIMONE e DEVEREUX, 2002; SADLER et al., 1997). O uso da fração de encurtamento da parede média, para a avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo, tem permitido identificar, e estratificar quanto ao risco cardiovascular, os subgrupos de indivíduos hipertensos, com base na função contrátil do miocárdio ventricular esquerdo.

Entretanto vários estudos têm demonstrado que o encurtamento da parede média é substancialmente alterado pela geometria ventricular e inversamente relacionado com a massa do ventrículo esquerdo e com a espessura relativa da parede posterior (ERPp)

(KOZÀKOVÀ et al., 2005). Trabalho recente (BALLO et al., 2004) evidenciou redução do Epm em atletas com hipertrofia ventricular quando comparados a grupo controle. Esses achados sugerem que a performance da parede média é igualmente deprimida na hipertrofia fisiológica e patológica, reforçando a evidência de que a geometria ventricular é o principal determinante do Epm, em vez da eventual presença de patologia miocárdica. Além disso, contratilidade da parede média é estimada por cálculo complexo de vários parâmetros distintos; o que torna difícil seu uso na rotina clínica.

Por outro lado, a função diastólica do VE se caracteriza por uma fase ativa e uma fase passiva. A fase ativa é determinada principalmente pela retirada do cálcio dos miofilamentos e pelo desacoplamento actina-miosina. Esse componente ativo da diástole é caracterizado pela constante de tempo de relaxamento (τ). Após o desacoplamento da actina-miosina, as propriedades mecânicas da câmara ventricular são determinadas por fatores passivos, determinados por elementos da estrutura dos cardiomiócitos, pela matriz extracelular e pela geometria da câmara. Conjuntamente esses fatores determinam a relação pressão volume no final da diástole, que caracteriza a propriedade passiva ventricular. Entretanto a aquisição de tais medidas requer técnica invasiva especializada, restringindo-se praticamente à pesquisa. Em decorrência das limitações dos métodos invasivos, a função diastólica do ventrículo esquerdo tem se baseado nos parâmetros Doppler-ecocardiográficos, principalmente naqueles derivados do espectro do fluxo mitral. Entretanto, os parâmetros de Doppler refletem os gradientes de pressão entre o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo, que ocorrem durante os eventos da diástole. Tais parâmetros são afetados por múltiplos fatores inter-relacionados, não possibilitando avaliação direta nem do relaxamento nem da complacência ventricular. Vários estudos clínicos e experimentais têm demonstrado uma relação bastante complexa entre índices derivados do fluxo mitral e a pré e pós-carga, (SOHN et al., 1997; CHOONG et al., 1988; STODDARD et al., 1989) frequência cardíaca, (VERDECCHIA et al., 1990) condução atrioventricular, (CHOONG et al., 1988) bem como com vários parâmetros hemodinâmicos de relaxamento (CHOONG et al., 1988; APPLETON et al., 1988) e complacência (STODDARD et al., 1989; AURIGEMMA et al., 2004). Essa complexa relação entre os vários fatores que influenciam a função diastólica do VE contribui para as reduzidas especificidade e sensibilidade dos índices derivados do fluxo mitral.

(CHOONG et al., 1988; DUMESNIL et al., 1991). As alterações nas condições de carga podem causar alterações substanciais no padrão da velocidade do fluxo mitral, independente de alterações nas propriedades diastólica intrínsecas do miocárdio ventricular.

Apesar de a avaliação ecodopplercardiográfica fornecer informações úteis no subgrupo de pacientes hipertensos, com aumentos significativos da massa do ventrículo esquerdo (WACHTELL et al., 2002b; CUOCOLO et al., 1990), a relação E/A do fluxo mitral tem mostrado baixa performance para avaliação de fibrose miocárdica mesmo quando ela é importante (QUEREJETA et al., 2000), e não tem sido possível a determinação da função diastólica, através da curva do fluxo mitral, no subgrupo de pacientes hipertensos, com pequenas alterações na massa do VE (BELLA et al., 2000; SCHULMAN D S et al 1996). Deve-se ter em mente ainda que, apesar de amplamente aceitos como índices de função diastólica, os índices derivados do fluxo mitral avaliam a dinâmica de enchimento da câmara ventricular, sendo importante a obtenção de índices capazes de avaliar a função diastólica intrínseca do miocárdio ventricular.

A análise do Doppler do fluxo das veias pulmonares também tem sido utilizada para avaliar a função diastólica, entretanto, em grande percentagem de pacientes, a sua investigação correta não é possível.

Esses achados sugerem que os parâmetros ecocardiográficos convencionais, utilizados na avaliação da dinâmica da câmara ventricular esquerda de hipertensos com alterações estruturais ou não, são questionáveis. Isso torna desejável o desenvolvimento de metodologia alternativa, não invasiva, mais sensível a discretas alterações nas funções ventriculares, sistólica e diastólica, na presença ou não de hipertrofia ventricular, que potencialmente melhorem o seu valor prognóstico.

A quantificação da função sistólica ventricular esquerda, através dos índices ecocardiográficos convencionais, avalia, principalmente, as fibras circunferenciais do ventrículo esquerdo. Entretanto a função global, sistólica e diastólica, depende da contração das fibras orientadas nos sentidos circunferencial e longitudinal. A contração longitudinal do ventrículo ocorre basicamente devido às fibras subendocárdicas que são particularmente sensíveis à isquemia. Portanto, a sua quantificação pode ser clinicamente relevante na

avaliação da função ventricular. Como o ápice de ventrículo esquerdo permanece praticamente estável, as mudanças no eixo longo são decorrentes de movimentos da base do coração. Técnicas de ecocardiografia modo M (FEIGENBAUM et al., 1967; HAMMARSTROM et al., 1991) e bidimensional (KAUL, et al., 1984; PAI et al., 1991) têm sido sucessivamente usadas para a quantificação da amplitude de movimentação da base do coração, demonstrando a importância das fibras miocárdicas longitudinais na dinâmica do ventrículo esquerdo.

Além da amplitude de movimentação, em preparações de músculo isolado, a velocidade de contração do miocárdio correlaciona-se com a contratilidade. Esse conceito pode ser estendido para a avaliação da contratilidade através da análise da velocidade longitudinal da base do coração em direção ao ápice (SONNENBLICK, 1970). A velocidade de deslocamento longitudinal do anel mitral tem sido estudada por autores que usaram o ecocardiograma modo M e bidimensional para demonstrar a sua correlação com a função do ventrículo esquerdo (JONES, 1990; KAUL et al., 1984; KEREN et al., 1988). Essa abordagem quantitativa sofre limitações técnicas relacionadas à baixa ecogenicidade em alguns pacientes, levando à dificuldade de visualização do endocárdio; o que dificulta a sua utilização. Talvez, em decorrência da ausência de métodos que possibilitem medidas rápidas e fiéis, a função do eixo longo do ventrículo esquerdo não foi, até o presente, estudada de forma extensiva.

O Doppler Tecidual (DT) pulsado é um método ecocardiográfico relativamente novo, através do qual é possível quantificar as velocidades sistólicas e diastólicas de segmentos do miocárdio, com alta resolução temporal. As descrições originais sugerem a potencialidade dessa técnica como forma não-invasiva para avaliar a função sistólica e diastólica do miocárdio, ao nível do eixo longo do ventrículo esquerdo (ISAAZ et al., 1985, 1993; GARCIA et al., 1996b). Ao contrário do Doppler do fluxo sanguíneo, que se caracteriza por velocidades elevadas e baixa amplitude, o sinal refletido pelas estruturas cardíacas caracteriza-se por ser de alta amplitude e baixa velocidade. Utilizando filtro para eliminar o sinal proveniente do fluxo sanguíneo, é possível avaliar o padrão Doppler, ao nível do músculo cardíaco, em segmentos selecionados do miocárdio. Dessa forma, pode-se analisar quantitativamente as características dos movimentos das paredes ao longo do ciclo

cardíaco; o que possibilita uma análise mais fiel da dinâmica do miocárdico. O sinal de Doppler gerado pela movimentação da parede é de alta energia, sendo pouco afetado pelos tecidos entre o local de interesse e o transdutor. O traçado apresenta ondas consecutivas, cuja direção varia de acordo com a fase do ciclo cardíaco (MISHIRO et al., 1999; WAGGONER e BIERIG, 2001). Desde o advento do DT, surgiu grande interesse em estudar a função cardíaca ao nível do eixo longo do coração (GARCIA et al., 1996b; OKI et al., 1999b; BOLOGNESI et al., 2001; EDVARDBSEN et al., 2002). Através das velocidades dos segmentos miocárdicos, a função regional ventricular pode ser avaliada (BOLOGNESI et al., 2001; EDVARDBSEN et al., 2002). A aferição das velocidades do anel atrioventricular informa sobre a função global ventricular.

O fato da movimentação do anel mitral ao nível do eixo longo do VE, na posição de quatro câmaras, ocorrer em direção ao transdutor torna o ângulo de incidência favorável para o registro dos sinais de alta amplitude derivados do DT, fato demonstrado pelo alto percentual de estudos tecnicamente adequados (OMMEN, 2000; OMMEN; NISHIMURA; APPLETON; MILLER; OH; REDFIELD et al., 2000). Os resultados de vários estudos demonstraram que a medida das velocidades do anel mitral, através do DT, é simples, reprodutível, e tem apresentando ótima correlação com outros parâmetros utilizados na rotina clínica.

A análise da contratilidade do eixo longo do VE, através do DT, pelos diversos autores, tem acrescentado alguns parâmetros adicionais na avaliação da sua função sistólica e diastólica do miocárdio.

A função sistólica global do VE, avaliada em vários subgrupos de pacientes, por diferentes metodologias, apresenta boa correlação com a velocidade sistólica do anel mitral (MISHIRO et al., 1999; YAMADA et al., 1998b; GULATI et al., 1996; ALAM et al., 2000; BRUCH et al., 2004). Alan e colaboradores (2000) evidenciaram que, quando os pacientes são subdivididos em dois subgrupos, de acordo com a fração de ejeção maior ou menor que 50%, a média da velocidade S_M de 7,5 cm/s como valor de corte tem uma sensibilidade de 79% e uma especificidade de 88% para predizer uma função global do VE preservada. A correlação da FE com a velocidade de contração longitudinal do miocárdio do VE dos pacientes com miocardiopatia dilatada permanece relativamente boa mesmo

entre aqueles com insuficiência mitral significativa. Alteração da velocidade de contração longitudinal do VE tem sido evidenciada não somente nos indivíduos com insuficiência cardíaca sistólica, como também naqueles com insuficiência cardíaca diastólica e disfunção diastólica (YIP et al., 2002; YU et al., 2002a). Os autores demonstraram que, através do uso do DT, alterações sistólicas são evidentes em pacientes previamente rotulados como portadores de insuficiência cardíaca diastólica, sendo encontradas também em menor proporção, em indivíduos rotulados como portadores de disfunção diastólica. Tais alterações não são detectadas através de investigação não invasiva convencional.

Tem sido destacada a capacidade do DT em detectar alterações nos parâmetros de função sistólica, em pacientes hipertensos, com hipertrofia ventricular e fração de ejeção normal, entretanto não se evidenciou correlação de S_M com a massa do VE (PELA et al., 2001). Foi possível ainda diferenciar as diferentes etiologias da hipertrofia patológica (NUNEZ et al., 2004), bem como diferenciar a hipertrofia fisiológica da patológica (VINEREANU et al., 2001).

Os trabalhos têm descrito várias alterações nos parâmetros derivados do DT na presença de isquemia do miocárdio. Palmes et al demonstraram redução de S_M não apenas nos segmentos onde havia ocorrido infarto agudo do miocárdio, bem como no segmento lateral de pacientes com lesão significativa da artéria circunflexa, mesmo na presença de contratilidade normal da parede quando avaliada pelo estudo bidimensional. A avaliação visual da movimentação da parede baseia-se principalmente na contração do eixo curto, sendo difícil avaliação acurada do encurtamento do eixo longo (PALMES et al., 2000). Estudos experimentais têm demonstrado que a redução de S_M , durante isquemia aguda do miocárdio, correlaciona-se com o fluxo miocárdico regional aferido através de microesferas radioativas bem como com o encurtamento sistólico avaliado através de cristais de ultrassom (sonomicrometria). Deremeaux e colaboradores descreveram padrões diferentes de DT associados à isquemia aguda do miocárdio e à reperfusão. Durante a estenose e a oclusão das artérias coronárias, eles observaram redução progressiva da velocidade miocárdica sistólica e diastólica inicial, com aumento acentuado e paralelo de movimentação positiva pós-sistólica que ocorre durante o relaxamento isovolumétrico. Essa movimentação pós-sistólica desaparece imediatamente após a reperfusão, mas reapareceu durante a disfunção

miocárdica pós-isquêmica. (DERUMEAUX et al., 1998; 2000). Na isquemia severa, a sonomicrometria evidenciou alongamento sistólico no segmento isquêmico, durante o período ejetivo, entretanto a velocidade ejetiva permaneceu positiva, ocorrendo movimentação pós-sistólica, durante o período de relaxamento isovolumétrico. (EDVARSEN et al., 2002).

Investigadores incorporaram o DT na avaliação miocárdica, durante ecocardiografia de estresse farmacológico e após exercício. Ausências de aumento significativo de S_M após estresse têm sido relatadas como indicador sensível de isquemia em estudos de Pasquet e colaboradores (PASQUET et al., 1999). Evidenciou-se que aumento de S_M inferior a 90%, durante o pico de infusão de dobutamina, quando comparado ao seu valor em condições basais, identificava segmentos isquêmicos do miocárdio com 83% de sensibilidade e 87% de especificidade (YAMADA et al., 1998b). Marwick e colaboradores (2004) investigaram se a extensão da alteração da contração do miocárdio através do DT, poderia ser utilizada para avaliação do risco cardiovascular em 576 pacientes submetidos a ecocardiografia de estresse com dobutamina. Os autores concluíram que o DT foi superior ao escore de movimentação da parede para quantificar a extensão total da alteração da função do VE durante o estresse ecocardiográfico com dobutamina e parece ser superior para prever eventos adversos.

A função diastólica do ventrículo esquerdo também tem sido avaliada através do DT. As velocidades obtidas ao nível do miocárdio ou anel mitral, através do DT pulsado, refletem os eventos fisiológicos principais que ocorrem durante a fase diastólica do ciclo cardíaco. Apesar de existir uma correspondência direta entre as velocidades do DT e as do fluxo mitral, alguns aspectos têm se mostrado relevantes. A velocidade diastólica inicial (E_M) tem sido relacionada ao processo de relaxamento do miocárdio. Em grupos de indivíduos sem doença cardíaca, as velocidades ao nível do anel mitral guardam correlação inversa com a idade (ROGRIGUEZ et al., 1996; YAMADA et al., 1999). E_M é relativamente independente das condições de carga, mantendo-se alterada mesmo naqueles estágios da disfunção diastólica caracterizada por aumento compensatório da pré-carga (NAGUEH et al., 1997; SOHN et al., 1997). Os trabalhos demonstraram ainda que tanto E_M como a relação E_M/A_M apresentam alterações que se mantêm durante a progressão das

alterações do relaxamento do miocárdio, sendo, portanto, capazes de diferenciar o padrão de fluxo mitral normal do pseudonormal (NAGUEH et al., 1997; FARIAS et al., 1999; PALKA et al., 1997). O fato de E_M ser relativamente independente das condições de carga possibilita seu uso no acompanhamento não invasivo do efeito das intervenções no relaxamento do VE, independente de variações na pressão do átrio esquerdo (AE). E_M tem se correlacionado com a constante de tempo de relaxamento isovolumétrico (τ), obtida de forma invasiva (OKI et al., 1997; NAGUEH et al., 2001b), entretanto as velocidades ao nível do anel mitral não devem ser interpretadas como medidas diretas do relaxamento miocárdico, uma vez que as correlações entre E_M e o τ relatadas têm sido modestas (SOHN et al., 1997; OMMEN et al., 2000).

O DT pulsado mostrou-se ainda útil na avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular (ROGRIGUEZ et al., 1996). A velocidade diastólica inicial apresenta-se significativamente reduzida nos pacientes com hipertrofia quando comparada com grupo controle, e a diferença permanece significativa mesmo após correção para a idade. Evidenciou-se também disfunção diastólica em hipertensos sem hipertrofia ventricular, verificando-se ainda que a função diastólica piora à medida que aumenta a espessura do septo, independentemente da presença ou ausência de hipertrofia ventricular (GALDERISI et al., 1999).

A velocidade diastólica inicial aferida através do DT tem sido útil para diferenciar os pacientes com miocardiopatia restritiva daqueles com pericardite constrictiva. Em contraste com os pacientes com miocardiopatia restritiva, aqueles com pericardite constrictiva e função sistólica normal do VE, apresentam velocidade E_M normal, provavelmente representando relaxamento normal do VE. A velocidade E_M maior ou igual a 8cm/s como valor de corte apresenta uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 96% para o diagnóstico de pericardite constrictiva (GARCIA et al., 1996a; HÁ et al., 2004; SENGUPTA et al., 2004).

Os dados publicados sugerem que a relação E_M/A_M menor que 1 indica alteração na propriedade diastólica passiva. Nos pacientes com alteração do relaxamento, padrão pseudo-normal ou restritivo de acordo com a morfologia do fluxo mitral, a relação E_M/A_M é freqüentemente menor que 1. Acrescenta-se, portanto, um parâmetro com valor adicional para a avaliação da função diastólica, além das variáveis derivadas do fluxo mitral e das veias pulmonares (FARIAS et al., 1999; WAGGONER e BIERIG, 2001).

Estudos têm demonstrado que as velocidades derivadas do fluxo mitral apresentam correlação com os parâmetros invasivos nos subgrupos de pacientes com redução da função sistólica, entretanto não se evidencia boa correlação nos subgrupos com função sistólica preservada (OMMEN et al., 2000). Na tentativa de superar as limitações dos índices de Doppler do fluxo mitral na avaliação da função diastólica, a combinação das velocidades do fluxo mitral com outros parâmetros de Doppler tem sido proposta. A velocidade de movimentação do anel mitral, durante o enchimento rápido (E_M), aferida através do DT, tem sido utilizada para corrigir a influência do relaxamento miocárdico no fluxo mitral. A relação E/E_M tem mostrado ser um excelente preditor de elevação da pressão do enchimento diastólico em vários subgrupos de pacientes, principalmente entre aqueles com fração de ejeção menor que 50% (NAGUEH, 1997; NAGUEH et al., 1998; 1999; GONZALEZ-VILCHEZ et al., 2002). Ommen e colaboradores (2000) demonstraram que a relação E/E_M teve maior acurácia que os demais índices para identificar os indivíduos com pressão diastólica média superior a 12 mmHg. Estudos têm demonstrado ainda que a relação E/E_M apresenta melhor correlação com a pressão capilar pulmonar do que peptídeo cerebral natriurético no subgrupo de pacientes com cardiopatia, verificando-se ainda correlação significativa da variação da pressão capilar pulmonar com a variação na relação E/E_M no segmento evolutivo dos pacientes (DOKAINISH et al., 2004a; DOKAINISH et al., 2004b). Stanislaw e colaboradores evidenciaram que pacientes com redução da velocidade de relaxamento ventricular e relação E/E_M maior que 10 apresentaram menor tolerância ao exercício durante teste de estresse ecocardiográfico (STANISLAW et al., 2004).

Os resultados dos estudos demonstram, portanto, a utilidade do DT na avaliação da função diastólica. Isoladamente ou em combinação com outros índices, as velocidades derivadas do DT permitem a diferenciação de indivíduos com função diastólica normal dos pacientes com diferentes graus de disfunção diastólica, independente do estágio compensatório.

Recentemente várias doenças hereditárias têm sido investigadas através do DT, com o objetivo de identificar alterações na estrutura do miocárdio, antes do surgimento de sintomas clínicos. O DT tem sido capaz de identificar, através da redução das velocidades sistólica e diastólica, os pacientes que são mutantes positivos para cardiomiopatia de Fabry e miocardiopatia hipertrófica e que não apresentam ainda hipertrofia do VE (PIERONI et al., 2003; NAGUEH et al., 2001a). Esses achados foram confirmados em estudos experimentais (NAGUEH et al., 2000). Alteração evolutiva, nos indivíduos mutantes positivos para miocardiopatia hipertrófica, foi avaliada em um estudo com pequena amostra de pacientes, evidenciando-se correlação inversa significativa entre o grau de hipertrofia desenvolvida e a função basal detectada através do DT (NAGUEH et al., 2003). Têm sido descritas ainda, alterações nas velocidades teciduais na distrofia miotônica (FUNG et al., 2003) e na distrofia muscular de Becker (AGRETTO et al., 2002).

O DT tem sido capaz de detectar disfunção subclínica, quando os índices ecocardiográficos convencionais ainda são normais. Avaliando pacientes com insuficiência mitral significativa, índices de DT foram capazes de identificar aqueles pacientes que apresentaram redução da fração de ejeção superior a 10% no pós-operatório (AGRICOLA et al., 2004).

Trabalho tem demonstrado ainda que o DT, quando associado a outros parâmetros, apresenta valor adicional para a estratificação do risco de mortalidade em um grupo de pacientes com cardiopatias de diferentes etiologias. As velocidades aferidas pelo DT foram significativamente menores nos pacientes que evoluíram para o óbito. Na análise multivariada E_M , foi o índice derivado do DT que apresentou maior impacto na mortalidade (WANG et al., 2003; WANG et al., 2005). Demonstrou-se, ainda, através da análise de regressão múltipla, que a relação E/E_M se associou a maior risco de óbito e transplante cardíaco em um grupo de pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção menor que 35% (TROUGHTON et al., 2003)

O DT demonstrou-se útil na avaliação dos pacientes para terapia de ressincronização ventricular, sendo utilizado para detectar diretamente o grau de dissincronia mecânica. Demonstrou-se ainda que o DT é o melhor preditor dos pacientes que responderão ou não à terapia de ressincronização bem como do grau de remodelamento reverso (YU et al., 2002b; YU et al., 2003; YU et al., 2004).



