

# PRECOCIDADE DA DISFUNÇÃO DIASTÓLICA NA CARDIOPATIA HIPERTENSIVA

J. BRAZ NOGUEIRA

Serviço de Medicina I. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

## RESUMO

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um factor de risco cardiovascular perfeitamente definido, sendo a sua detecção por ecocardiografia frequente na hipertensão arterial (HTA). Enquanto a função ventricular sistólica em repouso está habitualmente conservada, a função diastólica apresenta-se precocemente alterada na HTA, o que tem sido evidenciado em especial por Eco-Doppler, existindo por vezes sem que exista HVE, e podendo estar relacionada com as alterações quantitativas e qualitativas das proteínas contracteis e do tecido intersticial e com a diminuição da reserva coronária. Estudos recentes vieram confirmar a precocidade da disfunção diastólica, tanto no animal de laboratório como no homem, tendo sido demonstrado neste, inclusivamente, diferenças significativas entre normotensos com e sem história familiar de HTA. A importância da disfunção diastólica na HTA está relacionada não só com a sua provável interferência na génese da insuficiência cardíaca mas também com o seu possível papel na modulação dos reflexos cardiopulmonares e na regulação hemodinâmica da HTA. No presente momento não se sabe se a sua presença será um marcador de risco tal como foi demonstrado para a hipertrofia ventricular.

## SUMMARY

### Precocity of diastolic dysfunction in hypertensive cardiopathy

Left ventricular hypertrophy (LVH) is a well defined cardiovascular risk factor and is frequently detected by echocardiography in hypertensive patients. Systolic cardiac function at rest is usually preserved in hypertension, however, diastolic function may be frequently altered. Evidence for these changes has been demonstrated by Echo-Doppler even without concomitant existence of LVH. Quantitative and qualitative changes in contractile proteins and interstitial tissue as well as reduction of coronary reserve may be related to the mentioned dysfunction. Recent studies have confirmed the precocity of diastolic dysfunction both in laboratory animals as well as man. Further significant differences have been shown between normotensives with and without a family history of systemic hypertension. The relative importance of diastolic dysfunction is also related to its possible role in the genesis of cardiac failure and its probable role in the modulation of cardiopulmonary reflexes in addition to the hemodynamics of arterial hypertension. It is not yet known if the presence of diastolic dysfunction is a mechanism or a risk marker like LVH.

## INTRODUÇÃO

Na hipertensão arterial (HTA) está perfeitamente demonstrada a importância da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) como factor de risco cardiovascular, quer o seu diagnóstico se faça por electrocardiografia<sup>1</sup> quer por avaliação ecocardiográfica<sup>2</sup>.

A HVE é um frequente precursor de insuficiência cardíaca congestiva. No estudo de Framingham 75% dos doentes que desenvolviam falência cardíaca eram hipertensos e esta era seis vezes mais frequente nos hipertensos que nos normotensos<sup>3</sup>.

Além disso verificou-se neste estudo que a HVE electrocardiográfica constituía um factor de risco cardiovascular superior a enfarte do miocárdio prévio<sup>1</sup>. Outros autores demonstraram ser a HVE ecocardiográfica um factor de risco superior à pressão arterial e à idade<sup>4</sup>.

Também a incidência de arritmias, especialmente ventriculares está aumentada na HTA com HVE o que poderá estar relacionado com o aumento de morte súbita nos hipertensos<sup>5</sup>.

Sendo uma importante causa predisponente de insuficiência cardíaca e estando também relacionada patofisiologicamente com a cardiopatia isquémica constituiu a cardiopatia hipertensiva uma importante encruzilhada para o estudo de várias patologias cardíacas.

Relativamente à função sistólica na cardiopatia hipertensiva quer os trabalhos no animal de laboratório<sup>6,7</sup> que no homem<sup>8,9</sup> têm apresentado resultados contraditórios sendo, contudo, sempre referida a importância dum *stress* parietal normal, por hipertrofia adequada, na manutenção de um desempenho cardíaco normal. Generalizando podemos dizer que nos hipertensos com ou sem HVE os índices de função sistólica em repouso estão, habitualmente, dentro dos limites normais.

Nos últimos anos, tem-se dado importância crescente ao estudo da função diastólica do ventrículo esquerdo, especialmente com a introdução de técnicas não invasivas para a sua determinação, existindo investigação em curso que tenta clarificar o significado clínico da disfunção diastólica na cardiopatia hipertensiva<sup>10,12</sup>. Esta importância relaciona-se, por exemplo, com o facto de cerca de 30% das insuficiências cardíacas terem índices de função sistólica normais sendo os sintomas e sinais causados pela alteração funcional diastólica<sup>12</sup>.

Está descrita também a chamada *miocardiopatia hipertrófica hipertensiva*<sup>13</sup>, em que existem índices de função sistólica supranormais e disfunção diastólica grave que seria a responsável pela insuficiência cardíaca esquerda que estes doentes apresentavam. Nestes casos existe acentuada hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo. Contudo, habitualmente a disfunção diastólica é a primeira alteração da

cardiopatia hipertensiva não existindo sequer, muitas vezes, hipertrofia ventricular esquerda.

É oportuno recordar que o chamado componente activo da diástole — o relaxamento — influencia especialmente o enchimento rápido ventricular e que o chamado componente passivo — *compliance* ventricular — influencia principalmente a fase final do enchimento rápido, o enchimento lento ou diastase e a fase de contracção auricular<sup>14-16</sup>.

O relaxamento depende, fundamentalmente, das condições de carga, da inactivação progressiva e da heterogeneidade temporal e regional da carga e da inactivação<sup>17</sup>. A *compliance* ventricular está relacionada com factores intrínsecos como a geometria ventricular, a pré-carga, a espessura das paredes e a rigidez miocárdica (dependendo esta, em especial do grau de fibrose intersticial) havendo também factores extrínsecos que a influenciam (pericárdio, pressão ventricular direita, pressão intratorácica e perfusão coronária<sup>15,16</sup>). A existência de alterações em diversas destas variáveis poderá acentuar as modificações de um determinado índice ou, pelo contrário, a sua conjugação contribuir para uma pseudo-normalização funcional<sup>11,14-16</sup>.

Para a compreensão da fisiopatologia da hipertrofia ventricular esquerda e das alterações funcionais muito têm contribuído os importantes progressos da genética e da biologia molecular com especial destaque para as técnicas de recombinação e transfecção genética e para os animais transgénicos<sup>18,19</sup>.

Recordamos que o miocárdio é composto por 3 compartimentos: o muscular, o intersticial e o vascular. Qualquer deles apresenta alterações na cardiopatia hipertensiva podendo haver, como é evidente, uma dissociação, não só temporal mas também de grau, entre cada uma dessas alterações.

Assim, por exemplo, existem precocemente alterações nas proteínas contrácteis, não só quantitativas como qualitativas<sup>18,20,21</sup>. No animal de laboratório (rato) verificou-se que após indução de hipertensão arterial, havia uma reindução dos genes fetais que codificavam as isomiosinas V<sub>3</sub> (cadeias pesadas ββ, com velocidade de contracção diminuída e actividade ATPásica reduzida) que passavam a predominar sobre as isomiosinas V<sub>1</sub> (cadeias pesadas αα, com maior velocidade de contracção e actividade ATPásica aumentada). Este padrão das isomiosinas, que é o inverso do existente no rato adulto normotenso, era já evidente cerca de 48 h após a sobrecarga hemodinâmica<sup>18,20,21</sup>.

No homem existe, no ventrículo, um predomínio da isomiosina V<sub>3</sub> não sendo, pois, aparentes as modificações atrás citadas. Contudo, a nível auricular já se podem constatar aquelas modificações<sup>20</sup>.

Há ainda outras alterações com a sobrecarga de pressão, como o aumento de expressão genética cardíaca de actina α esquelética, que é a isoactina que predomina na vida fetal e período neo-natal, bem como a reindução genética da tropomiosina fetal<sup>20,22</sup>.