JUSTIFICATIVA

Apesar de literatura relativamente ampla demonstrando o valor do DT na quantificação da função miocárdica, não existem referências de sua utilização sistemática na avaliação da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo em pacientes hipertensos, sem alterações significativas na massa do ventrículo esquerdo. Não se conhece a influência de níveis pressóricos elevados, bem como de sua redução aguda, nas velocidades de contração e relaxamento do miocárdio do VE ao nível do anel mitral.



OBJETIVO

1. Avaliar a capacidade do Doppler Tecidual em identificar alterações na contração e relaxamento do miocárdio do VE, em grupos de pacientes hipertensos, com e sem hipertrofia ventricular, definida pelos valores de corte usuais e com função sistólica normal pelos parâmetros atuais.
2. Avaliar a influência da redução imediata dos níveis tensionais nos parâmetros avaliados pelo Doppler Tecidual (velocidade sistólica, diastólica inicial e final do miocárdio e a relação da velocidade diastólica inicial e final).
3. Correlacionar os parâmetros avaliados pelo Doppler Tecidual com os demais parâmetros avaliados pela ecocardiografia convencional e com os níveis pressóricos.



SUJEITOS E MÉTODOS

Os participantes do estudo foram divididos em dois grupos: grupo hipertenso não hipertrófico não controlado, grupo hipertenso hipertrófico não controlado e grupo normotenso.

O diagnóstico de hipertensão arterial baseou-se em três medidas isoladas, com pelo menos uma semana de intervalo entre elas, de acordo com o JNC 6 (CHOBANIAN et al., 2003). Os pacientes foram encaminhados do ambulatório da Faculdade de Medicina da Universidade do Triângulo Mineiro e dos postos de atendimento da rede pública.

Após realização do estudo ecocardiográfico como descrito a seguir, os pacientes hipertensos foram subdivididos, de acordo com o índice de massa do VE (IMVE). A massa do VE, indexada pela altura elevada a 2.7, foi escolhida como IMVE, utilizando-se o valor de corte de $51\text{gr/m}^{2.7}$ para ambos os sexos (De SIMONE et al., 1982; 1995).

Grupo normotenso (NT)

Constituído de indivíduos, de ambos os sexos, funcionários voluntários do Hospital Escola da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, com idade superior a 18 anos, pressão arterial inferior a 140/90mmHg e índice de massa corpórea (IMC) inferior a 30 Kg/m^2 , pareados de acordo com a idade e o sexo.

Grupo hipertenso não hipertrófico - HT-HVE(-)

Foram considerados hipertensos não hipertróficos indivíduos de ambos os sexos, com idade superior a 18, anos com níveis tensionais sistólicos iguais ou superiores a 140 mmHg e diastólicos iguais ou superiores a 90 mmHg, IMC inferior a 30 Kg/m^2 , IMVE inferior 51gr/m^2 , estando ou não em uso de medicação.

Grupo hipertenso hipertrófico - HT-HVE(+)

Foram considerados hipertensos hipertróficos indivíduos de ambos os sexos, com idade superior a 18, anos com níveis tensionais sistólicos iguais ou superiores a 140 mmHg e diastólicos iguais ou superiores a 90 mmHg, IMC inferior a 30 Kg/m², IMVE superior 51gr/m², estando ou não em uso de medicação.

No momento da avaliação ecocardiográfica, a pressão arterial foi aferida com o paciente sentado após 10 minutos ou mais de repouso, em 5 tomadas isoladas, com intervalo de aproximadamente 2 minutos entre elas. Considerou-se como valor pressórico a média entre as 5 medidas. Quando os valores da pressão arterial variavam em mais de 5mmHg, eram realizadas medidas adicionais, até que dois valores próximos eram obtidos. Foram utilizados esfigmomanômetro de mercúrio com o manguito apropriado para a circunferência do braço.

O grupo normotenso foi submetido a uma avaliação ecocardiográfica com análise do Doppler Tecidual, após aferição da pressão arterial.

Os hipertensos foram submetidos à avaliação ecocardiográfica, com análise do Doppler Tecidual em duas etapas. A primeira avaliação ecocardiográfica foi realizada enquanto o paciente apresentava níveis pressóricos elevados, com pressão sistólica acima de 140 mmHg e pressão diastólica acima de 90 mmHg, imediatamente após a aferição da pressão arterial. Terminada a primeira avaliação ecocardiográfica, os pacientes foram medicados com 50 mg de captopril, com o objetivo de reduzir os níveis tensionais (MION JR et al., 2004). Duas horas após a medicação, foi reavaliada a pressão arterial e realizada a segunda avaliação ecocardiográfica.

Os pacientes foram submetidos a exame cardiológico, eletrocardiograma com doze derivações, sorologia para doença de Chagas, glicemia de jejum e estudo além do ecocardiográfico, com técnica descrita a seguir.

Todos os indivíduos foram informados da natureza experimental do estudo através da leitura do termo de esclarecimento, autorizando sua realização através do termo de consentimento. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

Critérios de exclusão de pacientes

Presença de anormalidades estruturais congênitas ou adquiridas ou critérios para diagnóstico de doença coronariana (angina de peito, infarto do miocárdio ou síndrome de insuficiência coronariana) e diabetes melitus (glicemia de jejum superior a 126 mg/dl).

Ecocardiograma

O estudo ecocardiográfico transtorácico, com avaliação da morfologia e função cardíaca foi realizado usando-se equipamento disponível comercialmente, (Advanced Technology Laboratory, HDI 5000), com possibilidade de realização de Doppler Tecidual. Todas as medidas foram o resultado das médias de pelo menos três batimentos consecutivos.

A avaliação ecocardiográfica consistiu na realização do estudo modo M, guiado pela imagem bidimensional, Doppler do fluxo mitral e veias pulmonares e Doppler Tecidual pulsado. Traçado eletrocardiográfico simultâneo foi obtido, com o objetivo de identificar as fases elétricas e mecânicas de cada ciclo cardíaco.

Modo M

As medidas das dimensões do VE foram obtidas utilizando-se o corte bidimensional paraesternal, ao nível do eixo longo do VE. As medidas ecocardiográficas ao modo M foram realizadas de acordo com as recomendações do “Committee on M-mode Standardization of Echocardiography” (SAHN et al., 1978) e foram avaliadas as seguintes variáveis:

- diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DdVE): aferido no final da diástole, no início do complexo QRS;
- diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (DsVE): aferido no final da sístole, quando o septo e a parede posterior estão na posição mais próxima;
- espessura diastólica e sistólica do septo (Sd e Ss respectivamente) e da parede posterior do ventrículo esquerdo (Ppd e Pps respectivamente): medidos no final da diástole (início do QRS) e no final da sístole, (porção descendente da onda T).

Usando esses parâmetros, foram calculados:

- volume diastólico final (VdVE) e volume sistólico final (VsVE) do ventrículo esquerdo calculado, usando-se a correção de Teichholz (TEICHHOLZ et al., 1976): $V = [7.0 / 2.4 + D] \times (D^3)$;
- fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE): calculada através da fórmula. $FE = (VdVE - VsVE / VdVE) \times 100\%$, utilizando-se a correção de Teichholz (TEICHHOLZ et al., 1976);
- fração de encurtamento endocárdico do ventrículo esquerdo ($\Delta D\%$): aferida através da fórmula. $\Delta D\% = (DdVE - DsVE / DdVE \times 100\%)$;
- espessura da parede média (Hs/2): posição que a parede média diastólica ocupa durante a sístole ventricular, determinada através do modelo elipsóide, utilizado por Shimuzu e colaboradores. Através da resolução da equação, Hs pode ser calculado. $(DdVE + Hs/2)^3 - DdVE^3 = (DsVE + Hs/2)^3 - DsVE^3$ (SHIMUZU et al., 1991; PALATINI et al., 1996);
- fração de encurtamento da parede média calculada (Epmc): usando modelo geométrico validado, levando em consideração a migração da parede média em direção ao epicárdio, durante a contração ventricular. $Epmc = (DdVE + Ppd/2) - (DsVE + Hs/2) / DdVE + Ppd / 2 + Sd/2$ (SHIMUZU, 1985; DE SIMONE et al., 1994b);

- fração de encurtamento da parede média prevista (E_{mp}): calculada de acordo com relação linear, obtida de população normotensa adulta, em estudo realizado por De Simone e colaboradores (DE SIMONE et al., 1994b). **$E_{pm} = 20.01 - 0.022 \times E_c$** ;
- massa do ventrículo esquerdo (M): calculada através da fórmula preconizada pela American Society of Echocardiography, usando a convenção de Penn, através da equação de regressão previamente publicada: **$Massa = 1,04 [(DdVE + S + Pp)^3 - DdVE^3] - 14$** (DEVEREUX e REICHEK, 1977);
- índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE): massa do ventrículo esquerdo indexada pela altura^{2.7}. (De SIMONE et al., 1992; DEVEREUX et al., 1986);
- massa ventricular prevista (M_p): calculada através de equação que inclui sexo, trabalho sistólico e altura^{2.7}. **$M_p = 18.1 \times \text{sexo} + 0.64 \times Ts + 6.63 \times h^{2.7} + 55.37$** , onde o sexo foi codificado como sendo 1 para o sexo masculino e dois para o sexo feminino (De SIMONE, et al., 1998; PALMIERI et al., 2001);
- trabalho sistólico (Ts): calculado de acordo com a equação que leva em consideração a pressão arterial sistólica e o volume ejetado. **$Ts = PAS \times \text{Volume Ejetado} \times 0,0144$** (De SIMONE, et al., 1998; PALMIERI et al., 2001);
- relação da massa observada com a massa prevista (%MVEo/p) (De SIMONE, et al., 1998; PALMIERI et al., 2001);
- espessura relativa da parede posterior (ERP_p): expressa como a relação de duas vezes a espessura diastólica da parede posterior sobre o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. **$ERP_p = 2 \times Ppd / DdVE$** (KOREN et al., 1991; GANAU, et al., 1992);
- estresse circunferencial da parede média do VE no final da sístole (E_c); aferido através do modo M, usando-se o modelo cilíndrico previamente utilizado para estudos clínicos (De SIMONE et al., 1996; 1994b; GAASCH et al., 1989);

$$Ec = \frac{PASx(DsVE/2)^2 \times [1+(DsVE/2+Pps)^2 / (DsVE/2+Pps/2)^2]}{(DsVE/2+Pps)^2 - (DsVE/2)^2}$$

Doppler pulsado do fluxo mitral

Os dados de Doppler analisados no estudo foram obtidos usando os métodos descritos no Candian Consensus Recommendations for the Measurement and Reporting of Diastolic Dysfunction by Echocardiography (RAKOWSKI et al., 1996).

O Doppler pulsado do fluxo mitral foi obtido no corte quatro câmaras apical, com a amostra do volume no interior do ventrículo esquerdo, ao nível da borda de coaptação dos folhetos, no centro do jato do fluxo. A posição da amostra de volume foi regulada para obter o padrão de fluxo mitral com a maior velocidade diastólica inicial e ótima relação sinal-ruído. Foram aferidas as seguintes variáveis:

- velocidade de pico diastólico inicial (E);
- velocidade de pico do fluxo diastólico final durante a contração atrial (A);
- relação E/A, relação da velocidade de pico diastólico inicial e a velocidade de pico do fluxo diastólico final durante a contração atrial;
- tempo de desaceleração (TD) da onda E, aferido do pico da onda E até o ponto em que a rampa descendente de E intercepta a linha de base; quando o ponto de interceptação não é claramente identificado, realiza-se uma extrapolação gráfica até a velocidade zero;
- tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo (TRIV): intervalo compreendido entre o fechamento da valva aórtica e abertura da valva mitral. Aferido através do Doppler contínuo, na via de saída do ventrículo esquerdo;
- duração de A (Ad): aferida do início ao final da onda A.

Fluxo venoso pulmonar

A avaliação do fluxo venoso pulmonar foi realizada colocando-se a amostra de Doppler no interior da veia pulmonar direita, a aproximadamente 1cm de sua desembocadura (RAKOWSKI et al., 1996).

Foram avaliadas as seguintes variáveis:

- velocidade de pico sistólico (S);
- velocidade de pico diastólico (D);
- velocidade de pico do fluxo reverso atrial (AR);
- duração do fluxo reverso atrial (ARd);
- relação da velocidade de pico sistólica com a velocidade de pico diastólica (S/D);
- diferença entre a duração do fluxo reverso atrial e a duração do fluxo diastólico final mitral (ARd – Ad);

Doppler pulsado tecidual

O traçado do DT caracteriza-se por apresentar uma onda positiva denominada S_M , durante a sístole ventricular, que corresponde à ejeção do ventrículo esquerdo. S_M inicia-se no final do QRS e termina no final da onda T. durante a diástole, são observadas duas ondas negativas: uma inicial denominada E_M , que corresponde ao relaxamento inicial do miocárdio, a uma tardia, denominada A_M , relacionada à contração atrial. Ondas bifásicas estão uniformemente presentes durante a contração e relaxamento isovolumétricos e são atribuídas a alterações geométricas devido à contração assincrônica e a interdependência ventricular.

A avaliação da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, através do Doppler pulsado Tecidual, foi realizada, utilizando-se o corte apical quatro câmaras, duas câmaras e apical longitudinal, com a amostra de volume colocada no subendocárdio, ao nível do anel mitral, no segmento septal, lateral, anterior, inferior e posterior. (Fig. 1)

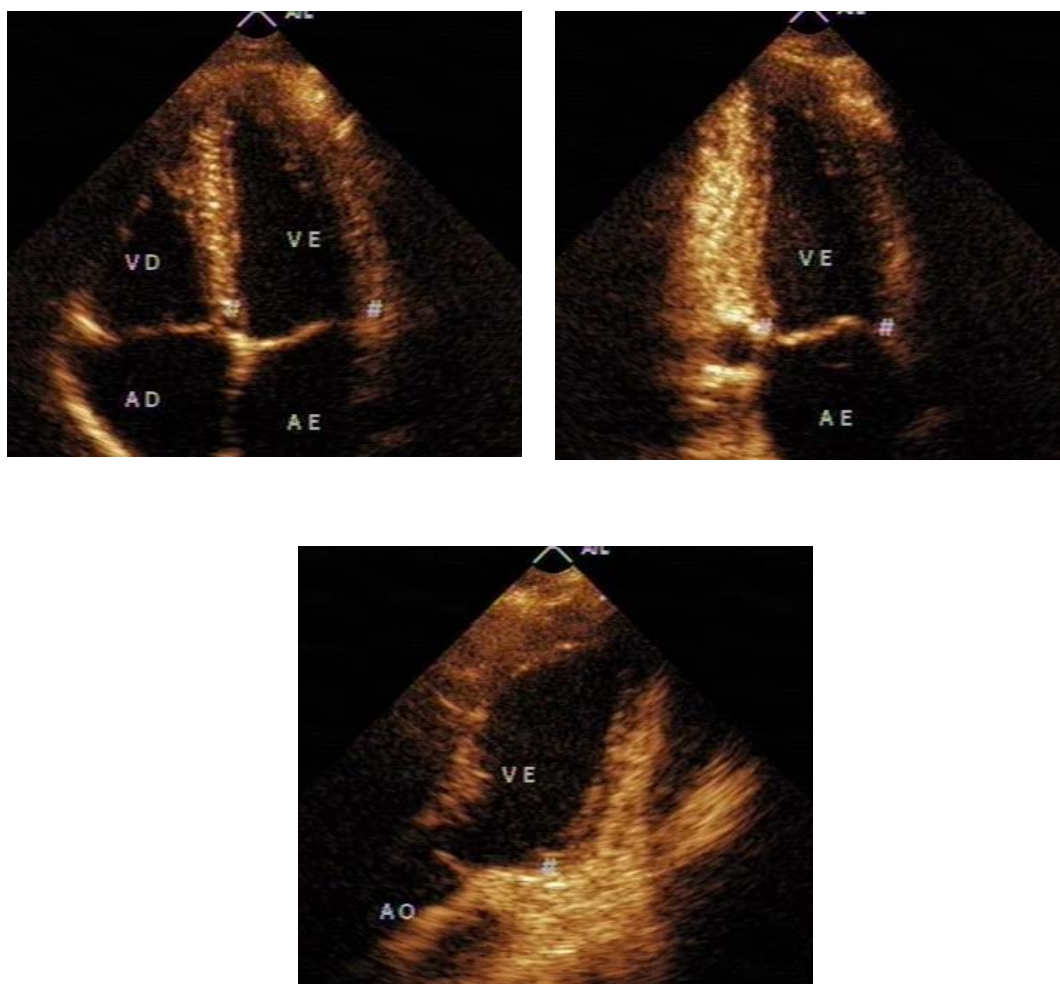


Figura 1- Posicionamento da amostra do Doppler Tecidual ao nível do anel mitral nos cortes apicais 4 câmaras, 2 câmaras e longitudinal do ventrículo esquerdo.

Para obtenção de registros de melhor qualidade, foram realizados ajustes no sistema ecocardiográfico, com redução do poder acústico e da frequência do filtro aos menores valores possíveis, para eliminar os sinais de alta frequência. O sinal de Nyquist foi ajustado para uma velocidade de 15-30 cm/s, para eliminar os sinais produzidos pelo fluxo mitral. O feixe de ultra-som foi orientado de forma a ficar o mais paralelo possível à direção do deslocamento da estrutura anular mitral. O volume da amostra foi de 5mm e os registros foram obtidos durante apnéia expiratória. A velocidade de registro foi de 100mm/s. Foram registrados, no mínimo, três batimentos consecutivos durante apnéia expiratória, para minimizar a movimentação cardíaca durante a respiração. Foram aferidas as seguintes velocidades (Fig.2):

- velocidade sistólica (S_M);
- velocidade diastólica inicial (E_M), e velocidade diastólica final (A_M);
- relação entre a velocidade diastólica inicial e a velocidade diastólica final: E_M/A_M .

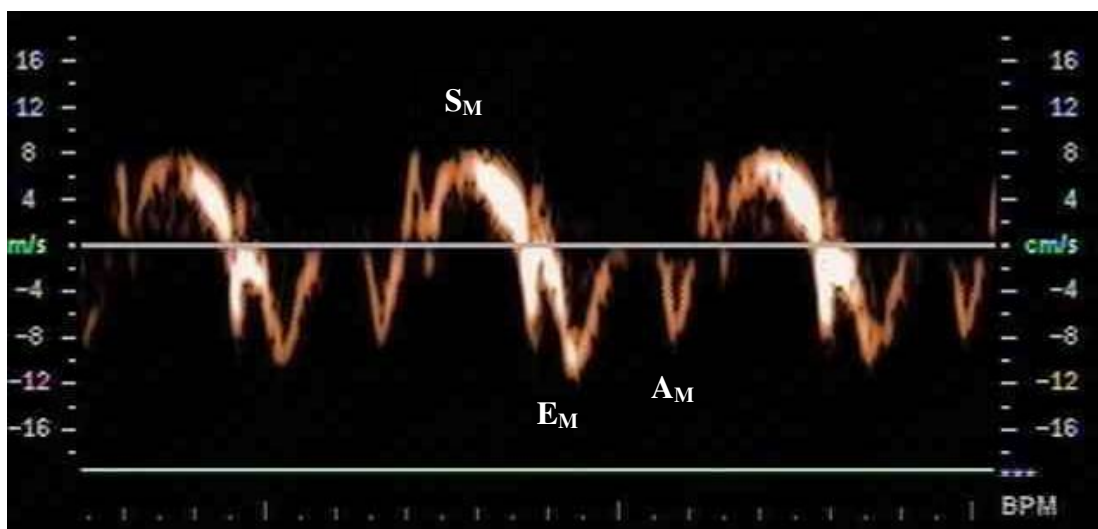


Figura 2- Traçado do Doppler Tecidual mostrando as inscrições sistólica S_M , diastólica inicial E_M e diastólica final A_M .



*ANÁLISE
ESTATÍSTICA*

A análise estatística foi realizada, utilizando-se o programa estatístico Prism. Os valores foram expressos em média $\pm$ desvio padrão. Como todos os parâmetros avaliados apresentaram uma distribuição normal, as médias das variáveis dos diferentes grupos foram comparadas através da análise de variância, ANOVA, realizando-se o pós-teste de Bonferroni, com a finalidade de se determinar quais médias se diferenciam significativamente. Relações univariadas entre as variáveis foram efetuadas através do coeficiente de Pearson. Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$.



RESULTADOS

Características clínicas e ecocardiográficas

As características clínicas dos subgrupos estudados encontram-se na tabela 1. Os sub-grupos consistiram de indivíduos normotensos (NT; n = 16), hipertensos não obesos sem hipertrofia do VE (HT-HVE(-); IMVE < 51 grs/m^{2.7}; n = 16) e hipertensos não obesos com hipertrofia do VE (HT-HVE(+); IMVE > 51 grs/m^{2.7}; n = 22). A média das idades, a distribuição dos sexos e a FC não diferiram entre os subgrupos. A pressão arterial sistólica foi significativamente maior nos indivíduos HT-HVE(+) (9%) quando comparada à de HT-HVE(-). De acordo com o critério de seleção, o subgrupo HT-HVE(+) teve massa do VE e IMVE significativamente maior do que a dos indivíduos NT e HT-HVE(-). A média da massa do VE, corrigida pela altura elevada a 2.7, (IMVE) e a espessura da parede posterior do VE foram significativamente superiores no subgrupo do HT-HVE(-), quando comparadas às dos NT, (31% e 22% respectivamente) apesar desses parâmetros encontrarem-se dentro dos limites arbitrariamente considerados como normais pela literatura (Gráfico 1). Notavelmente, dos 16 indivíduos incluídos nesse sub-grupo, 4 foram classificados como tendo remodelamento concêntrico e 12 apresentaram geometria normal. Além disso, nos pacientes HT-HVE(+), a média da espessura relativa do VE encontrou-se significativamente superior ao valor de corte de 0,45, indicando hipertrofia do tipo concêntrica.