Verificaram-se ainda alterações nos proto-oncogenes, que 2-3 horas após indução de HTA, e transitoriamente, tinham uma maior expressão cardíaca (proto-oncogene *c-fos* e *c-myc*), precedendo e condicionando as alterações já citadas das isomiosinas<sup>21-23</sup>. Do mesmo modo há uma expressão aumentada dos genes das proteínas de *stress* (proteínas choque térmico HSP 68 e 70) após a sobrecarga hemodinâmica<sup>22,24</sup>. Estas proteínas teriam como função proteger as células miocárdicas da agressão a que estavam a ser submetidas reprogramando e reactivando determinadas funções celulares interrompidas pelo *stress*<sup>21</sup>. Na HTA haverá, assim, uma indução aumentada de certas genes que codificavam proteínas com actividade reguladora (proto-oncogenes) ou protectora (proteínas de *stress*) dos miócitos.

Na cardiopatia hipertensiva existe, ainda, um aumento da concentração de colagénio no tecido intersticial do miocárdio, relacionado com a acção de vários factores de crescimento (alguns dos quais são proto-oncogenes) sobre fibroblastos quiescentes<sup>25</sup>. Aqueles factores só activarão o crescimento dos fibroblastos após estes sofrerem a acção dos chamados factores de competência (angiotensina II, factor de crescimento plaquetário) derivados, por exemplo, do endotélio vascular<sup>25</sup>, e são estes fibroblastos que sintetizam as fibras de colagénio tipo I e tipo III, sendo o colagénio tipo IV sintetizado pelos fibroblastos e pelos miócitos<sup>25,26</sup>.

Há, pois, alterações não só quantitativas mas igualmente qualitativas do tecido conectivo miocárdico, alterações estas codificadas geneticamente<sup>26</sup>, existindo também uma comunicação entre o interstício e o núcleo dos miócitos através de um sistema complexo de microtúbulos chamado citoesqueleto<sup>21</sup>. Pode, assim, a simples deformação miocárdica ser transmitida directamente ao núcleo e condicionar as alterações genéticas referidas<sup>21</sup>.

Também determinada geneticamente é a Ca<sup>++</sup> ATPase do retículo sarcoplásmico que na HTA e HVE está diminuída e será a responsável pela redução da captação do cálcio citosólico pelo retículo sarcoplásmico tendo influência importante nas alterações funcionais diastólicas existentes<sup>12,27</sup>.

Na cardiopatia hipertensiva existe ainda uma diminuição da reserva coronária que está relacionada com vários factores<sup>28</sup>: agravamento da aterosclerose coronária provocado pela hipertensão; inadaptação do crescimento vascular coronário à hipertrofia miocárdica; aumento da espessura das paredes dos vasos de resistência e diminuição do seu lume; diminuição da densidade capilar de 20-30% especialmente na região subendocárdica; aumento do tónus e reactividade vasomotora coronária; aumento da força compressiva sistólica no ventrículo esquerdo hipertrofiado; aumento do componente extravascular da resistência coronária durante a diástole; perturbação no fornecimento de O<sub>2</sub> devido ao aumento da distância de difusão capilar: fibra.

Qualquer das alterações atrás descritas nos 3 compartimentos miocárdicos pode ser responsabilizada pela disfunção diastólica existente na cardiopatia hipertensiva.

Assim, Shapiro e McKenna<sup>29</sup> e Smith et al.<sup>30</sup> mostraram em estudo ecocardiográfico que havia uma correlação positiva entre a hipertrofia ventricular esquerda e a duração do relaxamento isovolumétrico.

Por seu lado, Fouad et al.<sup>31</sup> verificaram em hipertensos não medicados uma correlação negativa entre massa ventricular esquerda e enchimento rápido ventricular. Contudo, vários trabalhos têm demonstrado não haver alterações da função diastólica em casos de hipertrofia ventricular fisiológica, o que sugere não ser só a espessura das paredes ou a massa ventricular a influenciar a função diastólica.