Tabela 1- Dados clínicos e parâmetros ecocardiográficos estruturais dos pacientes incluídos no estudo

	NT	HT-HVE(-)	HT-HVE(+)
Número	16	16	22
Idade, anos	51 ± 9,2	54 ± 12,6	56 ± 10
Sexo, F	11	12	10
Peso corpóreo, Kg	63 ± 10,1	66 ± 8,6	66 ± 8
Índice de massa corpórea, Kg/m²	24 ± 2,7	25 ± 2,7	26 ± 2,3
Frequência cardíaca (FC)	58 ± 6,6	63 ± 9,1	63 ± 7,6
Pressão arterial sistólica, mmHg	109 ± 11	166 ± 15*	181 ± 18*†
Pressão arterial diastólica, mmHg	71 ± 5	102 ± 11*	112 ± 15*
Massa VE, g	122 ± 25	158 ± 30	242 ± 72*†
Índice de massa do VE, g/h^{2.7}	32.3 ± 5,5	42,4 ± 5,5*	69 ± 16*†
Massa do VE o/ Massa do VE p, %	99 ± 17	102 ± 25,7	150 ± 54*†
Espessura da parede posterior, mm	7,8 ± 0,8	9,5 ± 1,2*	11,8 ± 2,3*†
Espessura relativa da parede posterior	0,34 ± 0,04	0,42 ± 0,08	0,49 ± 0,14*
Diâmetro diastólico do VE, mm	46 ± 4,3	46 ± 3,5	49 ± 6,4
Diâmetro sistólico do VE, mm	29 ± 3,5	28 ± 3,5	32 ± 7,3
Diâmetro do AE, mm	31 ± 3,6	33 ± 5,6	35 ± 3,1

Médias e desvio padrão das médias dos NT - indivíduos normotensos, HT-HVE(-) – pacientes hipertensos sem hipertrofia do VE, HT-HVE(+) – pacientes hipertensos com hipertrofia do VE, o – observada, p – prevista, F – feminino, VE – ventrículo esquerdo, AE – átrio esquerdo. *p<0.05 vx NT, †P<0.05 vs HT-HVE(-).

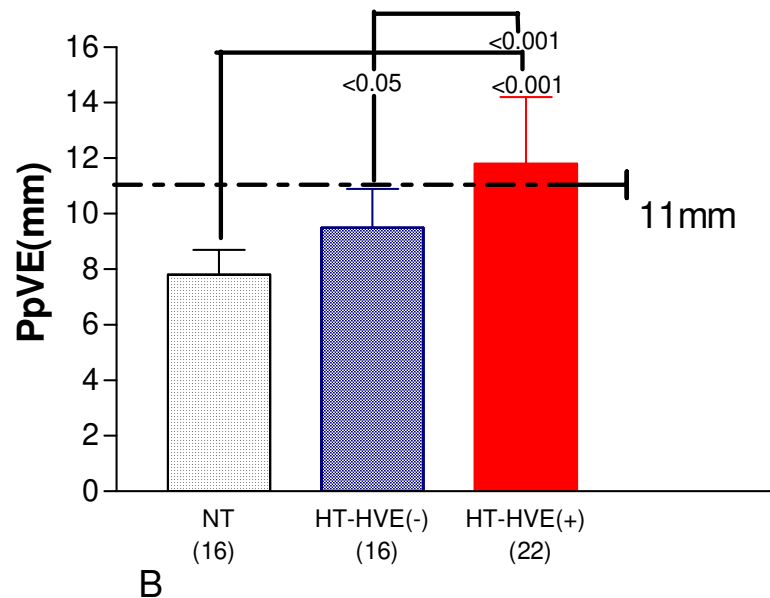
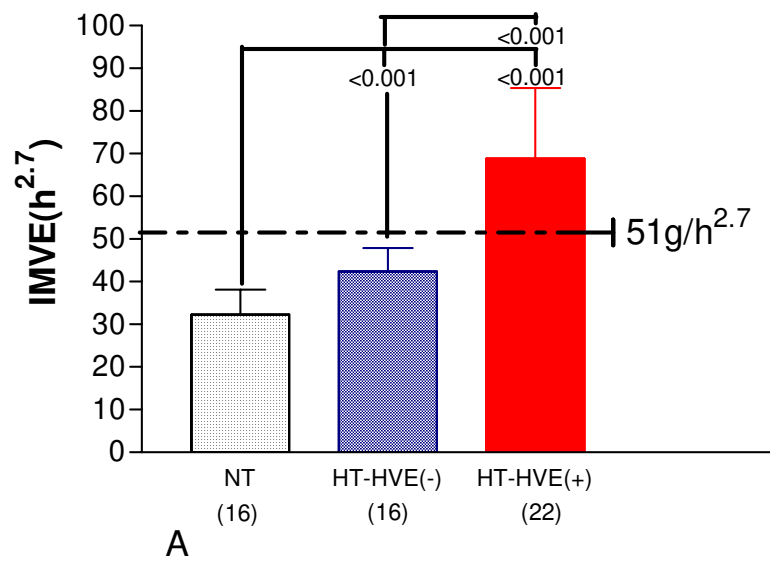


Gráfico 1- Parâmetros estruturais. **(A)** Comparação das médias e do desvio padrão do índice de massa do ventrículo esquerdo e **(B)** da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo nos subgrupos estudados. IMVE/h^{2.7} - índice de massa do ventrículo esquerdo; PpVE - espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo; NT - indivíduos normotensos, HT-HVE(-) – pacientes hipertensos sem hipertrofia do VE, HT-HVE(+) - pacientes hipertensos com hipertrofia do VE.

Na análise univariada, o IMVE e a espessura da parede posterior se correlacionaram significativamente com a pressão arterial sistólica ($r = 0,66$ e $r = 0,55$; $p < 0,0001$) e com a pressão arterial diastólica ($r = 0,63$ e $r = 0,56$; $p < 0,0001$) (Gráfico 2). Evidenciou-se ainda correlação significativa do IMVE e da espessura da parede posterior com o IMC ($r = 0,50$; $p < 0,0001$ e $r = 0,41$; $p = 0,0003$ respectivamente).

Os NT e os HT-HVE(-) apresentaram massa do VE apropriada, enquanto os HT-HVE(+) apresentaram massa ventricular inapropriada. A média do diâmetro diastólico do VE foi similar entre os subgrupos.

Parâmetros sistólicos

Os parâmetros da função sistólica da câmara ventricular esquerda estão apresentados na tabela 2. A fração de ejeção e a fração de encurtamento endocárdico encontram-se dentro dos limites considerados normais, não se evidenciando diferenças significativas entre os subgrupos do presente estudo. Na análise univariada, a FE se correlacionou com o Ec ($r = -0,67$; $p < 0,0001$), com o %MVEo/p ($r = -0,50$; $p < 0,0001$) com o IMVE ($r = -0,38$; $p = 0,0008$), com a Ppd ($r = -0,36$; $p = 0,0019$), com a PAS ($r = -0,34$; $p = 0,0029$) e com a idade ($r = 0,25$; $p = 0,026$). Entretanto a média da fração de encurtamento da parede média (Epm) encontrou-se significativamente reduzida no grupo HT-HVE(+) quando comparada aos NT e HT-HVE(-). Nos subgrupos hipertensos, identificaram-se respectivamente 16/38 (42%) pacientes com Epm abaixo de dois desvios padrão do valor observado no grupo dos NT. Esse percentual difere significativamente do observado em relação ao encurtamento endocárdico e à fração de ejeção que identificou 4/38 (10,5%) pacientes com encurtamento endocárdico abaixo de dois desvios padrão do valor observado no grupo dos NT. Como mostra a análise univariada (Gráfico 3), que incluiu todos os indivíduos envolvidos no estudo, o Epm se correlacionou principalmente com a Ppd ($r = -0,85$; $p < 0,0001$), com a ERPP ($r = -0,80$; $p < 0,0001$), com a FE ($r = 0,57$; $p < 0,0001$), com a pressão arterial sistólica ($r = -0,51$; $p < 0,0001$) e com a pressão arterial diastólica ($r = -0,54$; $p < 0,0001$).

Quando se correlacionou os índices de função sistólica com os índices de função diastólica, evidenciou-se que a FE e o $\Delta D\%$ correlacionaram-se com a velocidade A ($r = 0,31$; $p = 0,018$ e $r = 0,33$; $p = 0,013$ respectivamente) e com a velocidade A_M ($r = 0,33$ $p = 0,013$ e $r = 0,34$ $p = 0,010$ respectivamente). Entretanto, quando se correlacionou o Epm, evidenciou-se que a correlação era negativa com o TRIV ($r = 0,43$; $p = 0,0009$) e positiva com E_M ($r = 0,41$; $p = 0,0017$).

O subgrupo HT-HVE(+), mas não o subgrupo HT-HVE(-), apresentou estresse circunferencial significativamente maior do que o subgrupo NT.

Posteriormente foi quantificada a função sistólica do VE pelo Doppler Tecidual através da determinação da velocidade sistólica de pico (S_M), em 5 diferentes regiões do anel mitral. O Gráfico 4A mostra as médias de S_M nas diferentes regiões, nos subgrupos do presente estudo. A velocidade sistólica de pico da parede anterior e posterior apresentou-se significativamente reduzida nos subgrupos de pacientes hipertensos quando comparada ao subgrupo normotenso; e o subgrupo HT-HVE(+) apresentou redução de S_M também na parede lateral, quando comparada à do subgrupo NT. Foi também realizada a média da velocidade sistólica de pico dos segmentos posterior, inferior e lateral, evidenciando-se que a média foi significativamente menor nos subgrupos hipertensos, mesmo na ausência de hipertrofia do VE (Gráfico 4B). Correlação negativa significativa ($r = -0,41$; $p = 0,002$) foi encontrada entre a média da velocidade S_M e o IMVE. Na análise univariada, S_M apresentou melhor correlação com a pressão arterial sistólica ($r = -0,60$; $p < 0,0001$), com a pressão arterial diastólica ($r = -0,47$; $p < 0,0001$), com a idade ($r = -0,43$; $p = 0,0011$) e com o IMVE ($r = -0,41$; $p = 0,0018$). A média de S_M apresentou ainda correlação positiva significativa com o Epm ($r = 0,40$; $p = 0,0004$) (Gráfico 5).

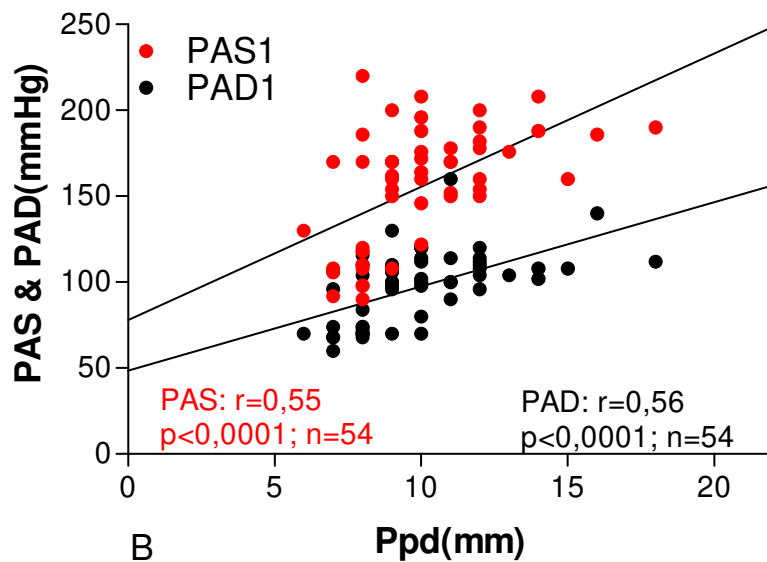
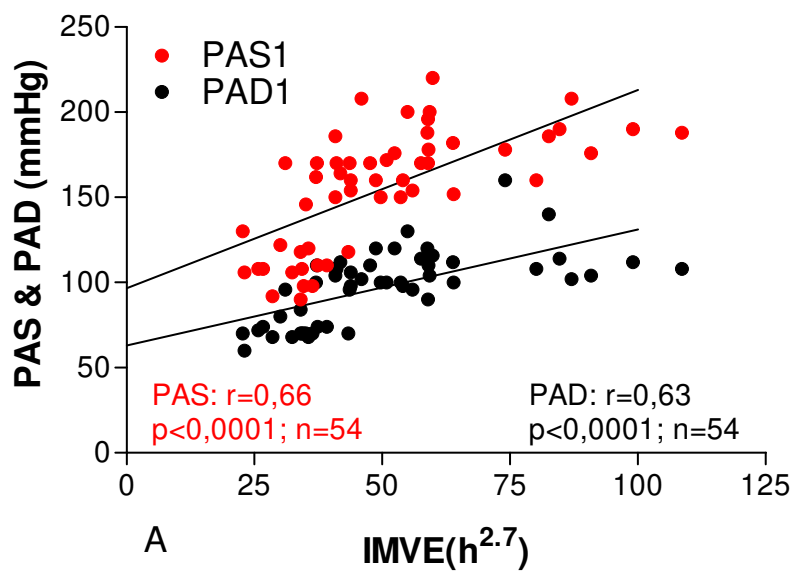


Grafico 2- (A) Correlação linear entre a pressão arterial sistólica e diastólica e o índice de massa do VE, e (B) a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo. PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; IMVE/ $h^{2.7}$ - o índice de massa do VE; Ppd – parede posterior do VE.

Tabela 2- Parâmetros ecocardiográficos da função sistólica do VE

	NT	HT-HVE(-)	HT-HVE(+)
Número	16	16	22
Fração de ejeção %	68 ± 5,2	68 ± 6,5	64 ± 10,1
Fração de encurtamento endocárdico, %	38 ± 3,9	38 ± 5,1	35 ± 7,7
Fração de encurtamento da pm, %	19 ± 1,9	16,7 ± 2,6	14,1 ± 3*†
Estresse sistólico circunferencial, g/cm²	108 ± 18,9	136 ± 33,3	156 ± 60,6*
S_M - Septal, cm/s.	6,9 ± 0,9	6,9 ± 0,9	6,5 ± 0,9
S_M - Parede Inferior, cm/s.	7,4 ± 0,7	6,9 ± 0,9	6,7 ± 0,9
S_M - Parede Posterior, cm/s.	8,0 ± 1,3	6,2 ± 1,1*	6,7 ± 1,2*
S_M - Parede Lateral, cm/s.	8,3 ± 1,4	6,9 ± 2,2	6,2 ± 1,2*
S_M - Parede Anterior, cm/s.	8,1 ± 1,3	6,3 ± 1,8*	6,3 ± 1,3*
S_M média, cm/s.	8,1 ± 1,2	6,5 ± 1,5*	6,4 ± 1*

Médias e desvio padrão das médias dos NT - indivíduos normotensos, HT-HVE(-) – pacientes hipertensos sem hipertrofia do VE, HT-HVE(+) - pacientes hipertensos com hipertrofia do VE, pm - parede média, S_M - velocidade sistólica. *P<0.05 vs NT, †P<0.05 vs HT-HVE(-).

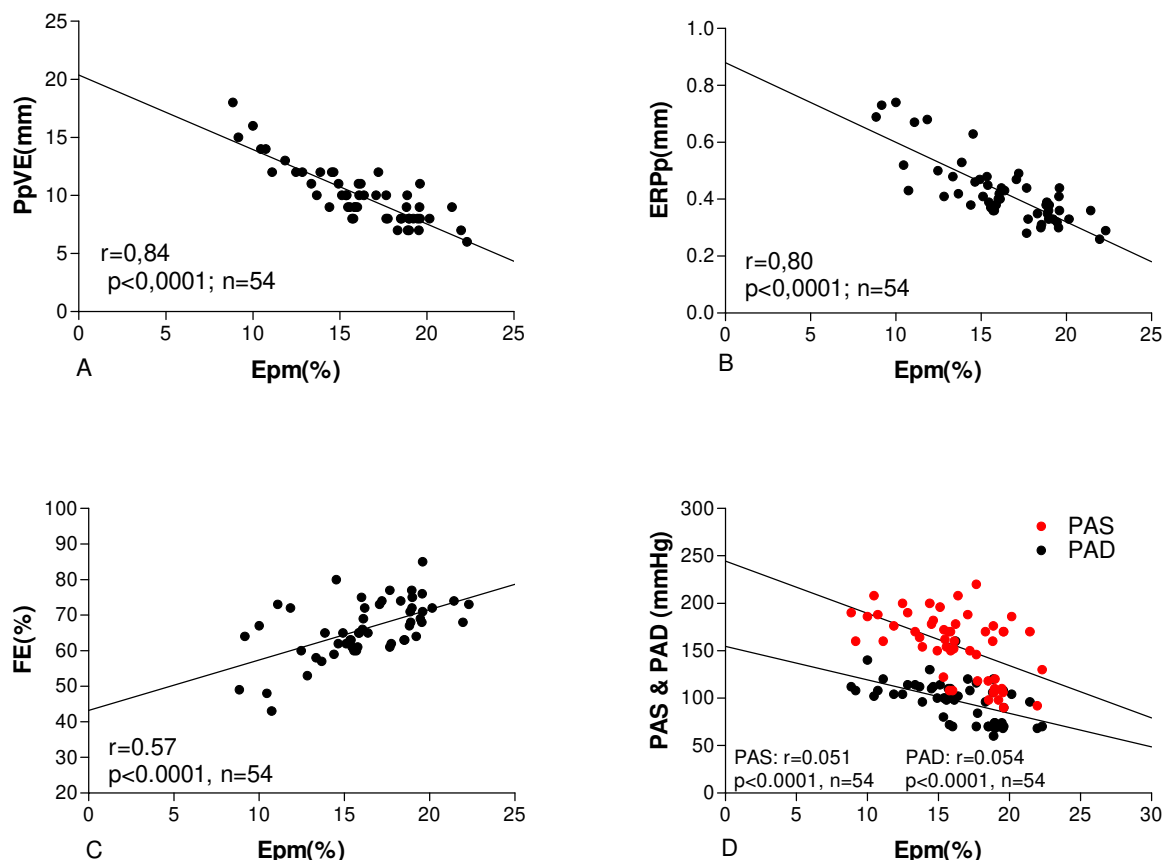


Gráfico 3- Correlação linear entre o percentual de encurtamento da parede média (%Epm) e: (A) a espessura da parede posterior, (B) a espessura relativa da parede posterior do ventrículo esquerdo, (C) a fração de ejeção, e a pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica (D). Ppd - espessura da parede posterior; ERPp - espessura relativa da parede posterior do ventrículo esquerdo; FE - fração de ejeção; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica.

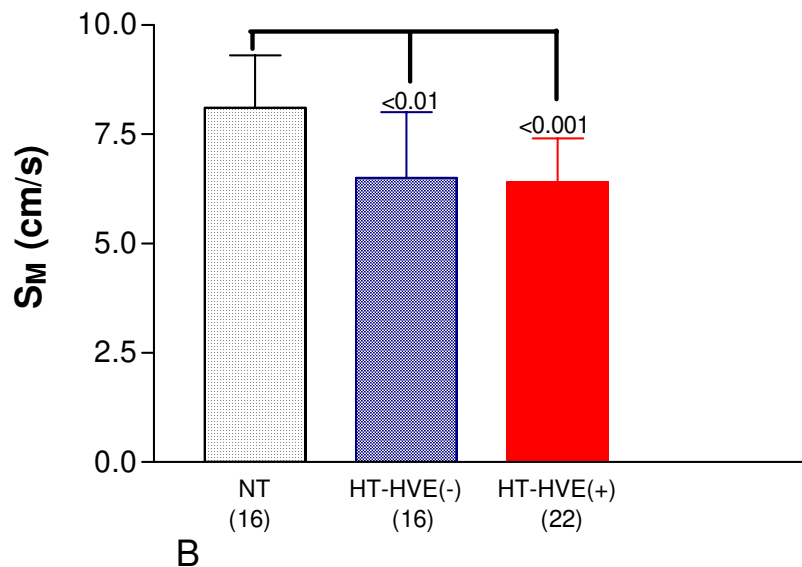
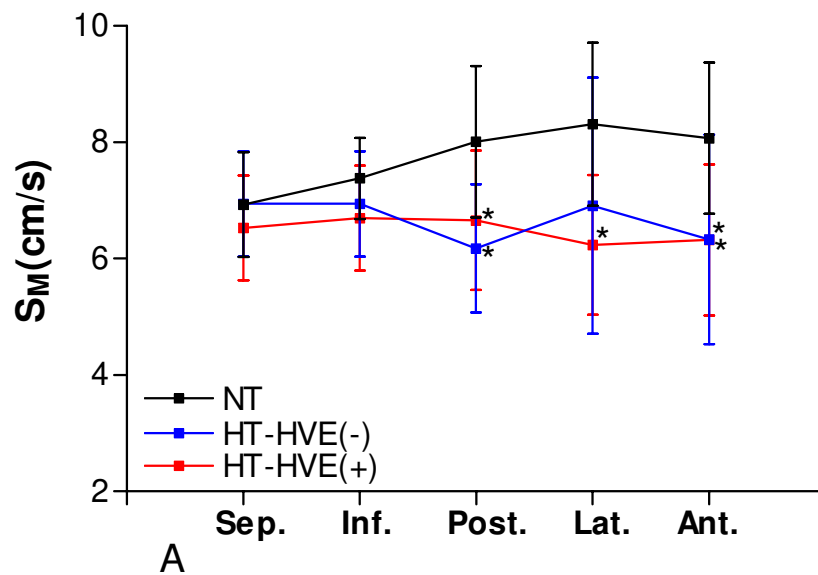


Gráfico 4- Função sistólica. **(A)** Comparação das médias e desvio padrão da velocidade sistólica nos vários segmentos do anel mitral, nos subgrupos estudados. **(B)** Comparação das médias e desvio padrão da velocidade sistólica do anel mitral nos segmentos posterior, lateral e anterior nos subgrupos estudados. Sep. - septal; Inf. - inferior; Post. - posterior; Lat. - Lateral; Ant. – anterior; S_M – velocidade sistólica ao nível do anel mitral; NT - indivíduos normotensos, HT-HVE (-) – pacientes hipertensos sem hipertrofia do VE, HT-HVE(+) - pacientes hipertensos com hipertrofia do VE .