Do mesmo modo, vários autores confirmaram a existência de alterações do enchimento ventricular e do relaxamento mesmo quando não coexistia hipertrofia ventricular esquerda nem alterações da função sistólica<sup>32,33</sup>.

Fouad et al.<sup>31</sup> constataram, por sua vez, que existia uma correlação negativa entre o enchimento rápido ventricular e o *stress* telessistólico, tendo determinado que a variável com maior influência nesta correlação seria o diâmetro telessistólico, enquanto que a espessura da parede tinha pouco significado, o que apontava para a importância do desempenho sistólico e da extensão do encurtamento no enchimento ventricular. Mais recentemente outros autores também demonstraram a influência da função sistólica no tipo de alterações do enchimento ventricular<sup>34</sup>.

Pode ser, pois, extremamente difícil dizer se uma alteração da função diastólica é primária ou secundária à alteração do inotropismo, dada a influência que este tem no relaxamento e enchimento ventricular, tendo Fouad sugerido a utilização

do quociente entre a taxa de enchimento e a taxa de ejeção do ventrículo esquerdo para a sua diferenciação<sup>31</sup>.

Contudo, como já referimos, na HTA a alteração funcional diastólica é, em geral, muito precoce, existindo habitualmente sem que exista qualquer alteração funcional sistólica e mesmo antes de se desenvolver hipertrofia ventricular esquerda. Aliás, já antes da era ecocardiográfica, através dos estudos poligráficos<sup>35</sup>, se tinha verificado alteração muito precoce e progressiva do período de relaxamento isovolumétrico, mesmo com alterações mínimas nos outros órgãos alvo e sem qualquer repercussão electrocardiográfica.

Com o aumento do Eco-Doppler ainda foi possível detectar as alterações funcionais diastólicas mais precocemente, mesmo quando elas não eram evidentes por ecocardiografia clássica. Assim, Pearson et al.<sup>36</sup> encontraram alterações diastólicas por Eco-Doppler que não eram evidenciadas de outro modo num grupo de doentes com hipertrofia ventricular esquerda no qual estavam incluídos hipertensos. Curiosamente não encontraram correlações entre a massa ventricular esquerda e os índices de função diastólica.

Snider et al.<sup>37</sup> verificaram em crianças com hipertensão ligeira e sem evidência por ecocardiografia modo M, quer de hipertrofia ventricular esquerda quer de alterações da função sistólica ou diastólica, a existência de diminuição da velocidade do fluxo mitral durante a fase de enchimento rápido e aumento durante a fase tardia, tendo Faggiano et al.<sup>38</sup> detectado alterações semelhantes em hipertensos adultos com ou sem hipertrofia ventricular esquerda.

Os trabalhos de Douglas e Tallant<sup>39</sup> e Buda et al.<sup>40</sup> foram muito importantes na demonstração da precocidade das alterações funcionais diastólicas. Assim, Douglas e Tallant<sup>39</sup> em cães com hipertensão perinefrítica que se desenvolveu gradualmente verificaram, por ecocardiograma e Doppler, a existência de alterações funcionais diastólicas logo à 2.<sup>a</sup> semana e concomitantes com o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda. Encontraram ainda correlações do relaxamento isovolumétrico e do enchimento rápido ventricular com o diâmetro dos miócitos.

Por seu lado os trabalhos de Buda, Julius et al.<sup>40</sup> em cães submetidos a elevações transitórias da pressão arterial, mas sem hipertensão mantida, evidenciaram também alterações muito precoces da função diastólica (3.<sup>a</sup> semana) que se correlacionavam com o aumento da massa e da espessura das paredes do ventrículo esquerdo. Este trabalho tinha ainda o mérito de permitir dissociar a influência do aumento da massa da elevação tensional já que foi conseguida a indução de hipertrofia ventricular esquerda sem hipertensão mantida.