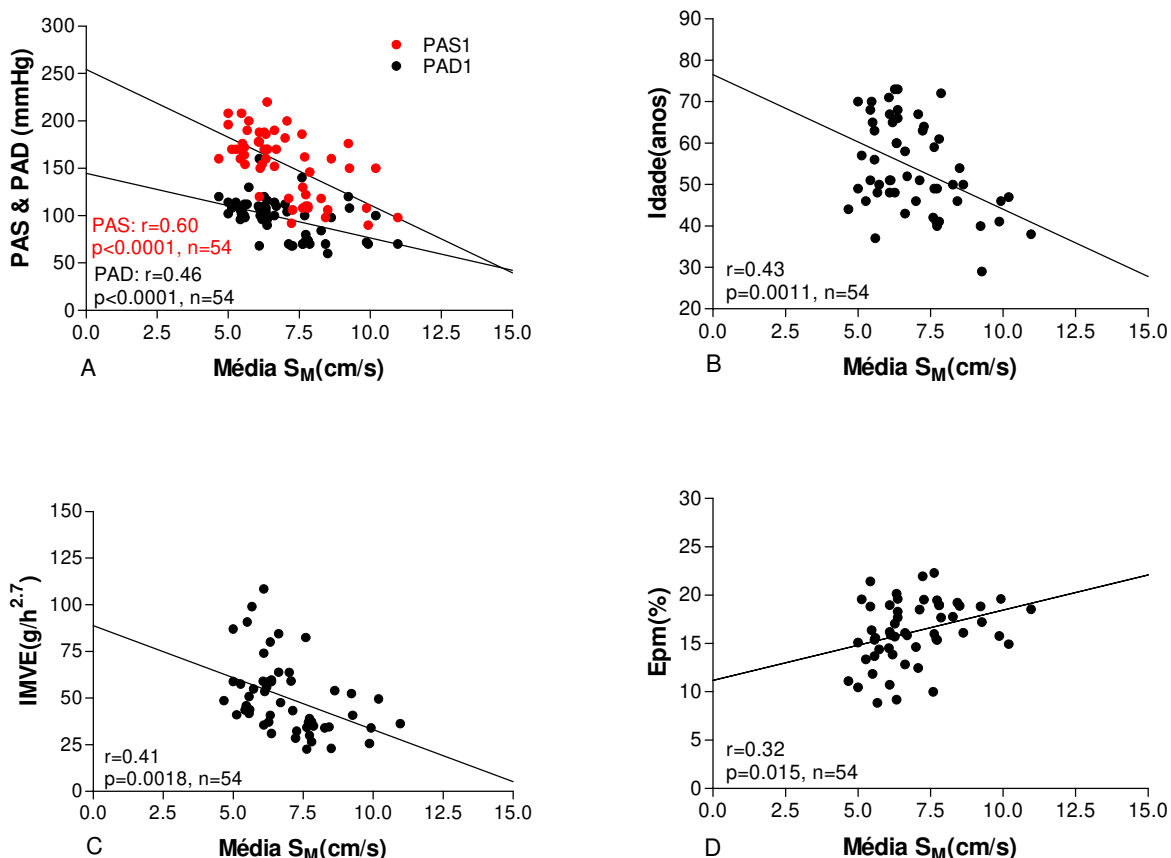


Gráfico 5- Correlação linear entre a média da velocidade sistólica dos segmentos posterior, lateral e anterior do anel mitral (S_M) e: **(A)** a pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, **(B)** idade, **(C)** índice de massa do ventrículo esquerdo e **(D)** percentual de encurtamento da parede média. PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; IMVE/ $h^{2.7}$ - índice de massa do ventrículo esquerdo; %Epm – percentual de encurtamento da parede média.

Como S_M se correlacionou principalmente com a pressão arterial, os parâmetros estruturais, funcionais bem como S_M nos 5 segmentos do anel da valva mitral, foram avaliados 2 horas após redução da pressão arterial com 50 mg de captopril. Reduções da pressão arterial sistólica e diastólica foram similares nos sub-grupos HT-HVE(-) ($27 \pm 3,9$ e $18 \pm 3,8$ mmHg respectivamente) e HT-HVE(+) ($31 \pm 3,5$ e $16 \pm 2,4$ mmHg respectivamente). Essas reduções na pressão arterial foram efetivas para reduzir significativamente o diâmetro sistólico final (Tabela 3), aumentar a FE e a fração de encurtamento endocárdico em aproximadamente 8% e 10% respectivamente nos sub-grupos HT-HVE(-) e HT-HVE(+). O Epm aumentou respectivamente 8,3% e 5,7% nos grupos H-HVE(-), HT-HVE(+) (Tabela 4). Entretanto nenhuma alteração significativa foi observada nos valores de S_M após a redução da pressão arterial em nenhum dos subgrupos avaliados (Tabela 5 e Gráfico 6).

Tabela 3- Avaliação estrutural, antes e após captopril

	NT	HT-HVE(-)		HT-HVE(+)	
Número	16	16		22	
		Antes	Após	Antes	Após
		Captopril	Captopril	Captopril	Captopril
DdVE	$46 \pm 4,3$	$46 \pm 3,5$	$46 \pm 3,9$	$49 \pm 6,4$	$48 \pm 5,9$
DsVE	$29 \pm 3,5$	$28 \pm 3,5$	$26 \pm 3,7\#$	$32 \pm 7,3$	$30 \pm 6,5\#$
Massa VE	122 ± 25	158 ± 30	$159 \pm 33,6$	242 ± 72	243 ± 79
Massa/h^{2,7}	$32,3 \pm 5,5$	$42,4 \pm 5,5$	$42,6 \pm 5,7$	$69 \pm 16,5$	$68,6 \pm 16,6$
ERPp	$0,34 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,08$	$0,42 \pm 0,1$	$0,49 \pm 0,14$	$0,50 \pm 0,1$

Médias e desvio padrão das médias dos NT - indivíduos normotensos, HT-HVE(-)-pacientes hipertensos sem hipertrofia do VE, HT-HVE(+) - pacientes hipertensos com hipertrofia do VE, DdVE - diâmetro diastólico do VE, DsVE - diâmetro sistólico do VE, ERPp - espessura relativa da parede posterior, #P<0,05 antes captopril vs após captopril.

Tabela 4- Pressão arterial, função sistólica e diastólica da câmara ventricular, antes e após captopril

	NT	HT-HVE(-)		HT-HVE(+)	
Número	16	16		22	
		Antes	Após	Antes	Após
		Captopril	Captopril	Captopril	Captopril
PAS	109 ± 11	166 ± 15*	140 ± 12#	181 ± 18*†	148 ± 18#
PAD	71 ± 5	102 ± 11*	88 ± 8#	112 ± 15*†	95 ± 12#
FC	58 ± 2	63 ± 2	67 ± 3	63 ± 2	66 ± 1
Função Sistólica					
FE	68 ± 5.2	68 ± 6.5	74 ± 6.9#	64 ± 10.1	68 ± 9.2#
Delta D%	38 ± 3.9	38 ± 5.1	43 ± 5.9#	35 ± 7.7	39 ± 7#
% Epm	19 ± 1.9	16.7 ± 2.6	18.1 ± 2.5#	14.1 ± 3*†	14.7 ± 3#
Ecpm	108 ± 18.9	136 ± 33.3	97 ± 29.3#	156 ± 60.6*	112 ± 41.8#
Função Diastólica					
Velocidade E, cm/s	69 ± 13	69 ± 14	67 ± 13	63 ± 11	59 ± 11#
Velocidade A, cm/s	46 ± 9	70 ± 18	67 ± 23	66 ± 21	58 ± 23
Relação E/A	1.5 ± 0,4	1.1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1 ± 0,3	1,1 ± 0.3
TRIV	121 ± 16	130 ± 28	134 ± 24	156 ± 28	155 ± 25
TD	237 ± 65	233 ± 40	242 ± 63,4	245 ± 70	264 ± 71,4

Médias e desvio padrão das médias dos NT indivíduos normotensos, HT-HVE(-) pacientes hipertensos sem hipertrofia do VE, HT-HVE(+) pacientes hipertensos com hipertrofia do VE. *p<0.05 vs NT, †P<0.05 vs HT-HVE(-)antes do captopril e #P<0.05 antes vs após captopril.

Tabela 5- Função sistólica do miocárdio, antes e após captopril

	NT	HT-HVE(-)		HT-HVE(+)	
Número	16	16		22	
		Antes	Após	Antes	Após
		Captopril	Captopril	Captopril	Captopril
	Função Sistólica				
S_M Septal	6,9 ± 0,9	6,9 ± 0,9	7,3 ± 1,2	6,5 ± 0,9	6,8 ± 1,2
S_M Inferior	7,4 ± 0,7	6,9 ± 0,9	7 ± 1,5	6,7 ± 0,9	6,7 ± 0,9
S_M Posterior	8,0 ± 1,3	6,2 ± 1,1	7,2 ± 1,3	6,7 ± 1,2	6,7 ± 1,2
S_M Lateral	8,3 ± 1,4	6,9 ± 2,2	7,8 ± 1,9	6,2 ± 1,2	6,9 ± 1,5
S_M Anterior	8,1 ± 1,3	6,3 ± 1,8	6,9 ± 1,8	6,3 ± 1,3	6,5 ± 1,4
S_M Média	8,1 ± 1,2	6,5 ± 1,5	7,1 ± 1,6	6,4 ± 1	6,7 ± 0,9

Médias e desvio padrão das médias dos NT - indivíduos normotensos, HT-HVE(-) - pacientes hipertensos sem hipertrofia do VE, HT-HVE(+) - pacientes hipertensos com hipertrofia do VE, S_M – velocidade sistólica do miocárdio. #P<0.05 antes vs após captopril.

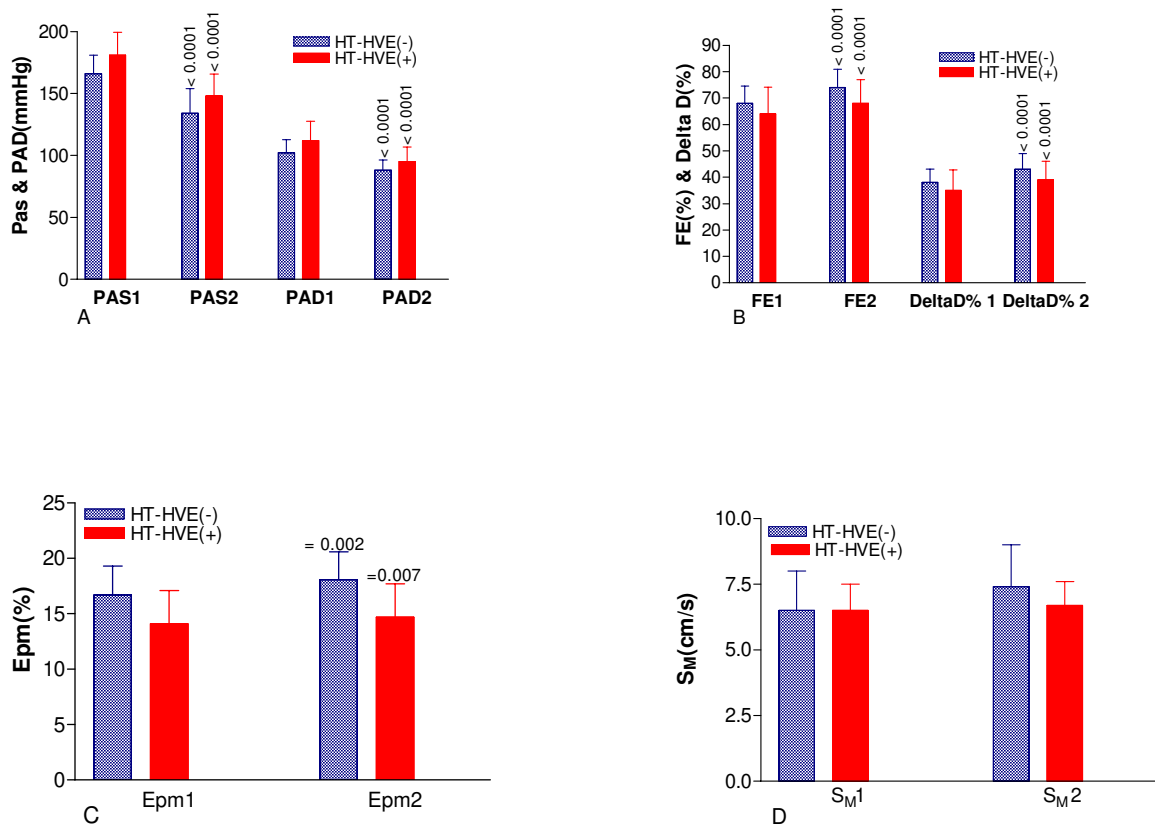


Gráfico 6- Comparação das médias e desvio padrão: **(A)** da pressão arterial sistólica e diastólica, **(B)** da fração de ejeção e do encurtamento endocárdico, **(C)** do encurtamento da parede média e **(D)** da velocidade sistólica nos segmentos posterior, lateral e anterior do anel mitral, nos subgrupos estudados. PAS - da pressão arterial sistólica e PAD pressão arterial diastólica; FE(%) – fração de ejeção; Delta D(%) – fração de encurtamento endocárdico; Epm – encurtamento da parede média; S_M – velocidade sistólica ao nível do anel mitral.

Parâmetros diastólicos

A função diastólica do VE foi avaliada através da análise do fluxo mitral, das veias pulmonares e através das velocidades de relaxamento aferidas pelo Doppler Tecidual (Tabela 6). O pico da velocidade de A foi significativamente maior nos subgrupos de indivíduos hipertensos, em relação aos normotensos. A relação E/A foi significativamente inferior nos HT-HVE(-) e HT-HVE(+) comparados com os NT. O TRIV foi significativamente mais longo nos HT-HVE(+) quando comparado com o dos NT e HT-HVE(-). Na análise univariada, a velocidade de pico A apresentou melhor correlação com a relação da velocidade do fluxo sistólico e diastólico das veias pulmonares ($r = 0,62$; $p < 0,0001$), com idade ($r = 0,57$; $p < 0,0001$), pressão arterial sistólica ($r = 0,50$; $p < 0,0001$), com A_M ($r = 0,45$; $p = 0,0006$), IMC ($r = 0,40$; $p = 0,024$) pressão arterial diastólica ($r = 0,38$; $p = 0,0045$). Evidenciou-se ainda correlação de A com S_M ($r = -0,49$; $p = 0,0001$). A relação E/A melhor se correlacionou com o TRIV ($r = -0,54$; $p < 0,0001$), a idade ($r = -0,53$; $p < 0,0001$) e com a relação da velocidade do fluxo sistólico e diastólico das veias pulmonares ($r = -0,49$; $p = 0,0002$). O TRIV se correlacionou com o IMVE ($r = 0,48$; $p = 0,0002$), Epm ($r = -0,43$; $p = 0,0009$), Pp do VE ($r = 0,40$; $p = 0,0025$), ERPp ($r = 0,37$; $p = 0,0057$), PAS ($r = 0,38$; $p = 0,0042$).

Os índices ecodopplercardiográficos derivados do fluxo das veias pulmonares não evidenciaram nenhuma diferença significativa entre os subgrupos avaliados.

A média da velocidade diastólica inicial (E_M) aferida através do Doppler Tecidual encontrou-se significativamente reduzida nos 5 segmentos do anel mitral nos pacientes hipertensos, hipertróficos ou não, quando comparada à dos indivíduos normotensos (Gráfico 7A). No subgrupo HT-HVE(-), 44% dos indivíduos apresentaram valores de E_M abaixo de 2 desvios padrão do valor médio dos indivíduos do grupo normotenso, enquanto 63% dos pacientes do subgrupo HT-HVE(+) atingiram esse critério. Correlação negativa significativa ($r = -0,56$; $p < 0,0001$) foi encontrada entre a média da velocidade E_M e o IMVE (Gráfico 7B). Na análise univariada, E_M melhor se correlacionou com a pressão arterial sistólica ($r = -0,72$; $p < 0,0001$), idade ($r = -0,68$; $p < 0,0001$), IMVE ($r = -0,56$; $p < 0,0001$), pressão arterial diastólica ($r = -0,53$; $p < 0,0001$), ERPp ($r = -0,44$; $p = 0,0008$) e PpVE ($r = -0,44$; $p = 0,0008$). A análise univariada de E_M , com os índices de Doppler do

fluxo mitral indicou que E_M se correlacionou com o E/A ($r = 0,69$; $p < 0,0001$), A ($r = -0,63$; $p < 0,0001$) e $TRIV$ ($r = -0,62$; $p < 0,0001$).

Posteriormente testou-se a correlação entre a velocidade sistólica e diastólica inicial ao nível do anel mitral, através da análise de regressão. Correlação positiva significativa ($r = 0,68$; $p < 0,0001$) foi encontrada entre S_M e E_M (Gráfico 8).

A relação das médias das velocidades diastólicas inicial e final (E_M/A_M) foram significativamente menores nos subgrupos de pacientes hipertensos quando comparados ao grupo controle. A análise univariada evidenciou correlação significativa entre E_M/A_M e a relação das velocidades E/A do fluxo mitral ($r = 0,79$; $p < 0,0001$), idade ($r = 0,68$; $p < 0,0001$), velocidade A do fluxo mitral ($r = 0,69$; $p < 0,0001$), E/E_M ($r = 0,67$; $p < 0,0001$), PAS ($r = 0,65$; $p < 0,0001$) e $TRIV$ ($r = 0,51$; $p < 0,0001$). Encontrou-se também correlação positiva significativa entre S_M e a relação E_M/A_M ($r = 0,58$; $p < 0,0001$).

O índice E/E_M encontrou-se significativamente aumentado no subgrupo HT-HVE(+) em relação ao NT (Gráfico 9). Na análise univariada, evidenciou-se correlação positiva significativa com a idade ($r = 0,62$; $p < 0,0001$), com a pressão arterial sistólica ($r = 0,61$; $p < 0,0001$), $IMVE$ ($r = 0,44$; $p = 0,0007$), pressão arterial diastólica ($r = 0,41$; $p = 0,0018$) e $ERPP$ ($r = 0,40$; $p < 0,0001$). A relação E/E_M se correlacionou significativamente, de forma positiva, com a velocidade A do fluxo diastólico final da valva mitral ($r = 0,69$; $p < 0,0001$).

Para avaliar a influência da pós-carga na relação E/EM , o índice foi reavaliado 2 horas após a medicação com captopril, havendo redução significativa nos subgrupos de pacientes hipertensos (Tabela 7).

Tabela 6- Parâmetros ecocardiográficos da função diastólica do VE

	NT	HT-HVE(-)	HT-HVE(+)
Número	16	16	22
Índices de doppler do fluxo mitral			
Velocidade de pico E, cm/s	69 ± 13	69 ± 14	63 ± 11
Velocidade de pico A, cm/s	46 ± 9	70 ± 18*	66 ± 22*
Relação E/A	1.5 ± 0,4	1.1 ± 0,4*	1 ± 0,3*
TD, ms	237 ± 65	233 ± 40	245 ± 70
TRIV, ms	121 ± 16,4	130 ± 27,9	156 ± 27,9*†
Índices de doppler do fluxo das veias pulmonares			
S/D	1,2 ± 0,2	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,4
Fluxo reverso, cm/s	28 ± 5,7	30 ± 4,4	30 ± 6,2
Índices de função diastólica do doppler Tecidual			
E _M , cm/s	11,9 ± 2	8,5 ± 2,5*	7,1 ± 2,5*
A _M , cm/s	8,3 ± 1,1	9,7 ± 1,9	8,7 ± 1,4
E _M /A _M	1,5 ± 0,4	0,9 ± 0,3*	0,8 ± 0,3*
TDE _M , ms	101 ± 14,3	112 ± 25,3	121 ± 32,6
TRIV _M , ms	89 ± 12,3	111 ± 18,6	129 ± 35,5*
E/E _M	6 ± 1,4	8,7 ± 3,2	10,4 ± 4,2*

Médias e desvio padrão das médias dos NT - indivíduos normotensos, HT-HVE(-) - pacientes hipertensos sem hipertrofia do VE, HT-HVE(+) - pacientes hipertensos com hipertrofia do VE, TD - tempo de desaceleração de E, TRIV - tempo de relaxamento isovolumétrico, S/D - relação do fluxo sistólico e diastólico pulmonar, E_M - velocidade de relaxamento inicial do miocárdio, A_M velocidade de relaxamento do miocárdio durante a contração atrial, E_M/A_M - relação das velocidades de relaxamento inicial do miocárdio e durante a contração atrial do miocárdio, TDE_M - tempo de desaceleração do miocárdio, TRIV_M - tempo de relaxamento isovolumétrico do miocárdio, E/E_M - relação das velocidades diastólicas iniciais do fluxo mitral e do miocárdio. *P<0.05 vs NT, †P<0.05 vs HT-HVE(-).

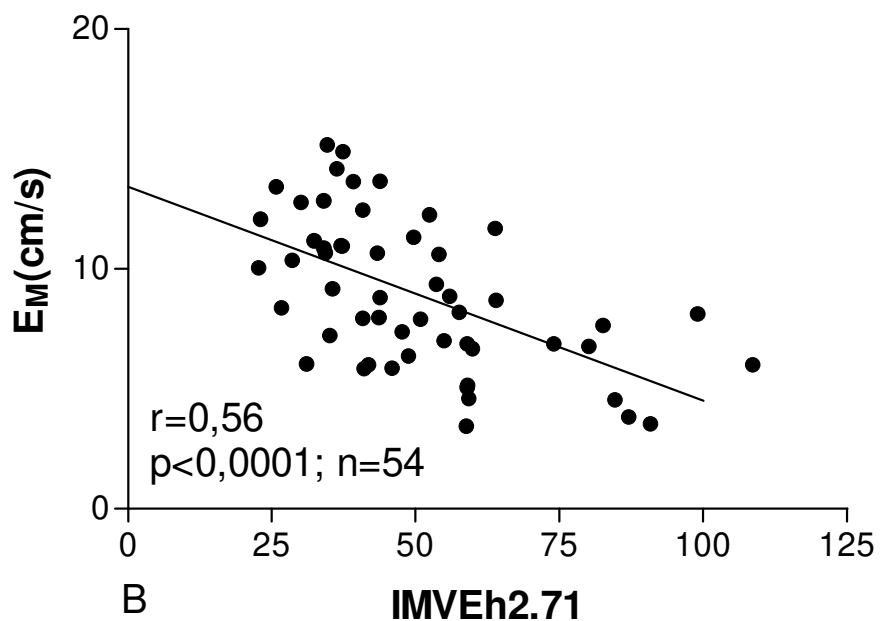
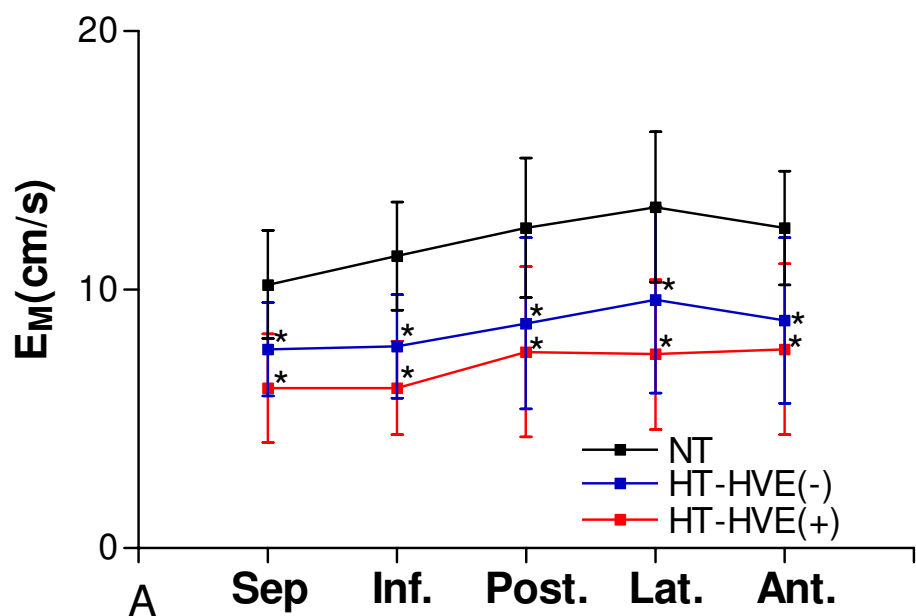


Gráfico 7- Função diastólica. **(A)** Comparação das médias e desvio padrão da velocidade diastólica (E_M) nos vários segmentos do anel mitral, nos subgrupos estudados. **(B)** Correlação entre as médias das velocidades diastólica inicial (E_M) dos vários segmentos do anel mitral com o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) em todos os indivíduos envolvidos no estudo.

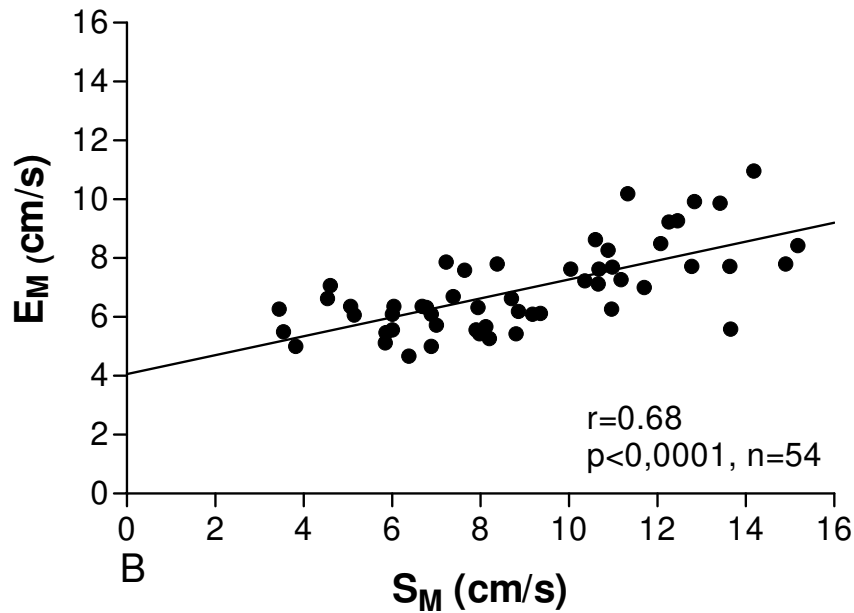


Gráfico 8- Correlação linear entre a média da velocidade sistólica dos segmentos posterior, lateral e anterior do anel mitral (S_M) e a média da velocidade diastólica (E_M) em todos os segmentos avaliados do anel mitral.

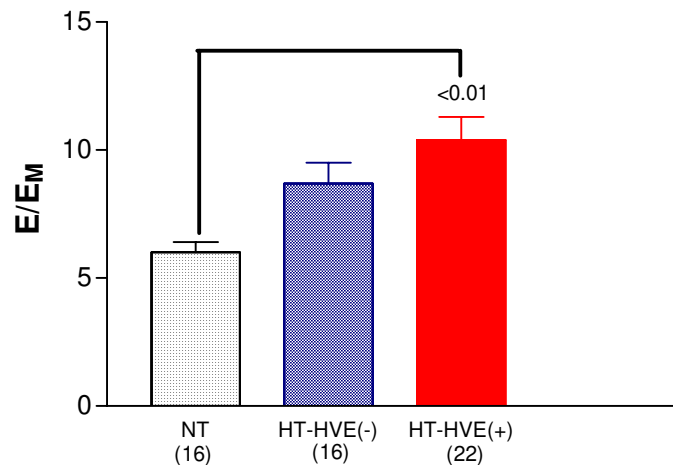


Gráfico 9- Comparação das médias e desvio padrão da relação da velocidade diastólica inicial do fluxo mitral (E) e a média da velocidade diastólica inicial dos vários segmentos do anel mitral (E_M), nos subgrupos estudados. NT - indivíduos normotensos, HT-HVE(-) – pacientes hipertensos sem hipertrofia do VE, HT-HVE(+) - pacientes hipertensos com hipertrofia do VE.

Tabela 7- Função diastólica do miocárdio, antes e após captopril

	NT	HT-HVE(-)		HT-HVE(+)	
Número	16	16		22	
		Antes	Após	Antes	Após
		Captopril	Captopril	Captopril	Captopril
Função diastólica					
E_M	11.9 ± 2	8.5 ± 2.5*	9 ± 2.9	7.1 ± 2.5*	7.3 ± 2.4
A_M	8,3 ± 1,1	9,7 ± 1,9	9,7 ± 1,7	8,7 ± 1,4	8,6 ± 1,9
E_M/A_M	1.5 ± 0.4	0.9 ± 0.3*	1 ± 0.4	0.8 ± 0.3*	0.9 ± 0.3
E/E_M	6 ± 1.4	8.7 ± 3.2	6.9 ± 1.7#	10.4 ± 4.2*	7.9 ± 3.3#

Médias e erro padrão das médias dos NT - indivíduos normotensos, HT-HVE(-) - pacientes hipertensos sem hipertrofia do VE, HT-HVE(+) - pacientes hipertensos com hipertrofia do VE. *p<0.05 vs NT, †P<0.05 vs HT-HVE(-) antes do captopril e #P<0.05 antes vs após captopril.



DISCUSSÃO

Os dados obtidos no presente estudo indicaram que as velocidades sistólica e diastólica inicial longitudinais, ao nível do anel mitral, estão reduzidas em pacientes hipertensos, com ou sem HVE - definida pelos critérios habituais - quando comparadas às dos indivíduos normotensos com idade e IMC semelhantes. Redução na velocidade longitudinal sistólica e diastólica inicial do anel mitral, detectada através do DT, correlacionou-se com o aumento da massa ventricular, iniciando-se em níveis que se encontram dentro dos limites definidos como normais pelos critérios ecocardiográficos atuais. Esses dados indicam que a função de contração e relaxamento do miocárdio pode já estar deprimida em pacientes hipertensos, com discreto ou nenhum aumento na massa do VE. Esses dados indicam o potencial valor do uso da velocidade aferida pelo DT, na avaliação da função cardíaca em pacientes hipertensos. A ausência de alterações significativas nas velocidades teciduais após o uso de captopril, indica, que as velocidades de contração e relaxamento do eixo longo do VE são relativamente independentes das condições de carga.

Várias evidências sugerem uma associação entre a hipertrofia e a disfunção sistólica do VE. Apesar de tal associação ser mais frequentemente vista em pacientes com HVE bem definida, dados provenientes de estudos que avaliaram a função sistólica através do Epm têm indicado que a disfunção sistólica do VE ocorre em pacientes hipertensos com discreta hipertrofia do VE (SHIMUZU et al., 1991; De SIMONE et al., 1996; De SIMONE, et al., 1994). O presente estudo estende esses dados para mostrar que redução na função sistólica do VE, avaliada através movimentação sistólica do anel mitral pelo DT, pode já estar presente em pacientes hipertensos sem hipertrofia do VE definida pelos critérios ecocardiográficos habituais. Comparando a função sistólica do VE, avaliada através de S_M e do Epm, em grupos de pacientes hipertensos e normotensos, observamos que ambos estão reduzidos em pacientes hipertensos com hipertrofia do VE. Entretanto somente a velocidade S_M foi significativamente reduzida nos pacientes hipertensos sem HVE quando comparada aos indivíduos normotensos. Porém, distintamente do Epm, que está relacionado com a geometria concêntrica do VE, não existe nenhuma correlação entre a redução de S_M e algum padrão específico de HVE nos indivíduos hipertensos do presente estudo. Isso é consistente com a noção de que S_M depende da contração das fibras miocárdicas orientadas longitudinalmente (OKI et al., 1999a), na porção mais interna da

parede do VE, as quais não contribuem para alterações na geometria ventricular, em corações hipertróficos. Ao contrário, as fibras responsáveis pela hipertrofia concêntrica do VE são as circunferenciais. Portanto, o maior estresse mecânico e as alterações na estrutura e função da camada subendocárdica do VE poderiam explicar a redução de S_M sem alteração no Epm, em pacientes hipertensos sem HVE (HUYSMAN et al., 1989). Notavelmente, a redução de S_M , no subgrupo H-HVE(-), foi restrita aos segmentos anterior e posterior da parede do VE enquanto no subgrupo HT-HVE(+), a redução de S_M estendeu-se ao segmento lateral, reforçando a idéia de alteração progressiva da camada subendocárdica à medida que aumenta a massa ventricular. Consubstanciando, dado de estudo prévio (FRIELINGSDORF et al., 1998) indica que a função sistólica regional é inversamente relacionada com a espessura da parede e sua redução ocorre em paralelo ao aumento da massa do VE.

Nossos dados também evidenciam que o relaxamento do miocárdio, avaliado através da movimentação do anel mitral pelo DT, está deprimido em pacientes hipertensos com e sem HVE. Esses resultados confirmam demonstrações prévias de alterações nos índices diastólicos regionais e globais, detectados através da ecocardiografia convencional e do DT, em pacientes hipertensos, a despeito da presença de HVE (VERDECCHIA et al., 1990; WANG et al., 2005). Os dados do presente estudo indicam também que não somente o relaxamento diastólico inicial (E_M), mas também o relaxamento diastólico passivo, indicado pela redução da relação E_M/A_M abaixo de 1 estão deprimidos nos pacientes hipertensos com e sem HVE. A redução de E_M , em todos os segmentos, indica que as alterações do relaxamento e das propriedades diastólicas passivas são uniformemente distribuídas ao longo da parede do VE (FRIELINGSDORF et al., 1998).

A velocidade miocárdica ao nível do anel mitral, durante a contração atrial, não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados como já observado em outros estudos (RODRIGUEZ et al., 1996). Os autores sugerem que a ausência de alteração em A_M possa ser decorrente da função sistólica atrial esquerda preservada nesse grupo de pacientes. Foi demonstrado que A_M é dependente da contração atrial, da pressão diastólica final do VE bem como do relaxamento atrial (NAGUEH et al., 2001). Outra explicação alternativa seria que a movimentação do anel mitral, na diástole

final, possa ocorrer no plano transversal ao invés do longitudinal e ter um menor impacto sobre A_M .

O enchimento diastólico inicial, avaliado através do Doppler do fluxo mitral (E), não apresentou correlação com os parâmetros estruturais do VE, diferentemente do que se observou com E_M . Essa observação, em concordância com trabalhos prévios, provavelmente decorra do fato da velocidade do fluxo diastólico inicial da valva mitral ser muito sensível às condições de carga, sendo dependente de múltiplos fatores que atuam de forma antagônica. O enchimento diastólico tardio, passivo, avaliado pela velocidade A apresentou diferença estatisticamente significativa entre os sub-grupos hipertensos e o normotenso. Entretanto a análise univariada demonstrou correlação de A principalmente com a idade e com os níveis pressóricos, havendo fraca correlação com a ERPP.

Apesar dos pacientes hipertensos hipertróficos não apresentarem relação E/A maior que 1, a relação E_M/A_M foi menor que 1 e E_M foi menor que 8,5 cm/s, indicando alteração do relaxamento; o que sugere a possibilidade da presença do padrão pseudonormal do fluxo mitral nesses sub-grupos (SOHN et al., 1997). Esses achados estão de acordo com estudos prévios em que o DT tem se mostrado mais sensível do que os índices do fluxo mitral para a avaliação da função diastólica do VE e pode demonstrar o relaxamento anormal em indivíduos com doença cardiovascular hipertensiva.

Foi avaliada a relação E/E_M , um índice alternativo utilizado com o objetivo de corrigir a velocidade do fluxo mitral da influência do relaxamento, com excelente correlação com a pressão capilar pulmonar, especialmente em pacientes com doença cardíaca (NAGUEH et al., 1997). Uma relação E/E_M maior que 10, significativamente maior no grupo HT-HVE(+) do que no grupo controle, como a encontrada nesse subgrupo, pode ser usada como sinal indicativo de pressão de enchimento elevada, favorecendo a possibilidade da presença de função diastólica alterada. Após a redução da PA, houve redução significativa na relação E/E_M nos subgrupos de hipertensos, indicando uma redução da pressão diastólica final do VE, sem alteração significativa de E_M . Essa observação sugere que não existe uma correlação direta entre a pressão arterial e E_M e que outros fatores como alteração na musculatura ou composição do colágeno do VE devem ser mais importantes na determinação da alteração da função diastólica do miocárdio ventricular. Alguns trabalhos

têm demonstrado que baixos valores de E_M são indicativos de relaxamento anormal do VE mesmo na presença de pressões de enchimento do elevadas (FIRSTENBERG et al., 2001; NAGUEH et al., 2001).

A correlação entre os índices de função sistólica e os parâmetros de função diastólica evidenciaram correlação significativa tanto entre o Epm e os índices de relaxamento inicial (TRIV e E_M), bem como com o índice de relaxamento passivo (E_M/A_M). A FE e o $\Delta D\%$ se correlacionaram apenas com os índices de relaxamento passivo (A e A_M). Portanto houve correlação do relaxamento ventricular ativo com a função sistólica da parede média, mas não com a função da câmara ventricular. Esses achados estão de acordo com demonstrações prévias de que em pacientes hipertensos, a contratilidade do miocárdio, avaliada ao nível da parede média, apresenta melhor correlação com o relaxamento diastólico inicial do que a função sistólica da câmara ventricular (PALMIERI et al., 1999; SCHUSSHEIM et al., 1998).

Os resultados deste estudo complementam os achados anteriores, avaliando a função sistólica e diastólica do miocárdio ventricular através do Doppler Tecidual. Demonstrou-se estreita correlação entre a velocidade sistólica e diastólica inicial longitudinal do anel mitral, indicando que, em indivíduos hipertensos, com discreta ou nenhuma hipertrofia ventricular esquerda, a depressão do relaxamento do miocárdio é acompanhada de depressão na sua atividade contrátil. Esses dados estão de acordo com demonstrações prévias de que redução de S_M abaixo de 2 desvios padrão foi encontrada em aproximadamente metade dos pacientes com falência cardíaca diastólica e em 14% dos pacientes com disfunção diastólica (YU et al., 2002a). Os achados observados através da análise do Doppler Tecidual foram confirmados em estudo que avaliou a contratilidade do miocárdio através do ‘Strain Rate e Tissue Tracking’ (POULSEN et al., 2003). Os autores demonstraram que pacientes com hipertensão arterial, FE e $\Delta D\%$ normais, mas com alterações na função diastólica, também apresentaram redução na função sistólica longitudinal do VE. Em outras palavras, a velocidade de contração longitudinal do VE revela função sistólica alterada mais precocemente do que a FE e favorece a hipótese de que alterações na sístole provavelmente coexistam com a falência cardíaca diastólica e, em menor extensão, com a disfunção diastólica e possivelmente reflete o fato de que o

relaxamento miocárdico inicial está intimamente relacionado com a fase sistólica prévia do ciclo cardíaco.

Os achados do presente estudo trazem à discussão a disfunção miocárdica sistólica e diastólica em pacientes hipertensos com e sem HVE. As alterações na velocidade de movimentação do anel mitral, avaliadas pelo DT, detectadas no presente estudo, correlacionaram-se com a massa do VE. Notavelmente, comparações do IMVE dos indivíduos H-HVE(-) com os NT indicaram que os H-HVE(-) tinham maior IMVE, apontando que, mesmo um discreto aumento subclínico na massa do VE pode levar a reduções nas velocidades de movimentação do anel mitral. Aumento no tecido intersticial é indicado como a principal causa de disfunção cardíaca em pacientes hipertensos, com hipertrofia do VE (HUYSMAN et al., 2001). Fibrose miocárdica discreta pode conceitualmente ser responsável por redução na função de contração e relaxamento do miocárdio de indivíduos hipertensos, com massa ventricular minimamente aumentada ou nos limites superiores da normalidade, definidos pelos valores de corte atuais. Os estudos atuais indicam que a fibrose se inicia precocemente na evolução da doença cardíaca hipertensiva (HART et al., 2001). Aumento do tecido intersticial tem sido demonstrado particularmente no subendocárdio de pacientes hipertensos com e sem hipertrofia do VE (QUEREJETA et al., 2000). Corroborando, estudos com realização simultânea do DT e da biopsia do segmento miocárdico correspondente em pacientes com doença arterial coronariana mostraram correlação negativa entre o grau de fibrose intersticial e S_M e E_M , indicando que a velocidade de movimentação do anel mitral reflete alterações na estrutura miocárdica (SHAN et al., 2000). Poulsen e colaboradores (2005), através da dosagem plasmática do amino-terminal propeptídeo do procólgeno tipo III, evidenciaram correlação significativa entre o grau de fibrose e a redução da contratilidade longitudinal do VE. Alternativamente, sobrecarga de pressão do VE pode também contribuir para a depressão de S_M e E_M detectada nos indivíduos HT-HVE(-). Entretanto a redução da pressão arterial com captopril não alterou S_M e E_M nesses pacientes, indicando que a depressão da função sistólica e diastólica não é secundária ao aumento da pós-carga. Esse achado está de acordo com demonstrações prévias de que as velocidades detectadas pelo DT são relativamente independentes de alterações nas condições de carga (OKI et al., 1997).

Dados recentes têm demonstrado o valor prognóstico das velocidades sistólica e diastólicas do anel mitral, derivadas do DT de grupos de pacientes hipertensos não selecionados (WANG et al., 2005). Demonstrou-se (WANG et al., 2003) ser o E_M o principal preditor de mortalidade cardíaca, além de adicionar valor prognóstico, quando comparado com informações clínicas e variáveis derivadas do fluxo mitral, em um segmento de dois anos, de pacientes com diversas cardiopatias. Aproximadamente 32% dos pacientes hipertróficos do presente estudo apresentaram a média de E_M abaixo do valor de 5,5 cm/s considerado como indicativo de pior prognóstico.

Nossos dados sugerem que reduções nos índices do DT devem também ser investigadas como marcador de risco adicional em pacientes hipertensos, sem alterações significativas na estrutura cardíaca. Interessantemente, apesar da massa do VE dos indivíduos HT-HVE(-) encontrar-se abaixo do limite superior de normalidade, definido pelo critério ecocardiográfico, o valor da média da massa do VE, nesse subgrupo de pacientes, foi significativamente maior do que nos indivíduos NT. Isso está de acordo com o dado que mostra aumento no risco cardiovascular já detectado em níveis de massa do VE ($>105 \text{ g/m}^2$ no homem e 91 g/m^2 na mulher) que são considerados abaixo do limite superior da normalidade tradicionalmente estipulado (SCHILLACI et al., 2000; VASAN et al., 1997b).

O presente estudo fornece evidências de que existe correlação entre a massa do VE e as velocidades de movimentação sistólica e diastólica ao nível do anel mitral, refletindo reduções não suspeitadas da atividade de contração e relaxamento em adultos hipertensos, com discreto ou nenhum aumento na massa do VE. Portanto, o uso da velocidade de movimentação do anel mitral pode ser adicionado na identificação de pacientes hipertensos com maior risco de falência cardíaca futura.



CONCLUSÃO

O Doppler Tecidual é útil na avaliação da função sistólica e diastólica do VE, sendo capaz de detectar alterações precoces na função miocárdica, quando os demais parâmetros ecocardiográficos ainda se encontram dentro dos limites preconizados como normais. O presente estudo fornece evidências de que existe correlação entre a massa do VE e as velocidades de movimentação ao nível do anel mitral, refletindo reduções não suspeitadas na atividade de contração e relaxamento em adultos hipertensos, com discreto ou nenhum aumento na massa do VE.

A ausência de alterações significativas nas velocidades teciduais após o uso de captopril, indica, que as velocidades de contração e relaxamento do eixo longo do VE são relativamente independentes das condições de carga.



***REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

AGRETTO, A. et al. Pulsed Doppler tissue imaging in dystrophinopathic cardiomyopathy. **J Am Soc Echocardiogr**, 15(9): 891-9, 2002.

AGRICOLA, E. et al. Pulsed tissue Doppler imaging detects early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation. **Heart**, 90(4): 406-10, 2004.

ALAM, M. et al. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave doppler tissue imaging. **J Am Soc Echocardiogr**, 13(5): 343-52, 2000.

AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY-ACC; AMERICAN HEART ASSOCIATION-AHA. Heart disease and stroke statistics-2004: update. Dallas, Tx, 2003. **Circulation**, 112(12): 1825-52, 2005.

ANGEJA, B. G.; GROSSMAN, W. Evaluation and management of diastolic heart failure. **Circulation**, 107(5): 659-63, 2003.

ANTHONY, I. et al. Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. **J Am Coll Cardiol**, 22(2): 514-20, 1993.