Recentemente Marabotti et al.<sup>41</sup> verificaram, por estudo Eco-Doppler, em hipertensos marginais, em comparação com normotensos e hipertensos em fase estabilizada, que as espessuras do septo e da parede posterior, embora dentro dos limites do normal, eram significativamente maiores que as dos normotensos e significativamente menores que as dos hipertensos estabilizados. Não encontraram diferenças relativamente aos índices de função sistólica. Os índices de função diastólica estavam significativamente alterados relativamente aos normotensos sendo semelhantes aos hipertensos estabilizados, o que mostrava que as alterações funcionais diastólicas eram, na realidade, muito precoces.

Por outro lado, num trabalho também muito recente foi demonstrada a existência de alterações da função diastólica inclusivamente em normotensos filhos de hipertensos quando se comparavam com filhos de normotensos<sup>42</sup>.

Todos estes estudos põem em evidência a precocidade das alterações da função diastólica na hipertensão arterial, a maioria das vezes, como já referimos, antes de existirem alterações funcionais sistólicas e muitas vezes antes de ser evidente o aumento da espessura das paredes ou da massa do ventrículo esquerdo, o que favorece a sua relação com alte-

rações das propriedades da fibra miocárdica e/ou fibrose intersticial.

Neyses et al.<sup>43</sup> demonstraram a existência de prolongamento do relaxamento da fibra miocárdica, sem alteração da contractibilidade, em cardiomiócitos isolados, o que atestaria que aquela alteração estaria relacionada com propriedades intrínsecas à célula muscular hipertrofiada.

Vários trabalhos têm demonstrado, por outro lado, que a *compliance* ventricular depende da espessura das paredes e da rigidez miocárdica. A rigidez miocárdica parece depender, fundamentalmente, do grau de fibrose intersticial e menos da hipertrofia muscular, tendo sido evidenciado um aumento exponencial da rigidez miocárdica quando a percentagem de fibrose intersticial ultrapassava os 20%<sup>44</sup>. Estas alterações não são, contudo, habitualmente muito precoces.

Também se verificou que a indução de isquemia em presença de HVE leva a subidas muito mais acentuadas da pressão ventricular telediastólica do que quando não existe HVE<sup>45</sup>, o que demonstra as inter-relações importantes entre hipertrofia cardíaca e isquemia do miocárdio na indução de disfunção diastólica, quer através de alterações do relaxamento quer da rigidez ventricular, em especial porque é frequente a diminuição da reserva coronária na HVE.

Dada a precocidade das alterações funcionais diastólicas que poderão aparecer, como referimos, com graus ligeiros de hipertrofia ventricular esquerda ou mesmo sem que esta exista ou seja detectada pelos meios que presentemente dispomos, é compreensível a manutenção da disfunção diastólica após terapêutica anti-hipertensiva e regressão da hipertrofia cardíaca que alguns autores<sup>46,47</sup>, e nós próprios<sup>48</sup>, descreveram. Se bem que essas alterações possam estar relacionadas com o tipo de medicação e sua capacidade de induzir regressão das alterações estruturais miocárdicas quantitativas e qualitativas e com a antiguidade da hipertensão, terapêutica prévia e grau de hipertrofia inicial, é possível que para a normalização das alterações diastólicas seja necessário um maior grau de regressão da hipertrofia e/ou um período mais prolongado de controlo tensional. Tal como são as primeiras alterações funcionais a aparecer serão também as últimas a desaparecer após a regressão da HVE.

Outro facto que mostra a importância das alterações precoces da função diastólica é o da sua possível interferência na modulação dos reflexos cardiovasculares e na modulação hemodinâmica da hipertensão<sup>49</sup>. Assim, os hipertensos com disfunção diastólica não teriam o aumento esperado das resistências periféricas quando se induzia diminuição do retorno venoso e da pré-carga cardíaca, o que estaria relacionado com uma diminuição da sensibilidade dos reflexos cardiopulmonares. Foi já demonstrado que a normalização da disfunção diastólica conseguida com determinados fármacos anti-hipertensivos normalizava a sensibilidade desses receptores de baixa pressão<sup>50</sup>.