APPLETON, C. P.; HATLE, L. K.; POPP, R. L. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. **J Am Coll Cardiol**, 12(2): 426-40, 1988.

ARNOLD, J. M. O. et al. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. **Circulation**, 107(9): 1284-90, 2003.

AURIGEMMA, G. P. et al. Myocardial function and geometry in hypertensive subjects with low levels of afterload. **Am Heart J**, 143(3): 546-51, 2002.

AURIGEMMA, G. P. Lack of relationship between Doppler indices of diastolic function and left ventricular pressure transients in patients with definite diastolic heart failure. **Am Heart J**, 148(3): E12, 2004.

BALLO, P. et al. Midwall mechanics in physiologic and hypertensive concentric hypertrophy. **J Am Soc Echocardiogr**, 17(5): 418-27, 2004.

BELLA J N. et al.. Relations of aortic root size to left ventricular geometry and function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE Study. **Am J Cardiol.**, 89(X):337-341, 2002.

BOLOGNESI, R. et al. Detection of early abnormalities of left ventricular function by hemodynamic, echo-tissue Doppler imaging, and mitral Doppler flow techniques in patients with coronary artery disease and normal ejection fraction. **J Am Soc Echocardiogr**, 14(8): 764-72, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. **Morbidade Hospitalar do SUS**: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), 2003. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/eruf.def>>. Acesso em: 28 abr. 2005.

BRUCH, C. et al. Stroke volume and mitral annular velocities: insights from tissue doppler imaging. **Z Kardiol**, 93(10): 799-806, 2004.

BRUSH JR, J. E. et al. Angina due to coronary microvascular disease in hypertension without left ventricular hypertrophy. **N Engl J Med**, 319(20):1302-7, 1988.

BRUTSAERT, D. L. Diagnosing primary diastolic heart failure. **Eur Heart J**, 21(2): 94-6, 2000.

CARABELLO, B. A. Concentric versus eccentric remodeling. **J Card Fail**, 8(6 supl.): S258-63, 2002.

CARROLL, J. F. et al. Obese hypertensive rabbits develop concentric and eccentric hypertrophy and diastolic filling abnormalities. **Am J Hypertens**, 10(2): 230-3, 1997.

CHEN, H. H. et al. Diastolic heart failure in the community: clinical profile, natural history, therapy, and impact of proposed diagnostic criteria. **J Card Fail**, 8(5): 279-87, 2002.

CHOONG, C. Y. et al. Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. **Circulation**, 78(3): 672-83, 1988.

CHOBANIAN, A. V. et al. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. **Hypertension**, 42(6): 1206-52, 2003.

CUOCOLO, A. et al. Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: diastolic mechanisms for systolic dysfunction during exercise. **Circulation**, 81(3): 978-86, 1990.

DAUTERMAN, K. W. et al. Congestive heart failure with preserved systolic function in a statewide sample of community hospitals. **J Card Fail**, 7(3): 221-8, 2001.

MION JR, D. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. 4. 2004. **Arq Bras Cardiol**, v. 82, (supl. IV), 2004.

DERUMEAUX, G. et al. Doppler tissue imaging quantitates regional wall motion during myocardial ischemia and reperfusion. **Circulation**, 97(19): 1970-7, 1998.

DERUMEAUX, G. et al. Assessment of nonuniformity of transmural myocardial velocities by color-coded tissue doppler imaging characterization of normal, ischemic, and stunned myocardium. **Circulation**, 101: 1390-5, 2000.

DEVEREUX, R. B.; REICHEK, N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. **Circulation**, 55(4): 613-8, 1977.

DEVEREUX, R. B.; ALONSO, D. R.; LUTAS, E. M.; GOTTLIEB, G.J.; CAMPO, E.; SACHS, I. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. **Am J Cardiol**, 57(6): 450-8, 1986.

DEVEREUX, R. B. et al. Left ventricular hypertrophy associated with hypertension and its relevance as a risk factor for complications. **J Cardiovasc Pharmacol**, 21(supl. 2): S38-44, 1993.

DEVEREUX, R. B. et al. Left ventricular systolic dysfunction in a biracial sample of hypertensive adults: the HyperGEN study. **Hypertension**, 38(3): 417-23, 2001a.

DEVEREUX, R. B. et al. A population-based assessment of left ventricular systolic dysfunction in middle-aged and older adults: the Strong Heart Study. **Am Heart J**, 141(3): 439-46, 2001b.

DEVEREUX, R. B. et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. **JAMA**, 292(19): 2350-6, 2004.

De SIMONE, G. et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. **J Am Coll Cardiol**, 20(5): 1251-60, 1992.

De SIMONE, G. et al. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. **Hypertension**, 23(5): 600-6, 1994a.

De SIMONE, G. et al. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension. **J Am Coll Cardiol**, 23(6): 1444-51, 1994b.

De SIMONE, G. et al. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. **J Am Coll Cardiol**, 25(5): 1056-62, 1995.

De SIMONE, G. et al. Midwall left ventricular mechanics: an independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. **Circulation**, 93(2): 259-65, 1996.

De SIMONE, G. et al. ; DEVEREUX, R. B.; KIMBALL, T. R.; MUREDDU, G. F.; ROMAN, M. J.; CONTALDO, F. et al. Interaction between body size and cardiac workload: influence on left ventricular mass during body growth and adulthood. **Hypertension**, 31(5): 1077-82, 1998.

De SIMONE, G.; DEVEREUX, R. B. Rationale of echocardiographic assessment of left ventricular wall stress and midwall mechanics in hypertensive heart disease. **Eur J Echocardiogr**, 3(3): 192-8, 2002a.

De SIMONE, G. et al. Prognosis of inappropriate left ventricular mass in hypertension: the MAVI Study. **Hypertension**, 40(4): 470-6, 2002b.

DOKAINISH, H. et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriurético peptide in patients with pulmonary artery catheters. **Circulation**, 109(20): 2432-9, 2004a.

DOKAINISH, H. et al. Comparative accuracy of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the diagnosis of congestive heart failure. **Am J Cardiol**, 93(9): 1130-5, 2004b.

DUMESNIL, J. G. et al. Use of Valsalva maneuver to unmask left ventricular diastolic function abnormalities by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease or systemic hypertension. **Am J Cardiol**, 68(5): 515-9, 1991.

DUMESNIL, J. G. et al. Mitral annulus velocities by Doppler tissue imaging: practical implications with regard to preload alterations, sample position, and normal values. **J Am Soc Echocardiogr**, 15(10 pt. 2): 1226-31, 2002.

DUNN, F. G.; PRINGLE, S. D. Sudden cardiac death, ventricular arrhythmias and hypertensive left ventricular hypertrophy. **J Hypertens**, 11(10): 1003-10, 1993.

EDVARDESEN, T. et al. Quantification of left ventricular systolic function by tissue doppler echocardiography: added value of measuring pre-and postejection velocities in ischemic myocardium. **Circulation**, 105(17): 2071-7, 2002.

ESPOSITO, G. et al. Genetic alterations that inhibit in vivo pressure-overload hypertrophy prevent cardiac dysfunction despite increased wall stress. **Circulation**, 105(1): 85-92, 2002.

EUROPEAN STUDY GROUP ON DIASTOLIC HEART FAILURE. How to diagnose diastolic heart failure. **Eur Heart J**, 19(7): 990-1003, 1998. Revisão.

FARIAS, C. A. et al. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. **J Am Soc Echoardiogr**, 12(8): 609-17, 1999.

FEIGENBAUM, H.; ZAKY, A.; NASSER, W. K. Use of ultrasound to measure left ventricular stroke volume. **Circulation**, 35(6): 1092-9, 1967.

FIRSTENBERG, M. S. et al. Determinants of diastolic myocardial tissue Doppler velocities: influences of relaxation and preload. **J Appl Physiol**, 90(1): 299-307, 2001.

FRIELINGSDORF, J. et al. Evaluation of regional systolic function in hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease: a three-dimensional echocardiographic study. **J Am Soc Echocardiogr**, 11(8): 778-86, 1998.

FROHLICH, E. D. et al. The heart in hypertension. **N Engl J Med**, 327(14): 998-1008, 1992.

FUNG, K. C.; CORBETT, A.; KRITHARIDES, L. Myocardial tissue velocity reduction is correlated with clinical neurologic severity in myotonic dystrophy. **Am J Cardiol**, 92(2): 177-81, 2003.

GAASCH, W. H. et al. Stress-shortening relations and myocardial blood flow in compensated and failing canine hearts with pressure-overload hypertrophy. **Circulation**, 79(4): 872-83, 1989.

GANAU, A. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. **J Am Coll Cardiol**, 19(7): 1550-8, 1992.

GARCIA, M. J. et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. **J Am Coll Cardiol**, 27(1): 108-14, 1996a.

GARCIA, M. J. et al. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. **Am Heart J**, 132(3): 648-56, 1996b.

GALDERISI, M. et al. Myocardial diastolic impairment caused by left ventricular hypertrophy involves basal septum more than other walls: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. **J Hypertens**, 17(5): 685-93, 1999.

GIANNUZZI, P. et al. Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. **J Am Coll Cardiol**, 23(7): 1630-7, 1994.

GONZALEZ-VILCHEZ, F. et al. Comparison of doppler echocardiography, color m-mode doppler, and doppler tissue imaging for the estimation of pulmonary capillary wedge pressure. **J Am Soc Echocardiogr**, 15 (10 pt. 2): 1245-50, 2002.

GOTTDIENER, J. S. et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function: the Cardiovascular Health Study. **Ann Intern Med**, 137(8): 631-9, 2002.

GUEYFFIER, F. et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. **Ann Intern Med**, 126(10): 761-7, 1997.

GUIMARÃES, J. I. et al. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, 79(supl. 4): 1-30, 2002.

GULATI, K. et al. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. **Am J Cardiol**, 77(11): 979-84, 1996.

HA, J. W. et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy using. **Am J Cardiol**, 94(3): 316-9, 2004.

HAIDER, A. N. et al. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk of sudden death. **J Am Coll Cardiol**, 32(5): 1454-9, 1998.

HAMMARSTROM, E. et al. Tricuspid annular motion. **J Am Soc Echocardiogr**, 4(2): 131-9, 1991.

HARRISON, D. V.; WOOD, P. Hypertensive and ischaemic heart disease: a comparative clinical and pathological study. **Br Heart J**, 11: 205-29, 1949.

HART, C. Y. T. et al. Load versus humoral activation in the genesis of early hypertensive heart disease. **Circulation**, 104(2): 215-20, 2001.

HILL, J. A. et al. Cardiac hypertrophy is not a required compensatory response to short-term pressure overload. **Circulation**, 101(24): 2863-9, 2000.

HOUGHTON, J. L. et al. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. **J Am Coll Cardiol**, 15(1): 43-51, 1990.

HUYSMAN, J. A. et al. Changes in nonmyocyte tissue composition associated with pressure overload of hypertrophic human hearts. **Pathol Res Pract**, 184(6): 577-81, 1989.

ISAAZ, K. et al. Analisis de la motilidad del ventriculo izquierdo por technical del Doppler pulsado: aplicacion em la determination de la function miocárdica. **Ultrasonics**, IV(3): 150, 1985.

ISAAZ, K. et al. Quantitation of the motion of the cardiac base in normal subjects by Doppler echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, 6(2): 166-76, 1993.

JONES, C. J. H. Functional importance of the long axis dynamics of the human left ventricle. **Br Heart J**, 63(4): 215-20, 1990.

KANNEL, W. B.; LEVY, D.; CUPPLES, L. A. Left ventricular hypertrophy and risk of cardiac failure: insights from the Framingham Study. **J Cardiovasc Pharmacol**, 10(supl. 6): S135-40, 1987.

KANNEL, W. B. Vital epidemiologic clues in heart failure. **J Clin Epidemiol**, 53(3): 229-35, 2000.

KANNEL, W. B.; VASAN, R. S.; LEVY, D. Is the relation of systolic blood pressure to risk of cardiovascular disease continuous and graded, or are there critical values? **Hypertension**, 42(4): 453-6, 2003.

KAUL, S. et al. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. **Am Heart J**, 107(3): 526-31, 1984.

KEREN, G.; SONNENBLICK, E. H.; LEJEMTEL, T. H. Mitral annulus motion: relation to pulmonary venous and transmitral flows in normal subjects and in patients with dilated cardiomyopathy. **Circulation**, 78(3): 621-9, 1988.

KITZMAN, D. W. et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. **JAMA**, 288(17): 2144-50, 2002.

KOREN, M. J. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. **Ann Intern Med**, 114(5): 345-52, 1991.

KOZÀKOVÀ, M. et al. Mechanisms of coronary flow reserve impairment in human hypertension: an integrated approach by transthoracic and transesophageal echocardiography. **Hypertension**, 29(2): 551-9, 1997.

KOZÀKOVÀ, M. et al. Coronary vasodilator capacity and epicardial vessel remodeling in physiological and hypertensive hypertrophy. **Hypertension**, 36(3): 343-9, 2000.

KOZÀKOVÀ, M. et al. Coronary vasodilator capacity and hypertension-induced increase in left ventricular mass. **Hypertension**, 41(2): 224-9, 2003.

KOZÀKOVÀ, M. et al. Reduced left ventricular functional reserve in hypertensive patients with preserved function at rest. **Hypertension**, 45(4): 619-24, 2005.

KRUMHOLZ, H. M.; LARSON, M.; LEVY, D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. **J Am Coll Cardiol**, 25(4): 879-84, 1995.

LAWES, C. M. M. et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. **Stroke**, 35(4): 1024-33, 2004.

LEVY, D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. **N Engl J Med**, 322(22): 1561-6, 1990.

LEVY, D. et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. **JAMA**, 275(20): 1557-62, 1996.

LEWINGTON, S. et al. Prospective Studies Collaboration: age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, 360(9349): 1903-13, 2002.

LIEBSON, P. R. et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). **Circulation**, 87(2): 476-86, 1993.

LINZBACH, A. J. Heart failure from the point of view of quantitative anatomy. **Am J Cardiol**, 5: 370-82, 1960.

LITWIN, S. E. et al. Serial echocardiographic-Doppler assessment of left ventricular geometry and function in rats with pressure-overload hypertrophy: chronic angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates the transition to heart failure. **Circulation**, 91(10): 2642-54, 1995.

LORELL, B. H.; CARABELLO B. A. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. **Circulation**, 102(4): 470-9, 2000. Revisão.

MARCUS, M. L. et al. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. **N Engl J Med**, 307(22): 1362-7, 1982.

MARWICK, T. et al. Use of tissue Doppler imaging to facilitate the prediction of events in patients with abnormal left ventricular function by dobutamine echocardiography. **Am J Cardiol**, 93(2): 142-6, 2004.

McLENACHAN, J. M. et al. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. **N Engl J Med**, 317(13): 787-92, 1987.

MENDEZ, G. F.; COWIE, M. R. The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature. **Int J Cardiol**, 80(2-3): 213-9, 2001.

MISHIRO, Y. et al. Evaluation of left ventricular contraction abnormalities in patients with dilated cardiomyopathy with the use of pulsed tissue Doppler imaging. **J Am Soc Echocardiogr**, 12(11): 913-20, 1999.

MOLKENTIN, J. D. et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. **Cell**, 93(2): 215-28, 1998.

MUIESAN, M. L. et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. **Hypertension**, 43(4): 731-8, 2004.

MUREDDU, G. F. et al. Appropriate or inappropriate left ventricular mass in the presence or absence of prognostically adverse left ventricular hypertrophy. **J Hypertens**, 19(6): 1113-9, 2001.

NADAL-GINARD, B. et al. A matter of life and death: cardiac myocyte apoptosis and regeneration. **J Clin Invest**, 111(10): 1457-9, 2003.

NAGUEH, S. F. et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. **J Am Coll Cardiol**, 30(6): 1527-33, 1997.

NAGUEH, S. F. et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia: a new application of tissue doppler imaging. **Circulation**, 98(16): 1644-50, 1998.

NAGUEH, S. F. et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation**, 99(2): 254-61, 1999.

NAGUEH, S. F. et al. Tissue doppler imaging consistently detects myocardial contraction and relaxation abnormalities, irrespective of cardiac hypertrophy, in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. **Circulation**, 102(12): 1346-50, 2000.

NAGUEH, S. F. et al. Tissue doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. **Circulation**, 104(2): 128-30, 2001a.

NAGUEH, S. F. et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. **J Am Coll Cardiol**, 37(1): 278-85, 2001b.

NAGUEH, S. F. et al. Tissue doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. **Circulation**, 108(4): 395-8, 2003.

NUNEZ, J. et al. Differences in regional systolic and diastolic function by Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy and hypertrophy caused by hypertension. **J Am Soc Echocardiogr**, 17(7): 717-22, 2004.

OKI, T. et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. **Am J Cardiol**, 79(7): 921-8, 1997.

OKI, T. et al. Pulsed tissue Doppler imaging of left ventricular systolic and diastolic wall motion velocities to evaluate differences between long and short axes in healthy subjects. **J Am Soc Echocardiogr**, 12(5): 308-13, 1999a.

OKI, T. et al. Effect of an acute increase in afterload on left ventricular regional wall motion velocity in healthy subjects. **J Am Soc Echocardiogr**, 12(6): 476-83, 1999b.

OKIN, P. M., et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. **JAMA**, 292(19): 2343-9, 2004.

OMMEN, S. R. et al. Clinical utility of doppler echocardiography and tissue doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures a comparative simultaneous doppler-catheterization study. **Circulation**, 102(15): 1788-94, 2000.

OPHERK, D. et al. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. **Circulation**, 69(1): 1-7, 1984.

O'ROURKE, R. A. et al. Report of the Joint Committee of the International Society and Federation of Cardiology and the World Health Organization on the recommendation for the standardization of quantitation of M-mode echocardiography. **Arch Inst Cardiol Mex**, 54(4): 405-9, 1984.

PAI, R. G. et al. Usefulness of systolic excursion of the mitral anulus as an index of left ventricular systolic function. **Am J Cardiol**, 67(2): 222-4, 1991.

PALATINI, P. et al. Endocardial versus midwall measurement of left ventricular function in mild hypertension: an insight from the Harvest Study. **J Hypertens**, 14(8): 1011-7, 1996.

PALKA, P. et al. Differences in myocardial velocity gradient measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension. **J Am Coll Cardiol**, 30(3): 760-8, 1997.

PALMES, P. P. et al. Myocardial longitudinal motion by tissue velocity imaging in the evaluation of patients with myocardial infarction. **J Am Soc Echocardiogr**, 13(9): 818-26, 2000.

PALMIERI, V. et al. Ambulatory blood pressure and metabolic abnormalities in hypertensive subjects with inappropriately high left ventricular mass. **Hypertension**, 34(5): 1032-40, 1999a.

PALMIERI, V. et al. Relations of diastolic left ventricular filling to systolic chamber and myocardial contractility in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (The PRESERVE Study). **Am J Cardiol**, 84(5): 558-62, 1999b.

PALMIERI, V. et al. Left ventricular function and hemodynamic features of inappropriate left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension: the LIFE study. **Am Heart J**, 141(5): 784-91, 2001.

PALOMBO, C. et al. Early impairment of coronary flow reserve and increase in minimum coronary resistance in borderline hypertensive patients. **J Hypertens**, 18(4): 453-9, 2000.

PARODI, O. et al. Comparative effects of enalapril and verapamil on myocardial blood flow in systemic hypertension. **Circulation**, 96(3): 864-73, 1997.

PASQUET, A. et al. Use of segmental tissue Doppler velocity to quantitate exercise echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, 12(11): 901-12, 1999.

PASQUET, A. et al. Correlation of myocardial Doppler velocity response to exercise with independent evidence of myocardial ischemia by dual-isotope single-photon emission computed tomography. **Am J Cardiol**, 85(5): 536-42, 2000.

PELA, G. et al. Doppler tissue echocardiography: myocardial wall motion velocities in essential hypertension. **Eur J Echocardiogr**, 2(2): 108-17, 2001.

PERLINI, S. et al. Midwall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry. **Circulation**, 103(5): 678-83, 2001.

PFEFFER, J. M. et al. Regression and prevention of left ventricular dysfunction by captopril in the spontaneously hypertensive rat. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 79(10): 3310-14, 1982.

PFEFFER, J. M.; BRAUNWALD, E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. **Circulation**, 81(4): 1161-72, 1990. Revisão.

PIEGAS, L. S. et al. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. **Am Heart J**, 146(2): 331-8, 2003.

PIERONI, M. et al. Early detection of fabry cardiomyopathy by tissue doppler imaging. **Circulation**, 107(15): 1978-84, 2003.

PINAMONTI, B. et al. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. **J Am Coll Cardiol**, 29(3): 604-12, 1997.

PIPER, C. et al. Remodeling of the cardiac extracellular matrix differs between volume- and pressure-overloaded ventricles and is specific for each heart valve lesion. **J Heart Valve Dis**, 12(5): 592–600, 2003.

POLESE, A. et al. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. **Circulation**, 83(3): 845-53, 1991.

POULSEN, S. H. et al. Doppler tissue imaging reveals systolic dysfunction in patients with hypertension and apparent "isolated" diastolic dysfunction. **J Am Soc Echocardiogr**, 16(7): 724-31, 2003.

POULSEN, S. H. et al. Relation between plasma amino-terminal propeptide of procollagen type III and left ventricular longitudinal strain in essential hypertension. **Heart.**, 91(5):624-9, 2005

PSATY, B. M. et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. **JAMA**, 289(19): 2534-44, 2003.

PULEO, J. A. et al. Noninvasive detection of allograft rejection in heart transplant recipients by use of Doppler tissue imaging. **J Heart Lung Transplant**, 17(2): 176-84, 1998.

QUEREJETA, R. et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. **Circulation**, 101(14): 1729-35, 2000.

RAKOWSKI, H. et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, 9(5): 736-60, 1996. Revisão.

RAME, J. E. et al. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction. **Am J Cardiol**, 93(2): 234-7, 2004.

RAPAPORT, E. Natural history of aortic and mitral valve disease. **Am J Cardiol**, 35(2): 221-7, 1975.

REDFIELD, M. M. et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. **JAMA**, 289(2): 194-202, 2003.