Portanto, quando se analisa a regressão das alterações diastólicas é necessário ter presente que haverá maior probabilidade de as fazer regredir quando se utilizam fármacos que além de baixarem a pressão arterial façam regredir a HVE mas normalizando também o padrão das isomiosinas (como está demonstrado para os inibidores da enzima de conversão da angiotensina<sup>51</sup>), induzindo regressão da fibrose intersticial (como está demonstrado com alguns antagonistas do cálcio<sup>52</sup> e inibidores da enzima conversora da angiotensina<sup>53</sup>) e melhorando, ou normalizando se possível, a reserva coronária (o que parece estar relacionado com a capacidade que certos anti-hipertensivos possuem de induzir regressão da hipertrofia muscular dos vasos coronários<sup>54</sup>).

Pensamos, pois, em conclusão, que a detecção da disfunção diastólica é, na realidade, importante não só pela sua precocidade mas também pela sua possível interferência na regulação hemodinâmica da hipertensão arterial e na gênese

da insuficiência cardíaca. No actual momento não sabemos se poderá vir a ser um mecanismo ou um marcador de risco cardiovascular tal como foi demonstrado para a HVE, sendo importante para a valorização do seu significado não só o estudo das fases mais iniciais da cardiopatia hipertensiva mas também o estudo da evolução dessas alterações com a terapêutica anti-hipertensiva.

A sua detecção precoce pode, por outro lado, contribuir para um conhecimento clínico mais completo dos doentes hipertensos e para uma mais útil definição da terapêutica a efectuar.

## BIBLIOGRAFIA

- KANNEL W.B.: Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertension. *Am J Med* 1983; 75 (Suppl 3A): 4-18.
- LEVY D., GARRISON R.J., SOVAGE D.D., KANNEL W.B., CASTELLI W.P.: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Eng J Med* 1990; 322: 1561-66.
- KANNEL W.J., CASTELLI W.P., McNAMARA P.M. et al.: Role of blood pressure in the development of congestive heart failure: the Framingham Study. *N Eng J Med* 1972; 287: 781-87.
- DEVEREUX R.B.: Importance of left ventricular mass as a predictor of cardiovascular morbidity in hypertension. *Am J Hypertension* 1989; 2: 650-54.
- LEVY D., ANDERSON K.M., SAVAGE D.G. et al.: Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 560-65.
- MOTZ W., STRAUER B.E.: Regression of structural cardiovascular changes by antihypertensive therapy. *Hypertension* 1984; 6 (Suppl III): III 133-39.
- SARAGOÇA M.A., TARAZI R.C.: Impaired cardiac contractile response to isoproterenol in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1981; 3: 380-85.
- TUBAU J.F., SZLACHCIC J., BRAUN S., MASSIE B.M.: Impaired left ventricular functional reserve in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Hypertensive* 1989; 14: 1-8.
- GROSSMAN W.: Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process? *Am J Med* 1986; 69: 576-84.
- PLOTNICK G.D.: Changes in diastolic function — difficult to measure, harder to interpret. *Am Heart J* 1989; 118: 637-41.
- DeMARIA A.W., WISENBAUGH T.W., SMITH M.D., HARRISON M.R., BERK M.R.: Doppler echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction. *Circulation* 1991; 84 (Suppl 1): 288-95.
- GROSSMAN W.: Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Eng J Med* 1991; 325: 1557-64.
- TOPOL E.J., TAILL T.A., FORTUIN N.J.: Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Eng J Med* 1985; 312: 277-283.
- DEVEREUX R.B.: Left ventricular diastolic dysfunction: early diastolic relaxation and late diastolic compliance. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 337-39.
- LEW W.Y.W.: Evaluation of left ventricular diastolic function. *Circulation* 1989; 79: 1393-97.
- BESSEN M., GARDIN J.M.: Evaluation of left ventricular diastolic function. *Cardiology Clinics* 1990; 8: 315-32.
- BRUTSAERT D.L., RADEMAKERS F.E., SYS S.U.: Triple control of relaxation: Implications in cardiac disease. *Circulation* 1984; 69: 190-96.
- BRAUNWALD E.: On future directions for cardiology. *Circulation* 1988; 77: 13-32.
- DZAU V.J., PAUL M., NAKAMURA N., PRATT R.E., INGELFINGER J.R.: Role of molecular biology in hypertension research. *Hypertension* 1989; 13: 731-40.
- KATZ A.M.: Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Eng J Med* 1990; 322: 100-110.
- SAMUEL J.L., DUBUS I., CONTARD F., SCHWARTZ K., RAPPAPORT L.: Biological signals of cardiac hypertrophy. *Eur Heart J* 1991; 11 (Suppl G): 1-7.
- IZUMA S., NADOL-GINARD B., MAHDAVI V.: Proto-oncogene induction and reprogramming of cardiac gene expression produced by pressure overload. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 339-43.
- KOMURO I., KURABAYASHI M., TAKAKU F., YAZAKI Y.: Expression of cellular oncogenes in the myocardium during the developmental stage and pressure overload hypertrophy of the rat heart. *Circ Res* 1988; 62: 1075-79.
- DELCAÏRE C., SAMUEL J.L., MAROTTE F., BEST-BELPOMME M., MERCADIER J.J., RAPPAPORT L.: Synthesis of stress proteins in rat cardiac myocytes 2-4 days after imposition of hemodynamic overload. *J Clin Invest* 1988; 82: 460-68.
- WEBER K.T., JANICKI J.S., PICK R., CAPASSO J., ANVERSA P.: Myocardial fibrosis and pathologic hypertrophy in the rat with renovascular hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1G-7G.
- CHAPMAN D., WEBER K.T., EGHBALI M.: Regulation of fibrillar collagen types I and III and basement membrane type IV collagen gene expression in pressure overload rat myocardium. *Circ Res* 1990; 67: 787-94.
- LA BASTIE D., LEVITSKY D., RAPPAPORT L. et al.: Function of the sarcoplasmic reticulum and expression of its  $Ca^{2+}$  — ATPase gene in pressure overload — induced hypertrophy in the rat. *Circ Res* 1990; 66: 554-64.
- BRAZ NOGUEIRA J.: Cardiopatia hipertensiva e fisiopatologia coronária. *Rev Port Cardiol* 1987; 6: 565-69.
- SHAPIRO M., McKENNA W.J.: Left ventricular hypertrophy: relation of structure to diastolic function in hypertension. *Br Heart J* 1984; 51: 637-42.
- SMITH V.-E., WHITE W.B., KARIMEDDINI M.K.: Echocardiographic assessment of left ventricular diastolic performance in hypertensive subjects. Correlation with changes in left ventricular mass. *Hypertension* 1987; 9 (Suppl II): II 81-84.
- FOUAD F.M., SLOMINSKI J.M., TARAZI R.C.: Left ventricular diastolic function in hypertension: relation to left ventricular mass and systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1500-06.
- INOUE J., MASSIE B., LAGE D., HIRSCH A., TUBAU J.T.: Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 53: 120-26.
- HARTFORD M., WIKSTRAND J., WALLENTIN J., LJUNGMAN S., WILHELMSSEN L., BERGLUND G.: Diastolic function of the left in untreated primary hypertension. *Hypertension* 1984; 6: 329-38.
- HIMURA Y., KUMADA T., KAMBAYASHI M. et al.: Importance of left ventricular systolic function in the assessment of left ventricular diastolic function with Doppler transmitral flow velocity recording. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 753-60.
- ALVES-SILVA J.D., LAUREANO SANTOS A., SOARES-COSTA J.T.S., NOGUEIRA DA COSTA J., ALVES-SILVA C.L., BRAZ NOGUEIRA J.: Intervalos diastólicos na hipertensão arterial. Estudo comparativo em hipertensos de diferente gravidade clínica. *Arq Bras Cardiol* 1981; 36: 235-39.
- PEARSON A.C., LABOVITZ A.J., MROSEK D., WILLIAMS G.A., KENNEDY H.L.: Assessment of diastolic function in normal and hypertrophied hearts: comparison of Doppler echocardiographic and M-mode echocardiography. *Am Heart J* 1987; 113: 1417-25.
- SNIDER A.R., GIDDING S.S., ROCCHINO A.P. et al.: Doppler evaluation of left ventricular diastolic filling in children with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 56: 921-26.
- FAGGIANO P., RUSCONI C., ORLANDO G. et al.: Assessment of left ventricular filling in patients with systemic hypertension. A Doppler echocardiography study. *J Human Hypertension* 1989; 3: 149-56.
- DOUGLAS P.S., TALLANT B.: Hypertrophy, fibrosis and diastolic dysfunction in early canine experimental hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 530-36.
- BUDA A.J., LI Y., BRANT D., KRAUSE L.C., JULIUS S.: Changes in left ventricular diastolic filling during the development of left ventricular hypertrophy: observations using Doppler echocardiography in a unique canine model. *Am Heart J* 1991; 121: 1759-67.
- MARABOTTI C., GENOVESI-EBERT A., PALOMBO C.,

- GIACONIS, GHIONE S.: Left ventricular morphology and filling in borderline hypertensive patients: an echo-Doppler evaluation 12th scientific Meeting of International Society of hypertension. Abstract Main Meeting (abst 1264) — Kyoto — Japan 22-26 May 1988.
42. GRAETTINGER W.F., NEUTEL J.M., SMITH D.H.G., WEBER M.A.: Left ventricular diastolic filling alterations in normotensive young adults with a family history of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 68: 51-56.
  43. NEYSES L., THOMAS M., NITSCH J.: Abnormal relaxation pattern — a property of the single hypertrophied myocardial cell. *Circulation* 1988; 78: (Suppl II): II-605 (abst.).
  44. HESS O.M., SCHNEIDER J., KOCH R., BAMERT C., GRIMM J., KRAYENBUEHL H.P.: Diastolic function and myocardial struture in patients with myocardial hypertrophy. *Circulation* 1981; 63: 360-71.
  45. LORELL B.H., APSTEIN C.S., WEINBERG E.O., CUNNINGHAM M.J.: Diastolic function in left ventricular hypertrophy: clinical and experimental relationships. *Eur Heart J* 1990; 11 (Suppl G): 54-64.
  46. PHILIPS R.A., COPLAN N.L., KRAKOFF L.R. et al.: Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling in treatment hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 312-22.
  47. ABE H., KAWAHARA H., NAGATO S., KURAMOCHI M., OMAE T.: Diastolic function and regression of morked left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertension* 1991; 4: 52A (Abst. 120).
  48. BRAZ NOGUEIRA J.: Hipertensão arterial acelerada. Análise da evolução da cardiopatia hipertensiva e das repercussões nos outros órgãos-alvo. Dissertação de Doutoramento, Lisboa, 1990.
  49. MEDKOUR M.A., FOUAD-TARAZI F.: Influence of left ventricular diastolic function on vascular and humoral responses to head-up posture in hypertension. *Am Heart J* 1989; 118: 531-38.
  50. GRASSI G., GIANNATTASIO C., CLEROUX J. et al.: Cardiopulmonary reflex before and after regression of left ventricular hypertrophy in essencial hypertension. *Hypertension* 1988; 12: 227-37.
  51. CHILDS T.J., ADAMS M.A., Mak A.S.: Regression of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats by enalapril and the expression of contractile protein. *Hypertension* 1990; 16: 662-68.
  52. MATZ W., STRANER B.E.: Left ventricular function and collagen content after regression of hypertensive hypertrophy. *Hypertension* 1989; 13: 43-50.
  53. PAHOR M., BERNABEI R., SGADARI A. et al.: Enalapril prevents cardiac fibrosis and arrhythmias in hypertensive rats. *Hypertension* 1991; 18: 148-57.
  54. STRAUER B.E.: Significance of coronary circulation in hypertensive heart disease for development and prevention of heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 34G-41G.