RODRIGUEZ, L. et al. Assessment of mitral annular dynamics during diastole by Doppler tissue imaging: comparison with mitral doppler inflow in subjects without heart disease and in patients with left ventricular hypertrophy. **Am Heart J**, 131(5): 982-7, 1996.

ROSS, R. S.; BORG, T. K. Integrins and the myocardium. **Circ Res**, 88(11): 1112-9, 2001.

ROSSI, M. A. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. **J Hypertens**, 16(7): 1031-41, 1998.

SADLER, D. B. et al. Systolic function in hypertensive men with concentric remodeling. **Hypertension**, 30(4): 777-81, 1997.

SAHN, D. J. et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. **Circulation**, 58(6): 1072-83, 1978.

SAVAGE, D. D. et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. **Circulation**, 75(1 pt. 2): 126-33, 1987.

SCHULER, S.; WOLFGANG, M.; STRAUER, B. E. Mechanism of angina pectoris in patients with systemic hypertension and normalepicardial coronary arteries by arteriogram. **Am J Cardiol**, 73(7): 478-82, 1994.

SCHILLACI, G. et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. **Hypertension**, 35(2): 580-6, 2000.

SCHWARTZKOPFF, B. et al. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. **Circulation**, 88(3): 993-1003, 1993.

SCHULMAN D S et el. Antihypertensive treatment in hypertensive patients with normal left ventricular mass is associated with left ventricular remodeling and improved diastolic function. **Am J Cardiol.**, 78:56–60, 1996.

SCHUSSHEIM, A. E. et al. Midwall fractional shortening is an independent predictor of left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic patients with systemic hypertension. **Am J Cardiol**, 82(9): 1056-9, 1998.

SCOPACASA, B. S.; TEIXEIRA, V. P. A.; FRANCHINI, K. G. Colchicine attenuates left ventricular hypertrophy but preserves cardiac function of aortic-constricted rats. **J Appl Physiol**, 94(4): 1627-33, 2003.

SENGUPTA, P. P. et al. Accuracy and pitfalls of early diastolic motion of the mitral annulus for diagnosing constrictive pericarditis by tissue Doppler imaging. **Am J Cardiol**, 93(7): 886-90, 2004.

SHABETAI, R. Beneficial effects of exercise training in compensated heart failure. **Circulation**, 78(3): 775-6, 1988.

SHAN, K. et al. Relation of tissue Doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and beta-adrenergic receptor density in humans. **J Am Coll Cardiol**, 36(3): 891-6, 2000.

SHIMIZU, G. et al. Left ventricular chamber filling and midwall fiber lengthening in patients with left ventricular hypertrophy: overestimation of fiber velocities by conventional midwall measurements. **Circulation**, 71(2): 266-72, 1985.

SHIMIZU, G. et al. Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension: myocardial function is depressed in pressure-overload hypertrophy. **Circulation**, 83(5): 1676-84, 1991.

SMITH, G. L. et al. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline. **J Am Coll Cardiol**, 41(9): 1510-8, 2003.

SOHN, D. W. et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. **J Am Coll Cardiol**, 30(2): 474-80, 1997.

SONNENBLICK, E. H. Ventricular function: evaluation of myocardial contractility in health and disease. **Prog Cardiovasc Dis**, 27: 448-66, 1970.

SPIRITO, P. et al. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. **Am J Cardiol**, 60(1): 123-9, 1987.

STAESSEN, J. A. et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. **Lancet**, 355(9207): 865-72, 2000.

STANISLAW, J. et al. Mechanisms of exercise intolerance insights from tissue Doppler imaging. **Circulation**, 109(8): 972-7, 2004.

STODDARD, M. F.; PEARSON, A. C.; KERN, M. J.; RATCLIFF, j; MROSEK, D. G.;

LABOVITZ, A. J. Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. **Circulation**, 79(6): 1226-36, 1989a.

STODDARD, M. F.; PEARSON, A. C.; KERN, M. J.; RATCLIFF, j; MROSEK, D. G.;

LABOVITZ, A.J. Left ventricular diastolic function: comparison of pulsed Doppler echocardiographic and hemodynamic indexes in subjects with and without coronary artery disease. **J Am Coll Cardiol**, 13(2): 327-36, 1989b.

STRAUER, B. E. et al. Coronary vascular changes in the progression and regression of hypertensive heart disease. **J Cardiovasc Pharmacol**, 17(supl. 2): S35-9, 1991.

TEICHHOLZ, L. E. et al. Problems in echocardiographic volume determination: echocardiographic-angiographic correlation in the presence or absence of a synergy. **Am J Cardiol**, 37(1): 7-11, 1976.

TOMANEK, R. J. Response of the coronary vasculature to myocardial hypertrophy. **J Am Coll Cardiol**, 15(3): 528-33, 1990.

TROUGHTON, R. W. et al. Usefulness of tissue doppler and color M-mode indexes of left ventricular diastolic function in predicting outcomes in systolic left ventricular heart failure (from the ADEPT study). **Am J Cardiol**, 96(2): 257-62, 2005.

TSUTSUI, H.; TSUCHIHASHI, M.; TAKESHITA, A. Mortality and readmission of hospitalized patients with congestive heart failure and preserved versus depressed systolic function. **Am J Cardiol**, 88(5): 530-3, 2001.

TURNBULL, F.; BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. **Lancet**, 362(9395): 1527-35, 2003.

VAKILI, B. A.; OKIN, P. M.; DEVEREUX, R. B. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. **Am Heart J**, 141(3): 334-41, 2001.

VASAN, R. S.; LEVY, D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. **Arch Intern Med**, 156(16): 1789-96, 1996.

VASAN, R. S. et al. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. **N Engl J Med**, 336(19): 1350-5, 1997a.

VASAN, R. S. et al. Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits: the Framingham heart study: formulation of a height- and sex-specific classification and its prospective validation. **Circulation**, 96(6): 1863-73, 1997b.

VASAN, R. S. et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction. **J Am Coll Cardiol**, 33(7): 1948-55, 1999.

VASAN, R. S. et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. **JAMA**, 287(8): 1003-10, 2002.

VERDECCHIA, P. et al. Prevalence and determinants of left ventricular diastolic filling abnormalities in an unselected hypertensive population. **Eur Heart J**, 11(8): 679-91, 1990.

VERDECCHIA, P. et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. **J Am Coll Cardiol**, 25(4): 871-8, 1995.

VERDECCHIA, P. et al. Prognostic value of left ventricular mass and geometry in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. **Am J Cardiol**, 78(2): 197-202, 1996.

VINERIANU, D. et al. Differentiation between pathological and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue doppler assessment of long axis function in patients with hypertrophy and in athletes. **Am J Cardiol**, 88(1): 53-8, 2001.

WACHTELL, K. et al. Impact of different partition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population: the LIFE study. **Hypertension**, 35(1 pt. 1): 6-12, 2000.

WACHTELL, K. et al. Effect of electrocardiographic left ventricular hypertrophy on left ventricular systolic function in systemic hypertension (the LIFE study). **Am J Cardiol**, 87(1): 54-60, 2001.

WACHTELL, K. et al. Change in systolic left ventricular performance after 3 years of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for Endpoint (LIFE) study. **Circulation**, 106(2): 227-32, 2002a.

WACHTELL, K. et al. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) Study. **Circulation**, 105(9): 1071-6, 2002b.

WAGGONER, A. D.; BIERIG, S. M. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. **J Am Soc Echocardiogr**, 14(12): 1143-52, 2001. Revisão.

WANDT B et al., Echocardiographic assessment of ejection fraction in left ventricular hypertrophy. *Heart*, 82(2):192-8, 1999.

WANG, M. et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. **J Am Coll Cardiol**, 41(5): 820-6, 2003.

WANG, M. et al. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy. **J Hypertens**, 23(1): 183-91, 2005.

WARNER JR, J. G. et al. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. **J Am Coll Cardiol**, 33(6): 1567-72, 1999.

WEBER, K. T. et al. Myocardial collagen remodeling in pressure overload hypertrophy: a case for interstitial heart disease. **Am J Hypertens**, 2(12 pt. 1): 931-40, 1989. Revisão.

WEBER, K. T.; BRILLA, C. G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. **Circulation**, 83(6): 1849-65, 1991.

WEBER, K. T.; SUN, Y.; GUARDA, E. Structural remodeling in hypertensive heart disease and the role of hormones. **Hypertension**, 23(6 pt. 2): 869-77, 1994.

WEBER, K. T. Enhanced cardiovascular risk in hypertensive heart disease. **Cardiovasc Risk Factors**, 5: 87-92, 1995.

WEBER, K. T. Fibrosis and hypertensive heart disease. **Curr Opin Cardiol**, 15(4): 264-72, 2000.

YAMADA, E. et al. Myocardial doppler velocity imaging: a quantitative technique for interpretation of dobutamine echocardiography. **Am J Cardiol**, 82(6): 806-9, 1998.

YAMADA, H. et al. Assessment of left ventricular systolic wall motion velocity with pulsed tissue doppler imaging: comparison with peak dP/dt of the left ventricular pressure curve. **J Am Soc Echocardiogr**, 11(5): 442-9, 1998.

YAMADA, H. et al. Effect of aging on diastolic left ventricular myocardial velocities measured by pulsed tissue Doppler imaging in healthy subjects. **J Am Soc Echocardiogr**, 12(7): 574-81, 1999.

YIP, G. et al. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? **Heart**, 87(2): 121-5, 2002.

YU, C. M. et al. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. **Circulation**, 105(10): 1195-201, 2002a.

YU, C. M. et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. **Circulation**, 105(4): 438-45, 2002b.

YU, C. M. et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. **Am J Cardiol**, 91(6): 684-8, 2003.

YU, C. M. et al. Tissue doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. **Circulation**, 110(1): 66-73, 2004.

ZABALGOITIA, M. et al. Effect of regression of left ventricular hypertrophy from systemic hypertension on systolic function assessed by midwall shortening (HOT echocardiographic study). **Am J Cardiol**, 88(5): 521-5, 2001.

ZILE, M. R. et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? **Circulation**, 104(7): 779-82, 2001.

ZILE, M. R.; BRUTSAERT, D. L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. **Circulation**, 105(11): 1387-93, 2002a.

ZILE, M. R.; BRUTSAERT, D. L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part II: causal mechanisms and treatment. **Circulation**, 105(12): 1503-8, 2002b.

ZILE, M. R.; BAICU, C. F.; GAASCH, W. H. Diastolic heart failure: abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. **N Engl J Med**, 350(19): 1953-9, 2004.



ANEXOS

Longitudinal Mitral Annulus Velocities Are Reduced in Hypertensive Subjects With or Without Left Ventricle Hypertrophy

Maria Cândida C. Borges, Roberta C. R. Colombo, José Geraldo F. Gonçalves, José de Oliveira Ferreira, Kleber G. Franchini

Abstract—Normotensive and hypertensive subjects with and without left ventricular (LV) hypertrophy (LV mass index [LVMI] $>51 \text{ g/m}^2$) were examined by conventional echocardiography and tissue Doppler imaging of mitral annulus motion. The subgroups included nonobese normotensive subjects ($n=16$; age 51 ± 9 years; 11 female; systolic blood pressure [SBP] 109 ± 11 mm Hg, body mass index [BMI] $24 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$; LVMI $32 \pm 5.5 \text{ g/m}^2$), nonobese hypertensive subjects without LV hypertrophy ($n=16$; age 54 ± 12 years; 12 female; SBP 166 ± 15 mm Hg; BMI $25 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$; LVMI $42 \pm 5.5 \text{ g/m}^2$), and hypertensive subjects with LV hypertrophy ($n=22$; age 56 ± 10 years; 10 female; SBP 181 ± 19 mm Hg; BMI $26 \pm 2.3 \text{ kg/m}^2$; LVMI $69 \pm 16 \text{ g/m}^2$). Ejection fraction was comparable among the subgroups, but midwall fractional shortening was reduced in hypertensive subjects with LV hypertrophy ($\sim 26\%$). Isovolumic relaxation time was increased in subjects with LV hypertrophy, whereas mitral wave A velocity was increased in hypertensive subjects with and without LV hypertrophy. Tissue Doppler imaging mitral annulus systolic (S_M) and diastolic (E_M) velocities were reduced in subjects with and without LV hypertrophy compared with normotensive subjects. There was a positive correlation between S_M and E_M ($r=0.68$; $P<0.0001$) and negative correlations between these 2 variables and LVMI (S_M , $r=-0.41$; $P=0.002$; E_M , $r=-0.56$; $P<0.0001$). Thus, reductions in mitral annulus systolic and diastolic velocities parallel increases in LV mass in hypertensive subjects, beginning at LV mass within the clinically defined normal values. (*Hypertension*. 2006;47:1-7.)

Key Words: cardiac function ■ myocardium ■ echocardiography

Epidemiological studies have established a continuous relationship between the left ventricular (LV) mass and cardiovascular risk in the general and hypertensive population.^{1,2} The poorer prognosis of hypertensive subjects with major increases in LV mass has been, in part, attributed to myocardial dysfunction,^{3,4} but it remains unknown whether hypertensive subjects without clinically defined LV hypertrophy have subtle abnormalities of myocardial function. Echocardiographic indices derived from LV chamber dimensions and Doppler measurements of flow velocities have been used routinely for the assessment of systolic and diastolic function. However, such indices have been proved to be generally nonspecific and insensitive for the detection of minor abnormalities of cardiac relaxation and contraction.⁵⁻¹²

Tissue Doppler imaging (TDI) has been advocated as a reliable, rapid, and efficient method to assess myocardial function.¹³ TDI derived from early systolic and diastolic velocities of the mitral annulus longitudinal motion have been shown to correlate with contractile and relaxing activities of

LV subendocardial layers.¹⁴⁻¹⁷ Several studies have shown the usefulness of TDI mitral annulus motion velocities for the detection of LV subclinical myocardial dysfunction in patients with cardiomyopathy.¹⁸⁻²¹ In hypertensive patients with LV hypertrophy, TDI mitral annulus systolic and diastolic velocities have been shown to be reduced.²²⁻²⁴ However, a comprehensive TDI approach has not been reported in hypertensive subjects without or with minor increases in LV mass. The present study examines whether, by using TDI early systolic and diastolic velocities, one might identify changes in LV myocardial contraction and relaxation in subsets of hypertensive subjects with and without clear-cut, clinically defined LV hypertrophy and normal LV ejection fraction (EF).

Methods

Study Population

The study included 16 normotensive and 38 untreated hypertensive subjects selected from the primary care unit of School of Medicine,

Received December 12, 2005; first decision January 1, 2006; revision accepted February 22, 2006.

From the Department of Internal Medicine (M.C.C.B., J.G.F.G., J.d.O.F.), School of Medicine, Federal University of Triângulo Mineiro, Uberaba, Minas Gerais, Brazil; and Departments of Internal Medicine (K.G.F.) and Nursing (R.C.R.C.), School of Medicine, State University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil.

Correspondence to Kleber G. Franchini, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Cidade Universitária "Zeferrino Vaz," 13081-970 Campinas, São Paulo, Brazil. E-mail franchini@unicamp.br

© 2006 American Heart Association, Inc.

Hypertension is available at <http://www.hypertensionaha.org>

DOI: 10.1161/01.HYP.0000216123.57284.b0

Federal University of Triângulo Mineiro, based on body mass index (BMI) $<27 \text{ kg/m}^2$. The subjects underwent resting transthoracic, Doppler, and tissue Doppler echocardiography as part of the clinical evaluation. After the initial imaging acquisition, hypertensive patients with and without LV hypertrophy were given 50 mg PO of captopril and rested for 2 hours before being examined in a new echocardiographic imaging acquisition session. All 54 of the subjects were asymptomatic; had no clinical evidence of diabetes, coronary artery, renal or cerebrovascular disease; were without Q-wave myocardial infarction or bundle branch block on their EKG; and were in sinus rhythm. Each study participant gave written informed consent. The study was approved by the local scientific ethics committee.

Echocardiographic Examination

The echocardiographic examination was performed by a skilled physician with 2.5- to 3.5-MHz transducers. Readings were performed by a second physician who was blinded to clinical characteristics of participants. LV dimensions and mass were assessed from 2D guided M-mode tracings according to American Society of Echocardiography recommendations.²⁵ M-mode measurements were averaged from 5 cycles. LV end-systolic, end-diastolic, and stroke volumes were calculated with the use of Teichholz's method.²⁶ LV hypertrophy was defined with the use of cutoff points LV mass/height^{2.7} >51 for men and women.²⁷ Relative wall thickness was calculated as twice the posterior wall in diastole divided by internal diastolic diameter and was used to estimate the LV geometry. Midwall fractional shortening (MWS) was assessed as described previously.⁹

Mitral inflow velocity was examined with pulsed Doppler from the 4-chamber apical view according to a method described previously.²⁸ The following indices describing the mitral inflow velocity curve were evaluated: peak early inflow velocity (E), peak atrial inflow velocity (A), and peak early/atrial velocity ratio (E/A). Deceleration time of early diastolic flow was measured from the peak E wave to the intercept of its descending limb with the velocity baseline. The isovolumic relaxation time (IVRT) was measured from the continuous wave Doppler at the level of LV outflow tract as the time from aortic valve closure to the onset of mitral inflow. Pulmonary vein flow velocities were obtained by placing the sample volume into the orifice of right upper pulmonary vein during the transthoracic examination. Velocities of systolic (S) and diastolic (D) pulmonary venous flow were measured and used to calculate the S/D ratio. The velocity and duration of pulmonary venous flow reversal during atrial contraction were also determined. Measurements were made in 3 cardiac cycles and averaged.

TDI was obtained by using the apical window at apical 4-chamber, apical 2-chamber, and long apical views for evaluating the septal, lateral, inferior, anterior, and posterior walls according to the previously described^{15,29} standard pulse-wave tissue Doppler technique. The sample volume was placed at the basal portion of the referred walls. The lowest possible wall filter settings and the minimum optimal gain were used as recommended by the manufacturer. Peak spectral longitudinal contraction (S_M), initial (E_M), and final (A_M) diastolic velocities for 3 consecutive beats were analyzed, and E_M/A_M ratio was calculated.

The reproducibility of both acquiring and measuring S_M and E_M were determined in recordings obtained from 10 subjects (6 normotensive and 4 hypertensive). Samples (5 per patient) were repeatedly analyzed to assess the variability of S_M and E_M measurements. The results found by the same observer on different occasions (intraobserver variability) or by an independent observer (interobserver variability) were compared by using Bland-Altman analysis. Intraobserver S_M and E_M variability were $<7\%$, whereas interobserver variabilities of these variables were $<11\%$.

Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as mean $\pm$ SD. One-way ANOVA followed by the Bonferroni post hoc test was used to compare the clinical and echocardiographic data among the groups of subjects. Paired t test was used in the comparisons of blood

pressure, heart rate, and echocardiographic variable intragroup changes. Univariate relations between variables were assessed by Pearson correlation coefficients. Hemodynamic and LV geometric and functional variables as determined by echocardiography that were significantly related to S_M and E_M in univariate analyses and did not exhibit excessive collinearity with each other were considered as potential independent variables in multiple linear regression analyses. Statistical significance was set at a 2-tailed value of $P \leq 0.05$.

Results

Clinical and Echocardiographic Structural Characteristics

The clinical characteristics of the study subgroups are shown in Table 1. Subgroups consisted of normotensive subjects ($n=16$) and nonobese hypertensive subjects with ($n=22$) and without LV hypertrophy ($n=16$). Mean age, BMI, and gender distribution did not differ among the subgroups. Systolic blood pressure was significantly higher in the subjects with than in those without LV hypertrophy (9%), whereas heart rate did not differ among the subgroups of the present study (Table 2). The average LVMI (31%) and posterior wall thickness (22%), although within the range of clinically normal values, were significantly greater in the hypertensive subjects without LV hypertrophy than in normotensive subjects. Notably, of the 16 subjects enrolled in a subgroup of hypertensive subjects without LV hypertrophy, 4 were classified as having LV concentric remodeling, and 12 had normal LV geometry. In addition, the average relative wall thickness of hypertensive subjects with LV hypertrophy was higher than the cutoff value of 0.45. In this subgroup, 11 of 22 subjects had a concentric type of LV hypertrophy. In univariate analysis, LVMI and LV wall thickness were positively related to higher systolic ($r=0.66$ and $r=0.55$; $P<0.0001$) and diastolic ($r=0.63$ and $r=0.56$; $P<0.0001$) blood pressure. The average systolic and diastolic LV diameters of hypertensive subjects were within the clinically defined normal range but trended toward an increase in

TABLE 1. Characteristics of the Study Group

Characteristic	NT	LVH ⁻	LVH ⁺
N	16	16	22
Age, y	51 $\pm$ 9	54 $\pm$ 12	56 $\pm$ 10
Gender, F	11	12	10
BMI, kg/m ²	24 $\pm$ 2.7	25 $\pm$ 2.7	26 $\pm$ 2.3
LV mass, g	122 $\pm$ 25	158 $\pm$ 30	242 $\pm$ 72*†
LVMI, g/m ^{2.7}	32 $\pm$ 5.5	42 $\pm$ 5.5*	69 $\pm$ 16*†
PWTh, mm	7.8 $\pm$ 0.8	9.5 $\pm$ 1.2*	11.8 $\pm$ 2.3*†
RWT	0.34 $\pm$ 0.04	0.42 $\pm$ 0.08	0.49 $\pm$ 0.14*
LVDD, mm	46 $\pm$ 4.3	46 $\pm$ 3.5	49 $\pm$ 6.4
LVSD, mm	29 $\pm$ 3.5	28 $\pm$ 3.5	32 $\pm$ 7.3
LAD, mm	31 $\pm$ 3.6	33 $\pm$ 5.6	35 $\pm$ 3.1*

NT indicates normotensive subjects; LVH⁻, hypertensive subjects without LV hypertrophy; LVH⁺, hypertensive subjects with LV hypertrophy; PWTh, LV posterior wall thickness; RWT, relative wall thickness; LVDD, LV end diastolic diameter; LVSD, LV end systolic diameter; LAD, left atrium diameter. Values are mean $\pm$ SD.

* $P<0.05$ vs NT subjects.

† $P<0.05$ vs LVH⁻.

TABLE 2. Blood Pressure, Heart Rate, and LV Function

Variable	NT Baseline	LVH ⁻		LVH ⁺	
		Baseline	Captopril	Baseline	Captopril
SBP, mm Hg	109±11	166±15*	140±12*‡	181±18*†	148±18*‡
DBP, mm Hg	71±5	102±11*	88±8*‡	112±15*†	95±12*‡
HR, bpm	58±6.6	63±9.1	67±10.4	63±7.6	66±6.9
Conventional echocardiography indices					
EF, %	68±5.2	68±6.5	74±6.9‡	64±10.1	68±9.2‡
MWS, %	19±1.9	16.7±2.6	18.1±2.5‡	14.1±3*	14.7±3*‡
Peak E, cm/s	69±13	69±14	67±13	63±12	59±11
Peak A, cm/s	46±9	70±18*	67±23*	66±22*	58±23*
Ratio E/A	1.5±0.4	1.1±1.6*	1.2±1.2*	1.1±0.5*	1.3±0.5*
IVRT, ms	89±12	111±18	113±19*	129±36*	132±34*
TDI indices					
S _M , cm/s	8.1±1.2	6.5±1.5*	7.1±1.4	6.4±1*	6.7±1.2*
E _M , cm/s	11.9±2	8.5±2.5*	9±2.9	7.1±2.5*	7.3±2.4
A _M , cm/s	8.3±1.2	9.7±1.9	9.5±2.3	8.7±1.4	8.6±1.9

SBP indicates systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; FS, fractional shortening; CWS, circumferential end-systolic wall stress.

* $P<0.05$ vs normotensive subjects.

† $P<0.05$ vs LVH⁻.

‡ $P<0.05$ vs baseline.

hypertensive subjects with LV hypertrophy in comparison with the values of normotensive subjects. The diameter of the left atrium was significantly higher in hypertensive subjects with LV hypertrophy, although still within the clinically defined normal range.

Systolic Parameters

Echocardiographic parameters of LV systolic function at baseline and after blood pressure fall by captopril are shown in Table 2. LV EF was within the normal range and with comparable values among the subgroups of this study. The averaged MWS was reduced in the subjects with LV hypertrophy, as compared with values of normotensive or hypertensive subjects without LV hypertrophy. In analyses that included all of the subjects enrolled in this study, MWS correlated negatively with LVMI ($r=0.75$; $P<0.0001$), LV posterior wall thickness ($r=-0.84$; $P<0.0001$), and systolic blood pressure ($r=-0.51$; $P<0.0001$).

We next quantified LV systolic function by determining TDI mitral annular peak systolic velocity (S_M) at 5 different regions of the left ventricle. Figure 1A shows the regional peak systolic wall motion velocities in the 3 subgroups of the present study. In hypertensive subjects without LV hypertrophy the S_M was found to be depressed in anterior and posterior walls, whereas in subjects with LV hypertrophy, a significant depression was found in anterior, lateral, and posterior LV walls. Figure 1B shows the distribution of the average S_M in the 3 subgroups of the present study. A significant negative correlation ($r=-0.41$; $P=0.002$) was found between the averaged S_M and LVMI (Figure 1C), but no correlation was found between S_M and LV geometry. In univariate analysis, S_M was negatively related to systolic

blood pressure ($r=-0.60$; $P<0.0001$) and LVMI ($r=-0.43$; $P=0.001$). In the multivariate analysis, only systolic blood pressure was independently predictive of lower S_M . LVMI approached but did not attain statistical significance.

We next assessed LV systolic function and S_M of hypertensive subjects 2 hours after blood pressure fall by captopril (Table 2). Reductions of systolic and diastolic blood pressure were similar in hypertensive subjects without (systolic blood pressure, 27 ± 3.9 ; diastolic blood pressure, 18 ± 3.8 mm Hg) and with (systolic blood pressure, 31 ± 3.5 ; diastolic blood pressure, 16 ± 2.4 mm Hg) LV hypertrophy. These reductions of blood pressure were accompanied by increases in EF and MWS. However, no significant change was observed in the values of S_M after the reductions of blood pressure in hypertensive subjects.

Diastolic Parameters

LV diastolic function was evaluated with transmitral and pulmonary vein Doppler echocardiography. As shown in Table 2, no difference was found in the peak E velocity among the subgroups of the present study. The peak A velocity was significantly higher in the 2 subgroups of hypertensive as compared with normotensive subjects, but the E/A ratio was significantly lower in both subgroups of hypertensive as compared with normotensive subjects. IVRT was significantly longer in hypertensive subjects compared with subjects without LV hypertrophy or normotensive subjects. In univariate analysis, peak A velocity correlated positively with higher systolic blood pressure ($r=0.50$; $P<0.0001$), and IVRT was positively related to LVMI ($r=0.48$; $P=0.0002$) and systolic blood pressure ($r=0.38$; $P=0.004$). Indices derived from Doppler echocardiography

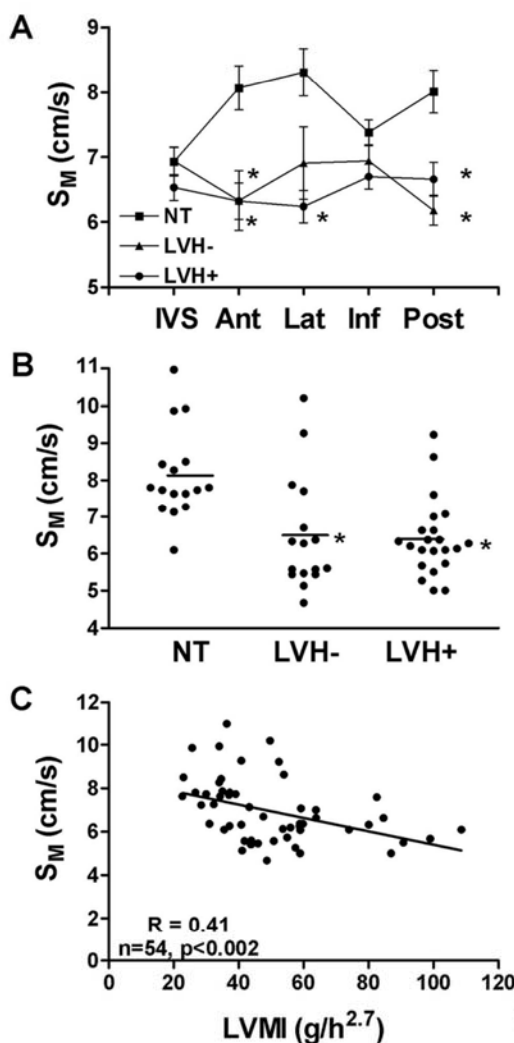


Figure 1. Systolic function. (A) Comparison of averaged segmental values of S_M in the subgroups of subjects of the present study. (B) Distribution of averaged S_M values in the subgroups of subjects enrolled in the present study. (C) Scatterplot and correlation of S_M with LVMI. LVH indicates left ventricular hypertrophy defined as left ventricular mass ≥ 51 g/h^{2.7} (h=height). * $P < 0.05$ vs values of NT subjects.

of pulmonary venous flow did not differ among the subgroups of the present study.

The averaged E_M velocity (Figure 2A) was reduced at all 5 of the assessed LV regions of hypertensive subjects with or without LV hypertrophy as compared with normotensive subjects. Figure 2B shows the distribution and mean values of averaged E_M of the 3 subgroups. Significant negative correlation was found among the averaged E_M velocity, systolic blood pressure ($r = -0.72$; $P < 0.0001$), and LVMI ($r = -0.56$; $P < 0.0001$; Figure 2C). In multivariate analysis, systolic

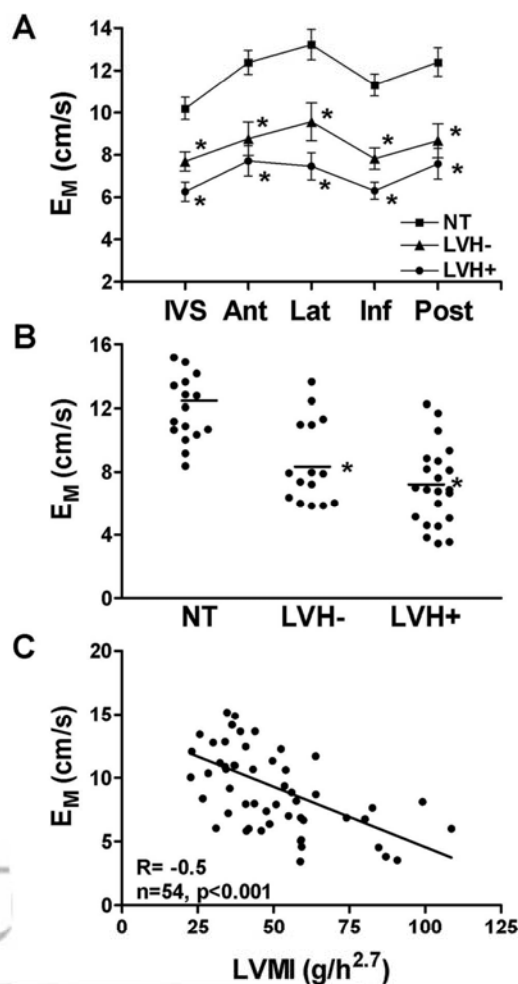


Figure 2. Diastolic function. (A) Comparison of averaged segmental values of E_M in the subgroups of subjects of the present study. (B) Distribution of averaged E_M values in the subgroups of the present study. (C) Scatterplot and correlation of E_M with LVMI. * $P < 0.05$ vs values of NT subjects.

blood pressure was the strongest determinant for the E_M followed by LVMI. Univariate analysis of E_M with Doppler echocardiographic data indicated that E_M was correlated with peak A ($r = -0.63$; $P < 0.0001$) and IVRT ($r = 0.62$; $P < 0.0001$). No correlation was found between E_M and peak E index.

The average values of A_M were comparable in the subgroups of the present study (Table 2). Reductions of blood pressure by captopril did not change conventional or TDI-derived indices of LV diastolic function.

Next, the relationship between the early peak of systolic and diastolic mitral annulus motion was tested by regression analysis. A significant positive correlation ($r = 0.68$, $P < 0.0001$) was found between S_M and E_M (Figure 3).

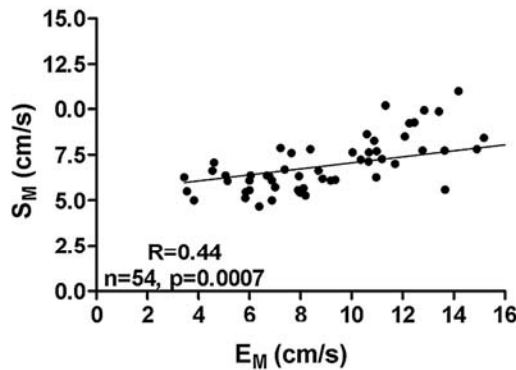


Figure 3. Scatterplot and linear correlation between S_M and E_M .

Discussion

The data obtained in the present study indicated that systolic and early diastolic longitudinal mitral annulus velocities are reduced in untreated nonobese hypertensive subjects with and without clinically defined LV hypertrophy compared with age- and BMI-matched normotensive subjects. Reductions of TDI longitudinal early systolic and diastolic velocities of mitral annulus parallel the increases in LV mass, beginning at LV mass levels within the normal range, as defined by current echocardiographic criteria. Overall, these data indicate that both the contractile and relaxing myocardial function may already be depressed in hypertensive subjects with mild or no increases in LV mass, supporting the potential value of using TDI velocities in the evaluation of cardiac function in hypertensive subjects.

Several lines of evidence indicate an association between LV hypertrophy and systolic dysfunction. Although such association is well defined in patients with major increases in LV mass, data provided by studies^{8,9,12} that assessed LV systolic function by MWS have indicated that LV systolic dysfunction may occur in hypertensive patients with mild LV hypertrophy. Our present study extends these data to show subtle reduction in LV systolic function, as assessed by TDI of mitral annulus systolic motion, in hypertensive patients without clinically defined LV hypertrophy. Distinct from MWS, S_M was significantly reduced in the hypertensive subjects without LV hypertrophy. In addition, MWS and EF, but not S_M , were significantly increased after blood pressure reduction with captopril, suggesting that S_M might be less dependent on LV loading conditions than the LV geometry-based indices of systolic function.

In addition, myocardial relaxation, as detected by TDI of mitral annulus diastolic motion, was depressed in all segments of the left ventricle in hypertensive patients with or without LV hypertrophy. These results confirm previous demonstrations of abnormalities in regional and global diastolic indices in hypertensive patients with or without LV hypertrophy.^{22–24,30} The reductions in E_M were accompanied by an enlargement of the left atrium diameter in the hypertensive subjects with LV hypertrophy and a trend toward an enlargement in those without LV hypertrophy. This agrees

with previous data³¹ indicating the left atrial enlargement as an early sign of reduced diastolic LV function. In contrast with the reductions of myocardial systolic function, which were restricted to the anterior and posterior walls in hypertensive subjects without LV hypertrophy, reductions of E_M were uniformly distributed along the LV wall. This might indicate that the impairment of myocardial diastolic function in hypertensive patients is either more intense or appears earlier than the impairment of myocardial systolic function. However, our data showing the significant reductions of S_M and E_M in hypertensive patients with or without LV hypertrophy, as well as the correlation between these 2 parameters, suggest that depression of myocardial relaxation is paralleled by depression in contractile activity, beginning at levels of LV mass below the cutoff values. Accordingly, it has been shown previously³² that LV contractile activity, as assessed by TDI, correlates with relaxation, reflecting the fact that early myocardial LV relaxation is closely coupled to the previous systolic phase of the cardiac cycle.

The findings of the present study bring into discussion the issue of systolic and diastolic myocardial dysfunction in hypertensive patients with mild or without LV hypertrophy. The abnormalities of TDI mitral annulus motion were correlated with LVMI. Notably, hypertensive subjects without clinically defined LV hypertrophy had higher LVMI than the normotensive subjects, implying that even mild subclinical increases in LV mass might be associated with reductions in the velocities of mitral annulus motion. Factors such as fibrosis and reductions in subendocardial flow, as well as pressure overload might be involved in the reductions of TDI mitral annulus motion of the hypertensive subjects. The available data indicate that fibrosis and limitations in subendocardial flow reserve^{33–35} start early in the evolution of hypertensive heart disease and could possibly reduce the systolic and diastolic mitral annulus motion. In addition, our findings that S_M and E_M were correlated with blood pressure in either univariate or multivariate analysis suggest that the reduced TDI indices seen in hypertensive subjects might be related to pressure overload. Alternatively, one might argue that the lack of change of S_M and E_M after blood pressure reduction by captopril would indicate that TDI indices are independent of LV loading conditions. However, the fact that treatment with captopril did not bring blood pressure to the levels of normotensive subjects makes it possible that the lack of change in S_M or E_M was caused by the residual increases in LV load. Thus, further studies are necessary to clarify whether high blood pressure levels, per se, contribute to the reductions of contractile and relaxing activities in hypertensive subjects with minor changes in LV mass. In this context, it is important to note that it remains controversial whether TDI indices are dependent or not on load conditions.^{36,37}

A recent study²⁴ has shown the value of TDI-derived mitral annulus systolic and diastolic velocities to the prognosis of unselected groups of hypertensive subjects. Moreover, reductions in LV mass after treatment with losartan have been shown to be followed by significant increases of S_M and E_M .³⁸ It would be interesting to investigate whether long-term antihypertensive treatment is accompanied by normalization

of S_M or E_M , as well as whether this would improve the prognosis of hypertensive subjects with LV mass values lower than the traditional upper normal limits.

Perspectives

The present study provides evidence that there are close correlations between LVMI and longitudinal mitral annulus systolic and diastolic velocities, reflecting unsuspected reductions of contractile and relaxing activities in hypertensive adults with mild or no increases in LV mass. The use of TDI mitral annulus velocities may aid in the identification of hypertensive patients at high risk of future congestive heart failure. We speculate that reductions in TDI indices should be investigated as additional risk markers in hypertensive subjects without major cardiac structural abnormality.

Acknowledgments

This study was sponsored by grants from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Proc. 00/05137-4, 01/11698-1, 00) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Proc. 521098/97-1).

References

- Vasan RS, Larson MG, Levy D, Evans JC, Benjamin E. Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits: the Framingham Heart Study: formulation of a height- and sex-specific classification and its prospective validation. *Circulation*. 1997; 96:1863-1873.
- Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Coscio C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension*. 2000;35:580-586.
- Devereux RB, Roman MJ. Hypertensive cardiac hypertrophy: pathophysiologic and clinical characteristics. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 2nd Edition. New York, NY: Raven Press; 1995:409-424.
- Frolich ED. State of the Art lecture. Risk mechanisms in hypertensive heart disease. *Hypertension*. 1999;34:782-789.
- Wachtell K, Smith G, Gerdts E, Dahlöf B, Nieminen MS, Papademetriou V, Bella JN, Ibsen H, Røkkedal J, Devereux RB. Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Am J Cardiol*. 2000;85:466-472.
- Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratoliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ. Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. *Circulation*. 1989;79:1226-1236.
- Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10:800-808.
- Shimizu G, Hirota Y, Kita Y, Kawamura K, Saito T, Gaasch WH. Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension: myocardial function is depressed in pressure-overload hypertrophy. *Circulation*. 1991;83:1676-1684.
- de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Alderman MH, Laragh JH. Assessment of left ventricular function by the mid-wall fractional shortening-end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1444-1451.
- Palmieri V, de Simone G, Roman MJ, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Ambulatory blood pressure and metabolic abnormalities in hypertensive subjects with inappropriately high left ventricular mass. *Hypertension*. 1999;34:1032-1040.
- Wachtell K, Røkkedal J, Bella JN, Aalto T, Dahlöf B, Smith G, Roman MJ, Ibsen H, Aurigemma GP, Devereux RB. Effect of electrocardiographic left ventricular hypertrophy on left ventricular systolic function in systemic hypertension (the LIFE study). *Am J Cardiol*. 2001;87:54-60.
- de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics: an independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation*. 1996;93: 259-265.
- Isaaz K. Tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular systolic and diastolic functions. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17:431-442.
- Rodriguez I, Garcia M, Ares M, Griffin BP, Nakatani S, Thomas J. Assessment of mitral annular dynamics during diastole by Doppler tissue imaging: comparison with mitral doppler inflow in subjects without heart disease and in patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 1996;131:982-987.
- Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:474-480.
- Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorosan J 3rd. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1996;77:979-984.
- Oki T, Tabata T, Mishiroy Y, Yamada H, Abe M, Onose Y, Wakatsuki T, Iuchi A, Ito S. Pulsed tissue Doppler imaging of left ventricular systolic and diastolic wall motion velocities to evaluate differences between long and short axes in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12: 308-313.
- Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation*. 2001;104:128-130.
- Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of fabry cardiomyopathy by tissue doppler imaging. *Circulation*. 2003;107:1978-1984.
- Vogel M, Anderson LJ, Holden S, Deanfield JE, Pennell DJ, Walker JM. Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2003;24:113-119.
- Nagueh SF, McFall J, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation*. 2003;108:395-398.
- Vinereanu D, Florescu N, Southorpe N, Tweddell AC, Stephens MR, Fraser AG. Differentiation between pathological and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue doppler assessment of long axis function in patients with hypertrophy and in athletes. *Am J Cardiol*. 2001;88:53-58.
- Poulsen SH, Andersen NH, Heikendorff L, Mogensen CE. Relation between plasma amino-terminal propeptide of procollagen type III and left ventricular longitudinal strain in essential hypertension. *Heart*. 2005; 91:624-629.
- Wang M, Yip GWK, Wang AYM, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, Yu C-M, Sanderson JE. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2005;23:183-191.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, Silverman NH, Tajik AJ. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms: recommendations for quantitation of the left ventricle by 2-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358-367.
- Teichholz LE, Kreulen T, Herman MY, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determination: echocardiographic-angiographic correlation in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol*. 1976; 37:7-11.
- Lauer MS, Anderson KM, Larson MG, Levy D. A new method for indexing left ventricular mass for differences in body size. *Am J Cardiol*. 1994;74:487-491.
- Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, Koilpillai C, Lepage S, Martin RP, Mercier LA, O'Kelly B, Prieur T, Sanfilippo A, Sasson Z, Alvarez N, Pruitt R, Thompson C, Tomlinson C. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9:736-760.
- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1527-1533.
- Gaasch WH, Le Winter MM. Physiology of left ventricular relaxation and filling. In: Gaasch WH, ed. *Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure*. Malvern, AK: Lea & Febiger; 1994:3-125.

31. Gerds E, Oikarinen L, Palmieri V, Otterstad JE, Waachtell K, Boman K, Dahlöf B, Devereux RB. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Hypertension*. 2002;39:739–743.
32. Yip GW, Zhang Y, Tan PY, Wang M, Ho PY, Brodin LA, Sanderson JE. Left ventricular long-axis changes in early diastole and systole: impact of systolic function on diastole. *Clin Sci*. 2002;102:515–522.
33. Huysman JA, Vliegen HW, Van Der Laarse A, Eulderink F. Changes in nonmyocyte tissue composition associated with pressure overload of hypertrophic human hearts. *Pathol Res Pract*. 1989;184:577–581.
34. Querejeta R, Varo N, López B, Larman M, Artinano E, Etayo JC, Martínez Ubago JL, Gutiérrez-Stampa M, Emparanza JJ, Gil MJ, Monreal I, Mindan JP, Díez J. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;101:1729–1735.
35. Schäfer S, Kelm M, Mingers S, Strauer BE. Left ventricular remodeling impairs coronary flow reserve in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2002;20:1431–1437.
36. Shan K, Biok RJ, Poindexter BJ, Shimoni S, Letsou GV, Reardon MJ, Howell JF, Zoghbi WA, Nagush SF. Relation of tissue Doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and β -adrenergic receptor density in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:891–896.
37. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, Iuchi A, Fukuda N, Ito S. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol*. 1997;79:921–928.
38. Tanaka H, Oki T, Tabata T, Yamada H, Harada K, Kimura E, Oishi Y, Ishimoto T, Ito S. Losartan improves regional left ventricular systolic and diastolic function in patients with hypertension: accurate evaluation using a newly developed color-coded tissue doppler imaging technique. *J Card Fail*. 2004;10:412–420.



Hypertension

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION