



ARTIGO ORIGINAL

Disfunção sistólica ventricular esquerda detetada por *speckle tracking* em hipertensos com fração de ejeção preservada



Susana Gonçalves^{a,b,*}, Nuno Cortez-Dias^b, Ana Nunes^a, Adriana Belo^c,
Inês Zimbarra Cabrita^{a,b}, Catarina Sousa^a, Fausto J. Pinto^{a,b}

^a Departamento de Cardiologia, Instituto Cardiovascular de Lisboa, Lisboa, Portugal

^b Serviço de Cardiologia, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Hospital de Santa Maria, CCUL, Lisboa, Portugal

^c Departamento de Estatística, Centro Nacional de Coleção de Dados em Cardiologia, Sociedade Portuguesa de Cardiologia, Lisboa, Portugal

Recebido a 18 de julho de 2013; aceite a 22 de julho de 2013

Disponível na Internet a 7 de janeiro de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial;
Deformação
miocárdica;
Disfunção ventricular
esquerda subclínica;
Ecocardiografia;
Speckle tracking

Resumo

Introdução: O espectro da cardiopatia hipertensiva é diverso podendo ir até à disfunção ventricular esquerda. O desenvolvimento de metodologias ecocardiográficas que permitam melhorar o estadiamento da cardiopatia hipertensiva e identificar precocemente hipertensos em risco de evolução desfavorável poderá ser clinicamente relevante.

Objetivos: Identificar o compromisso subclínico da função ventricular esquerda em indivíduos hipertensos com fração de ejeção preservada (> 55%), utilizando parâmetros globais da deformação miocárdica (*speckle tracking*).

Metodologia: Foram estudados dois grupos de indivíduos: normotensos (N = 20; 59 ± 7 anos; 55% homens) e hipertensos (N = 229; 62 ± 12 anos; 57% homens), tendo sido avaliados vários parâmetros clínicos e ecocardiográficos de função ventricular esquerda (convencionais e parâmetros globais da deformação miocárdica longitudinal e circunferencial). Foram determinados os *cut-offs* da normalidade a partir do grupo de normotensos e aplicados ao grupo de hipertensos, para se detetar disfunção ventricular esquerda subclínica. Foram utilizados os testes *t* de Student, Mann-Whitney e do Qui-Quadrado.

Resultados: O grupo de hipertensos apresentou na sua maioria hipertensão arterial do tipo I (53,7%), pressão arterial controlada (64,9%) e alteração estrutural do ventrículo esquerdo em 54,8% dos indivíduos. Não se detetaram diferenças significativas entre os grupos nos parâmetros

Abreviaturas: HTA, hipertensão arterial; OR, Odds ratio; PG-SL, Pico sistólico global de *strain* longitudinal; PG-SR_{SL}, Pico Global de *Strain Rate* Sistólico Longitudinal; PG-SR_{EL}, Pico Global de *Strain Rate* Protodiastólico Longitudinal; PG-SR_{AL}, Pico Global de *Strain Rate* Telediastólico Longitudinal; PG-SC, Pico Sistólico Global de *Strain* Circunferencial; PG-SR_{SC}, Pico Global de *Strain Rate* Sistólico Circunferencial; PG-SR_{EC}, Pico Global de *Strain Rate* Protodiastólico Circunferencial; PG-SR_{AC}, Pico Global de *Strain Rate* Telediastólico Circunferencial; VE, Ventrículo Esquerdo.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: susanafdgpires@gmail.com (S. Gonçalves).

KEYWORDS

Hypertension;
Myocardial strain;
Subclinical left
ventricular
dysfunction;
Echocardiography;
Speckle tracking

globais de deformação longitudinal ou circunferencial. Após aplicação dos *cut-offs* da normalidade nos hipertensos, foram identificados 35 indivíduos (15,3%) com disfunção ventricular esquerda subclínica.

Conclusões: A avaliação da deformação miocárdica permitiu identificar o compromisso sistólico subclínico da função ventricular esquerda num grupo de hipertensos com fração de ejeção preservada. A relevância clínica destes achados deverá ser confirmada por estudos de *follow-up* prolongado.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Left ventricular systolic dysfunction detected by speckle tracking in hypertensive patients with preserved ejection fraction

Abstract Introduction The spectrum of hypertensive heart disease is wide, and can include left ventricular dysfunction. The development of echocardiographic parameters to improve patient stratification and to identify early adverse changes could be clinically useful.

Aim To identify subclinical left ventricular dysfunction in hypertensive subjects with preserved ejection fraction (>55%), identified by global parameters of myocardial strain on speckle tracking imaging.

Methods This was a comparative observational study of two groups of individuals: normotensive (n=20, age 59±7 years, 55% male) and hypertensive (n=229, age 62±12 years, 57% male). Left ventricular function was assessed by various conventional clinical and echocardiographic parameters and global longitudinal and circumferential myocardial strain. Cut-off values to detect subclinical left ventricular dysfunction were established and applied in the hypertensive group. The Student's t test, Mann-Whitney test and chi-square test were used for the comparative statistical analysis.

Results Most hypertensive subjects (53.7%) had grade I hypertension; blood pressure was controlled in 64.9%, and 54.8% showed left ventricular structural changes. Comparison between the normotensive and hypertensive groups showed no significant differences in parameters of global longitudinal or circumferential systolic strain. Application of the cut-offs to the hypertensive group identified 35 individuals (15.3%) as having subclinical left ventricular systolic dysfunction as assessed by global longitudinal myocardial strain parameters.

Conclusions In this group of hypertensive patients, global myocardial strain parameters identified a group of individuals with subclinical left ventricular systolic dysfunction despite preserved ejection fraction. The clinical relevance of these findings needs to be assessed in long-term follow-up studies.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A hipertensão arterial (HTA) constitui o principal fator de risco das doenças cardiovasculares e o terceiro mais determinante de morbilidade. Por isso, é fundamental o seu diagnóstico e estratificação precoce^{1,2}. O estudo ultrassonográfico cardíaco é um exame essencial na avaliação das repercussões cardíacas da HTA, nomeadamente na deteção precoce da disfunção ventricular esquerda, frequente em indivíduos hipertensos³.

A avaliação ecocardiográfica convencional da população hipertensa tem-se centrado em três pilares fundamentais: (1) estadiamento da presença da hipertrofia; (2) avaliação da gravidade da disfunção diastólica; e (3) estudo da função sistólica global. Esta análise está intimamente associada ao modelo conceptual que propõe a existência de um contínuo na expressão cardíaca da doença hipertensiva e que perspectiva que a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) será um evento tardio na sua história natural³⁻⁵.

Os avanços da ecocardiografia ocorridos na última década disponibilizaram novos métodos de análise que vieram desafiar este modelo, nomeadamente a análise da deformação miocárdica por *speckle tracking* permitiu a avaliação quantitativa da função ventricular esquerda com elevada acuidade diagnóstica^{6,7}. Esta modalidade ecocardiográfica possibilita o estudo da deformação miocárdica em todas as suas dimensões – longitudinal, circunferencial, transversal, radial e avaliação da torção. A análise da deformação miocárdica nos hipertensos poderá permitir a deteção de envolvimento cardíaco subclínico, e identificar, entre os hipertensos assintomáticos, aqueles em maior risco de evolução desfavorável^{1,8-10}.

O presente estudo pretende avaliar com métodos ecocardiográficos mais sensíveis a função ventricular esquerda numa população de hipertensos com fração de ejeção preservada, com o objetivo de detetar alterações precoces que permitam identificar subgrupos de risco.

População e métodos

Estudo observacional transversal, de 229 indivíduos hipertensos, com idade ≥ 35 anos e fração de ejeção ventricular esquerda $> 55\%$, determinada ecocardiograficamente pelo método *Simpson*-biplano. Constituíram critérios de exclusão: (1) hipertensão arterial secundária; (2) diabetes *melittus*; (3) miocardiopatia associada; (4) doença valvular de gravidade pelo menos moderada; (5) insuficiência renal crônica; (6) evidência de doença coronária ativa; e (7) ritmo não sinusal (p. ex. fibrilhação auricular ou ritmo de *pace-maker*). Todos os indivíduos foram seguidos em consulta de cardiologia (≥ 12 meses), em regime ambulatorio e o período de recrutamento do estudo decorreu entre janeiro de 2008 e janeiro de 2011.

No presente estudo foi analisado um grupo de indivíduos normotensos, constituído por indivíduos saudáveis com idade superior a 35 anos de idade, avaliados clinicamente, laboratorialmente, com prova de esforço e monitorização ambulatória da pressão arterial de 24 horas.

Avaliação clínica

Foram avaliadas variáveis demográficas (sexo e idade), antropométricas (peso e altura), clínicas (fatores de risco concomitantes, duração e controlo da hipertensão) e terapêutica em curso.

Foi avaliado o grau da hipertensão arterial de acordo com as recomendações da *European Society of Hypertension* e *European Society of Cardiology*^{11,12}, em dois momentos distintos: no início do seguimento clínico e na altura da avaliação para inclusão no estudo. Relativamente à avaliação no início do seguimento clínico foram considerados os valores médios da pressão arterial medidos pela monitorização ambulatória de 24 horas (N=109) ou na sua ausência, pelos valores de pressão arterial mais elevados medidos nas primeiras duas consultas consecutivas (N=110). No momento de inclusão no estudo foram considerados os valores de pressão arterial medidos nessa avaliação. A pressão arterial braquial foi avaliada com esfigmomanómetro após período de repouso de cinco minutos na posição sentada. Efetuaram-se duas medições consecutivas e a sua média foi considerada.

Avaliação ecocardiográfica

Os estudos ecocardiográficos foram realizados num equipamento *Vivid 7* (sonda multifrequência *m4s* 1,75 – 3,5 MHz, *GE® Medical Systems*), compreendendo estudo convencional, avaliação por Doppler tecidual e análise da deformação miocárdica (*speckle-tracking*).

Em todos os exames foram adquiridos e armazenados *cineloops* de três ciclos cardíacos em modo bidimensional das vias paraesternal esquerda curto eixo (planos da válvula mitral, músculos papilares e ápex) e apicais (quatro, duas e três câmaras) assegurando *frame-rate* superior 60 *Fr/s*, que permitisse posteriormente a análise *off-line* da deformação miocárdica. As medições do estudo convencional foram realizadas seguindo as recomendações da Sociedade Europeia/Americana de Cardiologia^{13,14}, sendo indexadas à superfície corporal sempre que apropriado. As

medições foram efetuadas três vezes e a sua média foi considerada. A fração de ejeção e os volumes telediastólico e telesistólico do VE foram medidos pelo método de *Simpson* biplano.

A geometria ventricular esquerda foi avaliada com base na massa ventricular esquerda (estimada por: $MVE = 0,8 \times [\text{diâmetro interno telediastólico do VE} + \text{dimensão da parede posterior do VE em telediástole} + \text{dimensão do septo interventricular do VE em telediástole}]^3 + 0,6 \text{ g}$, com indexação à área de superfície corporal e género) e na espessura relativa da parede (calculada por: $EPR = 2 \times \text{dimensão da parede posterior em telediástole do VE} / \text{diâmetro interno telediastólico do VE}$), e categorizada segundo as recomendações¹³. Os quatro padrões de geometria do VE considerados foram: geometria normal, *remodeling* ventricular, hipertrofia concêntrica, hipertrofia excêntrica.

A função diastólica foi caracterizada pela avaliação do *Doppler* pulsado do fluxo transmitral (com medição do pico de velocidade protodiastólica [E], tempo de desaceleração e pico de velocidade telediastólica [A]), pela avaliação com *Doppler* tecidual pulsado da velocidade protodiastólica miocárdica (E') no anel mitral septal e lateral (sendo determinada a E' média [septal + lateral/2] e a razão E/E' média), e pelo volume telesistólico da aurícula esquerda¹⁴⁻¹⁶.

Os quatro padrões de função diastólica considerados foram: (1) função diastólica normal, definida por E' septal ≥ 8 , E' lateral ≥ 10 e volume da aurícula esquerda $< 34 \text{ l/m}^2$; (2) disfunção diastólica grau I, definida por E' septal < 8 , E' lateral < 10 , volume da aurícula esquerda $\geq 34 \text{ l/m}^2$, E/A $< 0,8$, tempo de desaceleração $> 200 \text{ ms}$, e E/E' médio ≤ 8 ; (3) disfunção diastólica grau II, definida por E' septal < 8 , E' lateral < 10 , volume da aurícula esquerda $\geq 34 \text{ l/m}^2$, E/A entre 0,8-1,5, tempo de desaceleração entre 160-200 ms e E/E' médio entre 9-12; (4) e disfunção diastólica grau III, definida por E' septal < 8 , E' lateral < 10 , volume da aurícula esquerda $\geq 34 \text{ l/m}^2$, E/A ≥ 2 , tempo de desaceleração $< 160 \text{ ms}$ e E/E' médio ≥ 13 ¹⁴.

2 D Strain – speckle tracking

A deformação miocárdica foi analisada por *speckle tracking* em pós-processamento (*workstation-Echopac GE®*), com ocultação da identificação. Utilizou-se um sistema semiautomático de *tracking* do miocárdio, com demarcação manual do bordo endocárdico no período telesistólico e ajustamento manual da região de interesse. Só foram analisados os segmentos cuja qualidade do *tracking* miocárdico tenha sido considerada adequada simultaneamente pelo sistema de análise automática e pelo operador.

A partir da análise das vias apicais foi avaliada a deformação miocárdica global longitudinal. Para avaliação da função sistólica, foram medidos o pico sistólico global de *strain* longitudinal (PG-SL %) e o pico global de *strain rate* sistólico longitudinal (PG-SR_{SL} s^{-1}). Para avaliação adicional da função diastólica global foram medidos o pico global de *strain rate* protodiastólico longitudinal (PG-SR_{EL} s^{-1}) e o pico global de *strain rate* telediastólico longitudinal (PG-SR_{AL} s^{-1}).

A partir da análise das vias curto-eixo foi avaliada a deformação miocárdica circunferencial. Para avaliação da função sistólica global foram medidos o pico sistólico global

de *strain* circunferencial (PG-SC %) e o pico global de *strain rate* sistólico circunferencial (PG-SR_{sC} s⁻¹). Para avaliação adicional da função diastólica global foram medidos pico global de *strain rate* protodiastólico circunferencial (PG-SReC s⁻¹) e o pico global de *strain rate* telediastólico circunferencial (PG-SRaC s⁻¹).

Análise estatística

No tratamento dos dados foi utilizada a estatística descritiva, com apresentação de tabelas de frequências (absolutas e relativas). Nas variáveis quantitativas foram calculadas medidas de localização central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão e intervalo interquartil). Sempre que as variáveis eram contínuas e seguiam uma distribuição normal foi aplicado o teste *t* de *student* na comparação das médias e quando não seguiram distribuição normal foi utilizado o teste não paramétrico de *Mann-Whitney* para comparação das medianas. O teste do *Qui-Quadrado* foi aplicado em variáveis qualitativas, permitindo a comparação de proporções.

No cálculo do *odds ratio* (OR), foi utilizado um intervalo de confiança a 95%.

Na análise dos valores globais de deformação foi ainda determinado um *cut-off* da normalidade – a título de inferência foi calculado o valor limite para as variáveis da deformação miocárdica sistólica longitudinal e circunferencial, a partir do grupo de normotensos. Estabeleceu-se como *cut-off* da presença ou não de compromisso ventricular

sistólico, o limite superior (média + 2 x desvio padrão), para as variáveis da deformação longitudinal e circunferencial: PG-SL (%) e o PG-SR_{sL} (s⁻¹) e PG-SC (%) e o PG-SR_{sC} (s⁻¹). Na avaliação da deformação longitudinal e circunferencial os valores negativos quanto mais próximos da linha de base (zero) maior é o compromisso ventricular. O grau concordância foi avaliado segundo o coeficiente *Kappa*.

Na análise estatística foi utilizado o *software Statistical Package for Social Science*, versão 19, e considerado um nível de significância de 5%.

Resultados

Caracterização da amostra

Foram estudados 229 indivíduos hipertensos (idade média de 62 ± 12 anos; 53,7% do sexo masculino) com fração de ejeção preservada, 68,1% dos quais com o diagnóstico de hipertensão arterial há mais de cinco anos. Nenhum dos indivíduos apresentou manifestações clínicas de insuficiência cardíaca de classe funcional ≥ 2 (*New York Heart Association*). As características demográficas e clínicas da população são apresentadas na *Tabela 1*.

Na determinação dos limites da normalidade dos parâmetros de deformação miocárdica global foram estudados 20 indivíduos normotensos, saudáveis, sem diferenças significativas quanto à distribuição por sexo (55% do sexo masculino) ou idade (idade média de 59 ± 7 anos), comparativamente com a população hipertensa estudada.

Tabela 1 Caracterização da população hipertensa

Características	Doentes hipertensos (N = 229)	
	Início de seguimento (%)	Avaliação para o estudo (%)
<i>Controlo da hipertensão arterial*</i>		
HTA controlada	0	94 (41,0)
HTA grau I	123 (53,7)	99 (43,2)
HTA grau II	94 (41,1)	32 (14,0)
HTA grau III	12 (5,2)	4 (1,7)
<i>Fatores de risco cardiovasculares concomitantes</i>		
Dislipidemia		167 (72,9)
Diabetes Mellitus tipo 2		134 (58,5)
Tabagismo		25 (10,9)
Sedentarismo		21 (9,2)
Obesidade (índice de massa corporal ≥ 30 kg/m ²)		17 (7,4)
História familiar de doença cardiovascular em Idade precoce (< 50 anos)		48 (20,9)
		54 (23,6)
<i>Terapêutica anti-hipertensora</i>		
Diurético		218 (95,1)
Bloqueador β-adrenérgico		122 (53,3)
Antagonista dos recetores da angiotensina II		122 (53,3)
Antagonista dos canais de cálcio		101 (44,1)
Inibidor da enzima conversora da angiotensina		70 (30,6)
		49 (21,4)

* O grau da hipertensão arterial foi avaliado segundo as recomendações da *European Society of Hypertension* e *European Society of Cardiology*, com base na medição da pressão arterial em consulta, grau 1: 140-159/90-99 mmHg; grau 2: 160-179/100-109 mmHg; grau 3: ≥ 180/110 mmHg; com base na medição ambulatória da pressão arterial de 24 horas (valores médios das 24 horas), grau 1: 131-149/80-89 mmHg; grau 2: 150-169/90-99 mmHg; grau 3: ≥ 170/100 mmHg.

Ecocardiografia convencional

No grupo de hipertensos, 45,8% dos indivíduos apresentavam geometria ventricular esquerda normal, 9,7% exibiam remodelagem concêntrica, 22,0% tinham hipertrofia concêntrica e em 22,5% existia hipertrofia excêntrica. Os indivíduos deste grupo apresentavam valores mais elevados de massa ventricular esquerda (107 ± 29 versus 74 ± 13 g/m²; $p < 0,001$) e de espessura parietal relativa ($0,40 \pm 0,07$ versus $0,31 \pm 0,04$; $p < 0,001$), quando comparados com os normotensos.

Relativamente à função diastólica, foram detetadas alterações em 52,4% dos indivíduos (N = 120), traduzidas em 30,1% (N = 69) com disfunção diastólica de grau I, e 22,3% (N = 51) disfunção diastólica de grau II. Nenhum dos indivíduos exibiu disfunção diastólica grau III.

Deformação miocárdica global – speckle tracking

A qualidade dos *cineloops* adquiridos em modo bidimensional foi adequada para a avaliação da deformação miocárdica longitudinal em 229 hipertensos e em 103 para a deformação circunferencial.

Os parâmetros de deformação miocárdica global quer longitudinal quer circunferencial que reportam à função sistólica do VE (PG-SL, PG-SRsL, PC-SC e o PC-SRsC) não apresentaram diferenças significativas na análise comparativa entre os dois grupos em estudo. No entanto, os parâmetros globais do *strain rate* diastólico quer da deformação longitudinal (PG-SReL, PG-SRaL) quer da deformação circunferencial (PG-SReC, PG-SRaC) apresentaram-se significativamente alterados – **Tabela 2**.

A distribuição dos parâmetros de deformação miocárdica global sistólicos em função da geometria ventricular e função diastólica e pressão auricular esquerda é apresentada na **Tabela 3**.

Tabela 2 Parâmetros de deformação miocárdica longitudinal média [(4C+3C+2C)/3] e circunferencial média [(VM+MP+AP)/3] nos dois grupos em estudo

	Hipertensos	Normotensos	Valor p
PSG-SL _{médio} (%)	$-19,49 \pm 2,89$	$-20,58 \pm 2,26$	0,102*
PG-SrsL _{médio} s ⁻¹	$-1,02 \pm 0,18$	$-1,09 \pm 0,14$	0,087*
PG-SreL _{médio} s ⁻¹	$1,12 \pm 0,29$	$1,63 \pm 0,30$	<0,001**
PG-SraL _{médio} s ⁻¹	$1,05 \pm 0,23$	$0,74 \pm 0,16$	<0,001*
PSG-SC _{médio} (%)	$-19,48 \pm 3,92$	$-18,29 \pm 3,06$	0,214*
PG-SrsC _{médio} s ⁻¹	$-1,26 \pm 0,3$	$-1,20 \pm 0,20$	0,302*
PG-SreC _{médio} s ⁻¹	$1,42 \pm 0,43$	$1,72 \pm 0,46$	0,007**
PG-SraC _{médio} s ⁻¹	$0,90 \pm 0,28$	$0,52 \pm 0,12$	<0,001*

* Teste *t* de Student.

** Teste de Mann-Whitney.

Nos indivíduos hipertensos, os valores médios do PG-SL e PG-SRsL foram de $-19,5 \pm 2,9\%$ e de $-1,02 \pm 0,18$ s⁻¹, respetivamente. Os valores do PG-SL variaram significativamente em função da presença de alterações da geometria ventricular. Em particular, detetou-se diminuição da deformação sistólica longitudinal nos indivíduos com hipertrofia ventricular esquerda concêntrica ($p = 0,019$) – **Figura 1**.

Além disso, os parâmetros de deformação sistólica longitudinal apresentaram-se significativamente diminuídos nos indivíduos com pressão auricular esquerda aumentada, mas não exibiram correlação com a gravidade da disfunção diastólica.

Os valores médios do PG-SC e PG-SRsC nos hipertensos foram de $-19,5 \pm 3,9\%$ e $-1,26 \pm 0,3$ s⁻¹, respetivamente. Os valores PG-SC e PG-SRsC diferiram significativamente em função da presença de disfunção diastólica, muito embora tenham sido paradoxalmente mais negativos nos indivíduos com disfunção mais grave – **Figura 2**.

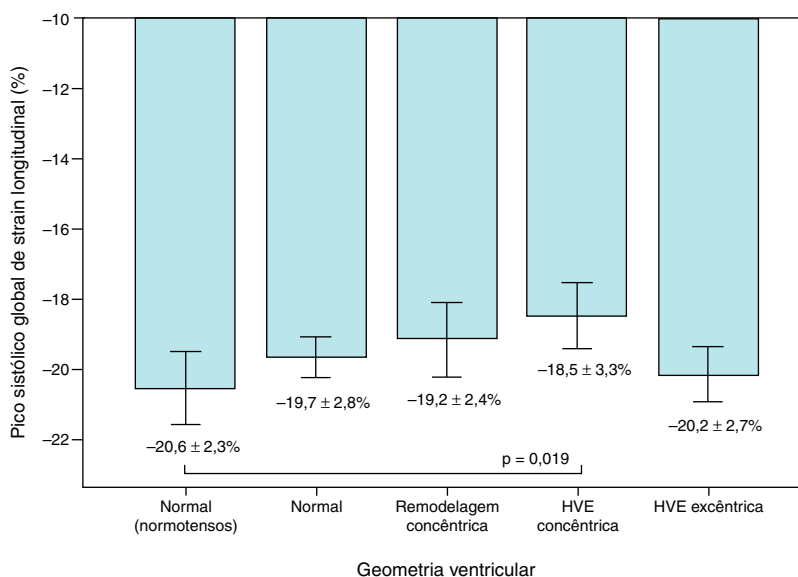
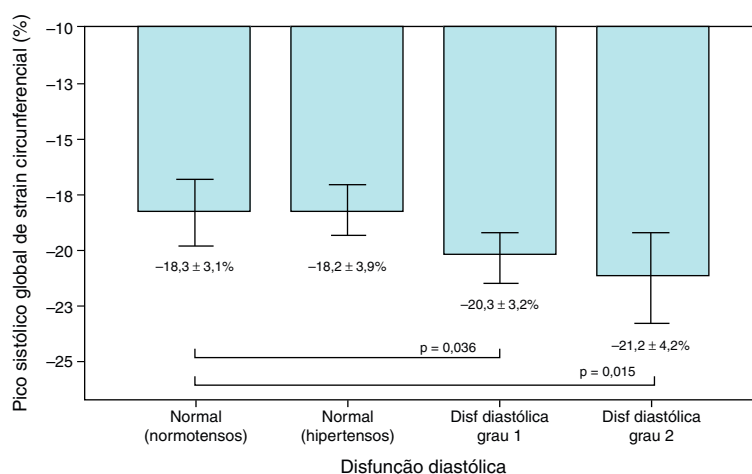


Figura 1 Frequência do pico sistólico global de *strain* longitudinal, em função do tipo de geometria do ventrículo esquerdo (normal, remodelagem concêntrica, hipertrofia ventricular esquerda concêntrica, e hipertrofia ventricular esquerda excêntrica), nos normotensos e hipertensos.

Tabela 3 Distribuição dos parâmetros de deformação miocárdica global em função das características ecocardiográficas (geometria ventricular, função diastólica e pressão auricular esquerda)

Características	PG-SL		PG-SrL		PG-SC		PG-SrC	
	Média ± DP (mín a máx)	Valor p	Média ± DP (mín a máx)	Valor p	Média ± DP (mín a máx)	Valor p	Média ± DP (mín a máx)	Valor p
Geometria ventricular								
<i>Normal: normotensos</i>								
N = 20	-20,6 ± 2,3 (-24,9 a -16,8)	Versus normal: -1,09 ± 0,14 normotensos	-1,09 ± 0,14 (-1,37 a -0,83)	Versus normal: -18,29 ± 3,06 normotensos	-18,29 ± 3,06 (-11,53 a -12,0)	Versus normal: -1,20 ± 0,20 normotensos	-1,20 ± 0,20 (-1,57 a -0,83)	Versus normal: normotensos
<i>Normal: hipertensos</i>								
N = 106	-19,7 ± 2,4 (-23,5 a -15,0)	NS	-1,03 ± 0,17 (-1,70 a -0,63)	NS	-19,4 ± 3,4 (-26,63 a -12,03)	NS	-1,23 ± 0,25 (-1,90 a -0,73)	NS
<i>Remodelagem concêntrica</i>								
N = 22	-19,2 ± 3,3 (-23,5 a -9,4)	NS	-1,07 ± 0,14 (-1,40 a -0,80)	NS	-19,3 ± 4,8 (-25,9 a -12,4)	NS	-1,37 ± 0,31 (-1,73 a -0,87)	NS
<i>Hipertrofia concêntrica</i>								
N = 50	-18,5 ± 3,3 (-25,7 a -9,4)	0,019	-0,98 ± 0,19 (-1,47 a -0,63)	0,020	-19,2 ± 4,75 (-31,9 a -9,67)	NS	-1,35 ± 0,37 (-2,23 a -0,83)	NS
<i>Hipertrofia excêntrica</i>								
N = 51	-20,2 ± 2,7 (-24,7 a -9,4)	NS	-1,01 ± 0,18 (-1,60 a -0,70)	NS (0,051)	-20,0 ± 3,6 (-24,0 a -12,33)	NS	-1,17 ± 0,28 (-1,47 a -0,57)	NS
Função diastólica								
<i>Normal: normotensos</i>								
N = 20	-20,6 ± 2,3 (-24,9 a -16,8)	Versus normal: -1,09 ± 0,14 normotensos	-1,09 ± 0,14 (-1,37 a -0,83)	Versus normal: -18,3 ± 3,1 normotensos	-18,3 ± 3,1 (-23,8 a -11,5)	Versus normal: -1,20 ± 0,20 normotensos	-1,20 ± 0,20 (-1,57 a -0,83)	Versus normal: normotensos
<i>Normal: hipertensos</i>								
N = 109	-19,9 ± 2,7 (-28,4 a -11,2)	NS	-1,05 ± 0,18 (-1,70 a -0,63)	NS	-18,2 ± 3,9 (-25,9 a -11,7)	NS	-1,19 ± 0,31 (-2,17 a -0,57)	NS
<i>Disfunção grau I</i>								
N = 69	-19,1 ± 2,6 (-24,4 a -12,7)	NS	-0,96 ± 0,14 (-1,33 a -0,63)	0,001	-20,3 ± 3,2 (-26,6 a -12,0)	0,036	-1,27 ± 0,27 (-1,77 a -0,73)	NS
<i>Disfunção grau II</i>								
N = 51	-19,2 ± 3,6 (-26,3 a -9,4)	NS	-1,03 ± 0,20 (-1,40 a -0,67)	NS	-21,2 ± 4,2 (-31,9 a -9,7)	0,015	-1,40 ± 0,30 (-2,23 a -0,87)	0,019
Pressão auricular esquerda								
<i>Normal: normotensos</i>								
N = 20	-20,6 ± 2,3 (-24,9 a -16,8)	Versus normal: -1,90 ± 0,14 normotensos	-1,90 ± 0,14 (-1,37 a -0,83)	Versus normal: -18,3 ± 3,1 normotensos	-18,3 ± 3,1 (-23,8 a -11,5)	Versus normal: -1,20 ± 0,20 normotensos	-1,20 ± 0,20 (-1,57 a -0,83)	Versus normal: normotensos
<i>Normal: hipertensos</i>								
N = 194	-19,6 ± 2,83 (-28,4 a -9,37)	NS	-1,03 ± 0,18 (-1,70 a -0,63)	NS	-19,3 ± 3,8 (-26,6 a -9,67)	NS	-1,24 ± 0,3 (-2,17 a -0,57)	NS
<i>Aumentada</i>								
N = 35	-18,9 ± 3,2 (-26,3 a -12,1)	0,030	-0,97 ± 0,16 (-1,30 a -0,63)	0,008	-20,7 ± 4,3 (-31,9 a -12,43)	NS	-1,36 ± 0,33 (-2,23 a -0,87)	NS

**Figura 2** Frequência do pico sistólico global de *strain* longitudinal, em função da avaliação da função diastólica (normal, disfunção diastólica de grau 1 e grau 2), nos normotensos e hipertensos.

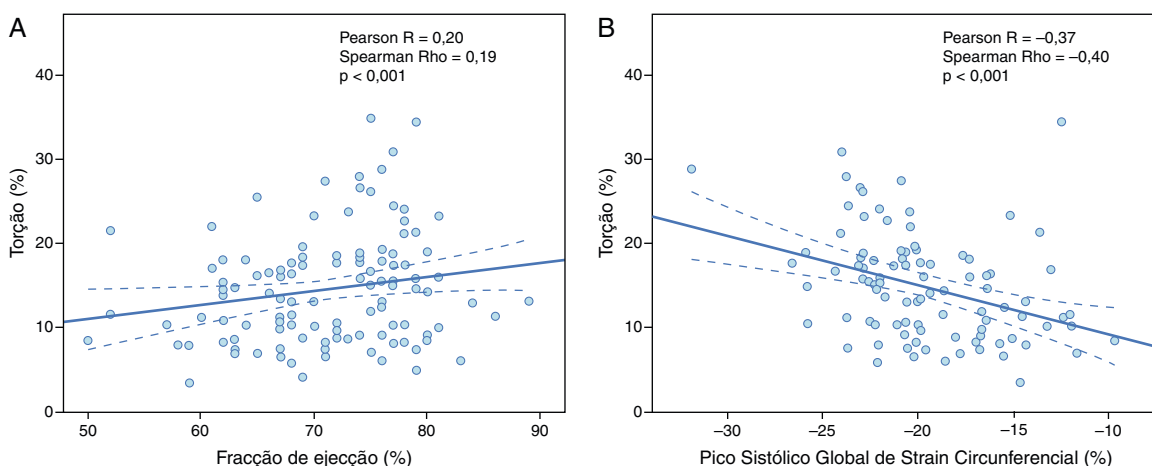


Figura 3 Gráfico A – correlação entre a torção em valor absoluto e a fração de ejeção; Gráfico B – correlação entre a torção em valor absoluto e o pico sistólico global de *strain* circunferencial.

A torção foi avaliada em 95 hipertensos, apresentando um valor médio de $14 \pm 6^\circ$, não diferindo em função da presença de hipertensão arterial, alteração da geometria ventricular ou disfunção diastólica. Porém, exibiu correlação significativa com o PG-SC (Pearson $R = -0,37$, $p < 0,001$; Spearman $Rho = -0,40$, $p < 0,0019$) e com o PSG-SrC (Pearson $R = -0,28$, $p = 0,003$; Spearman $Rho = -0,30$, $p = 0,001$). Além disso, a torção exibiu correlação positiva fraca com a fração de ejeção ventricular esquerda (Pearson $R = 0,20$, $p = 0,021$; Spearman $Rho = 0,19$, $p = 0,028$) – Figura 3.

Dado que os parâmetros de deformação miocárdica exibiram distribuição normal na população normotensa foram determinados os limites da normalidade. No que respeita ao PG-SL e ao PG-SRSL foram de $-16,50\%$ e $-0,82 \text{ s}^{-1}$, respectivamente. Aplicando os *cut-offs* foi detetado compromisso da deformação miocárdica longitudinal em 15,3% (N = 35) dos hipertensos avaliados.

No que respeita ao PG-SC e ao PG-SRSC os limites da normalidade foram de $-12,17\%$ e $-0,81 \text{ s}^{-1}$, respectivamente, e após aplicação dos *cut-offs* foi detetado compromisso da deformação miocárdica circunferencial em 4% (N = 9) dos hipertensos avaliados.

A concordância da deteção de compromisso subclínico da função sistólica ventricular avaliada pelos diferentes parâmetros da deformação miocárdica foi fraca ou moderada – Tabela 4.

Atendendo ao menor número de indivíduos em que foi viável a análise da deformação circunferencial e à menor concordância da avaliação da disfunção sistólica subclínica baseada nesses parâmetros, o compromisso da deformação miocárdica foi avaliado com base apenas nos parâmetros de deformação longitudinal. Considerou-se existir disfunção subclínica da função sistólica global na presença de PSG-SL inferior ao valor absoluto de $-16,50\%$ ou PG-SRSL inferior ao valor absoluto de $-0,82 \text{ s}^{-1}$.

Os hipertensos com compromisso ventricular esquerdo subclínico apresentaram maior gravidade no grau de hipertensão arterial, maioritariamente com a pressão arterial não controlada e com alteração estrutural do VE, sendo que a probabilidade de disfunção subclínica foi três vezes maior nos hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda

concêntrica (OR: 2,97 1,22-7,22 $p = 0,016$) – Figura 4. Quanto à função diastólica, os hipertensos com disfunção subclínica do VE apresentaram concomitantemente maior gravidade de disfunção diastólica e pressões de enchimento aumentadas – Tabela 5.

No grupo de hipertensos com disfunção subclínica do VE foi calculado o *odds ratio* em função da gravidade e do controlo da pressão arterial e verificou-se que os indivíduos com HTA de grau 1 (OR: 5,22 1,16-23,51 $p = 0,031$) e grau 2 (OR: 9,20 1,84-46,06 $p = 0,007$), aquando a avaliação para o estudo, bem como os indivíduos com a pressão arterial não controlada (OR: 3,28 1,56-6,23; $p < 0,001$) apresentaram maior probabilidade de desenvolverem disfunção subclínica do VE – Tabela 5.

Discussão

O objetivo principal deste trabalho consistiu na avaliação da função ventricular esquerda num grupo de indivíduos hipertensos com fração de ejeção preservada, utilizando

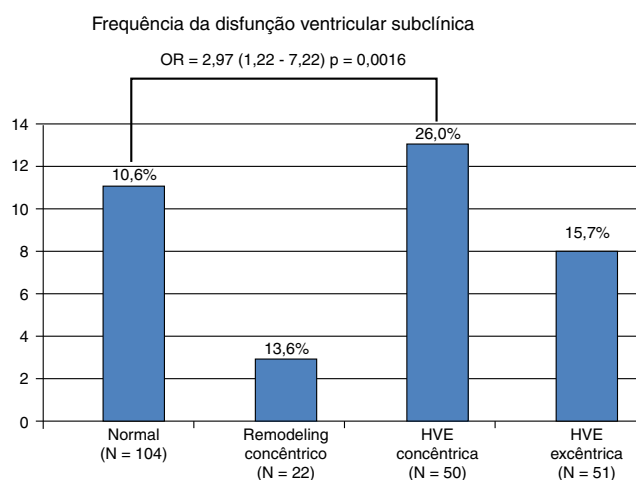


Figura 4 Distribuição da frequência da disfunção ventricular subclínica em função do tipo de geometria do ventrículo esquerdo.

Tabela 4 Grau de concordância entre o PG-SL, o PG-SRs, o PG-SC e o PG-SRsC, na detecção de compromisso ventricular avaliado pelo coeficiente *Kappa*

<i>Kappa</i> (Mc Nemar)	PG-SL	PG-SRsL	PG-SC	PG-SRsC
PSG-SL	-	0,585 (0,359)	-0,056 (0,424)	-0,048 (0,566)
PG-SRsL	-	-	0,160 (0,035)	0,298 (0,006)
PSG-SC	-	0,160 (0,035)	-	0,193 (1,000)
PG-SRsC	-0,048 (0,566)	-	-	-

métodos ecocardiográficos convencionais e de deformação miocárdica global, com a finalidade de identificar padrões de compromisso subclínico da função ventricular esquerda.

A massa ventricular esquerda e a espessura parietal relativa do VE encontravam-se significativamente aumentadas no grupo de hipertensos. *Schillaci et al.*⁴ demonstraram que o aumento da massa do VE é preditor de eventos cardiovasculares de forma contínua, em indivíduos com HTA essencial, mesmo sem lesão de órgão alvo.

Na avaliação da função diastólica¹⁴ cerca de 52,4% apresentavam critérios de disfunção diastólica, sendo na sua maioria disfunção de grau 1 (30,1%). Vários estudos sugerem que a complexa interação da hiperplasia celular, morte celular, fibrose e decréscimo da captação dos canais de cálcio, bem como um aumento da rigidez das fibras miocárdicas, poderão ser responsáveis pela disfunção diastólica nos indivíduos hipertensos, sendo que vários autores defendem que a disfunção diastólica poderá ser um marcador precoce na cardiopatia hipertensiva^{17,18}.

Os valores globais da deformação longitudinal e circunferencial que reportam a função sistólica do VE, nomeadamente os picos sistólicos globais de *strain* e *strain rate*, não apresentaram diferença significativa quando comparados com o grupo de normotensos, o que poderá ser explicado pelo facto de a maioria dos indivíduos da nossa amostra apresentarem HTA do tipo 1 (53,7%) e a pressão arterial controlada (61,6%). Estes resultados estão em consonância com estudos prévios, nomeadamente o de *Narayanan et al.*, que relatam que indivíduos com HTA ligeira e fração de ejeção preservada poderão não apresentar parâmetros de deformação significativamente reduzidos¹⁹.

Os picos globais do *strain rate* protodiastólico e telediastólico da deformação longitudinal e circunferencial encontram-se significativamente alterados no grupo de hipertensos, quando comparados com os normotensos, o que poderá traduzir a importância não só duma avaliação espacial global, mas sobretudo duma avaliação temporal, obtida a partir dos valores do *strain rate*. Estudos em populações maiores e mais diversificadas de hipertensos poderá ajudar a perceber melhor a razão para estas diferenças. Poder-se-á especular que a presença de alterações precoces na mecânica ventricular esquerda possa levar a uma redistribuição temporal de alguns fenómenos diastólicos, o que aliás tem sido documentado do ponto de vista hemodinâmico através do estudo *Doppler* de fluxo e que poderá, assim, traduzir-se também numa alteração mecânica identificada no registo de taxa de deformação.

Nos vários estudos publicados anteriormente^{20,21} existem algumas discrepâncias nos *cut-offs* da normalidade dos

parâmetros da deformação miocárdica. Importa ainda realçar que a maior parte destes estudos não foram realizados com uma população mediterrânica, como tal, apesar do grupo de normotensos ser de pequena dimensão optou-se por se definir os *cut-offs* com compromisso e sem compromisso ventricular a partir do grupo de normotensos, por este ter características idênticas quanto ao sexo e à idade com o grupo de hipertensos, e de ser representativo de uma população mediterrânica.

Após aplicação dos *cut-offs* nos 229 hipertensos, foi detetado compromisso da deformação miocárdica longitudinal em 15,3% (N = 35) dos hipertensos avaliados (*Figura 5*). Ambos os parâmetros, o PG-SL e o PG-SRsL, apresentaram uma concordância moderada (coeficiente *Kappa* = 0,581) na detecção de indivíduos com compromisso ventricular subclínico. Os parâmetros da deformação miocárdica circunferencial, PG-SC e o PG-SRsC, detetaram poucos indivíduos com compromisso ventricular subclínico (3,9% - 4 indivíduos) e sem concordância entre si (*Kappa* = -0,107).

No grupo de indivíduos hipertensos o risco de ocorrência de disfunção subclínica pareceu estar associado ao grau de gravidade da HTA e da eficácia do controlo da pressão arterial, bem como à presença da hipertrofia ventricular esquerda concêntrica. Alguns autores referem que a presença de hipertrofia na cardiopatia hipertensiva resulta de uma resposta adaptativa ao aumento da pós-carga, seguida do aumento progressivo de fibrose miocárdica. Segundo *Geyer et al.*, o *strain* longitudinal calculado por *speckle tracking* encontra-se reduzido nos hipertensos, enquanto o *strain* circunferencial e o radial poderão encontrar-se preservados, assim como a torção. No entanto, o movimento *untwisting* do VE poderá encontrar-se anormal e tardio neste grupo⁹. Alguns autores reportam ainda valores da torção aumentada nos hipertensos²².

A correlação entre os parâmetros de deformação e marcadores analíticos (*serum level of tissue inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1*) de fibrose miocárdica em indivíduos hipertensos tem sido alvo de interesse. *Kang et al.* referem no seu estudo que em indivíduos hipertensos com fração de ejeção normal apresentavam o PG-SL diminuído e um aumento paradoxal da torção do VE. Estes parâmetros correlacionaram-se quantitativamente com o *serum level of tissue inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1*, que é responsável pelo depósito do colagénio no miocárdio. Estes autores concluíram ainda que a avaliação pelos parâmetros da deformação miocárdica por *speckle tracking* nos hipertensos poderá ser útil na detecção precoce de disfunção sistólica subclínica, que parece estar relacionada com o depósito de fibrose intramiocárdica progressiva²². Neste

Tabela 5 Distribuição da disfunção ventricular subclínica em função das características clínicas (grau e controlo da HTA) e ecocardiográficas (dimensão da aurícula esquerda, alteração estrutural do ventrículo esquerdo, geometria ventricular, função diastólica e pressão auricular esquerda)

	Frequência da disfunção ventricular subclínica	Valor p (grupo)	Odds ratio (IC 95%) Valor p
<i>Grau de HTA – avaliação para o estudo</i>			
Controlo ótimo (N = 49)	4,1% (N = 2)	0,035	Classe de referência
Controlo normal (N = 45)	13,3% (N = 6)		-
Grau 1 (N = 99)	18,2% (N = 18)		OR = 5,22 (1,16-23,51) p = 0,031
Grau 2 (N = 32)	28,1% (N = 9)		OR = 9,20 (1,84-46,06) p = 0,007
* faltam quatro doentes de HTA de grau 3 e nenhum apresenta disfunção subclínica.			
<i>Grau da HTA - início do seguimento</i>			
Grau 1 (N = 123)	8,9% (N = 11)	0,009	Classe de referência
Grau 2 (N = 94)	13,3% (N = 6)		2,75 (1,25-6,08) p = 0,012
Grau 3 (N = 12)	18,2% (N = 18)		5,09 (1,32-19,65) p = 0,018
<i>Controlo da HTA</i>			
HTA controlada (N = 141)	9,2% (N = 13)	0,001	Classe de referência
HTA não controlada (N = 88)	25% (N = 33)		OR = 3,28 (1,56-6,23) p < 0,001
<i>Aurícula esquerda</i>			
Não dilatada (N = 150)	12,0% (N = 18)	0,079	
Dilatada (N = 77)	20,8% (N = 16)		
<i>Alteração estrutural do VE</i>			
Sem alteração estrutural do VE (N = 103)	10,7 (N = 11)	0,076	
Com alteração estrutural do VE (N = 125)	19,2 (N = 24)		
<i>Geometria ventricular</i>			
Normal (N = 104)	10,6% (N = 11)	p = 0,101	Classe de referência
Remodeling concêntrico (N = 22)	13,6% (N = 3)		NS
HVE concêntrica (N = 50)	26,0% (N = 13)		OR = 2,97 (1,22-7,22) p = 0,016
HVE excêntrica (N = 51)	15,7% (N = 8)	NS	
<i>Função diastólica</i>			
Normal (N = 109)	10,1% (N = 11)	p = 0,05	Classe de referência
Disfunção grau 1 (N = 69)	18,8% (N = 13)		
Disfunção grau 2 (N = 51)	21,6% (N = 11)		OR = 2,45 (0,98-6,11) p > 0,001
<i>Pressões de enchimento do VE</i>			
Normal (N = 194)	13,4% (N = 26)	p = 0,062	
Aumentadas (N = 35)	25,7% (N = 9)		

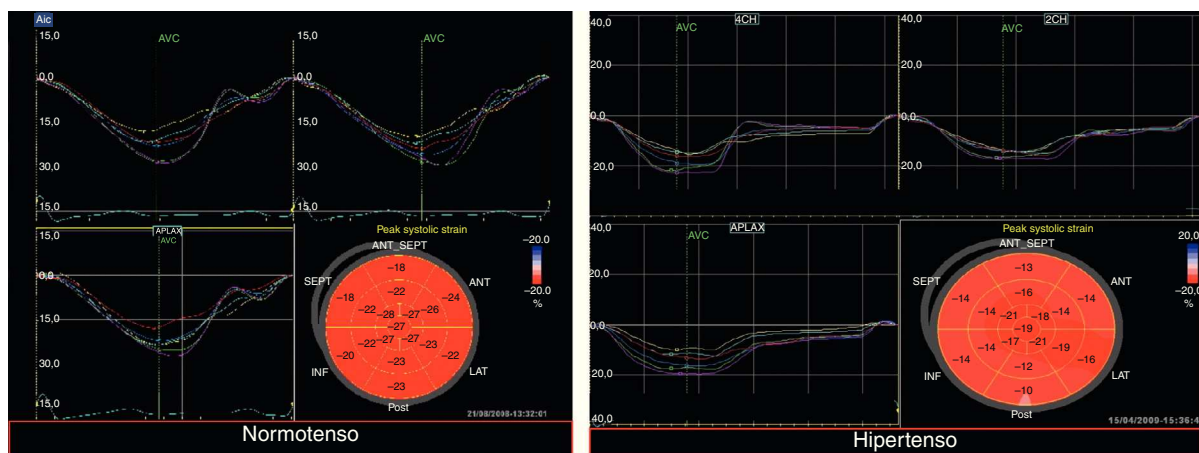


Figura 5 Curvas do pico sistólico do *strain* longitudinal das vias apicais e a imagem paramétrica do ventrículo esquerdo em *bull's-eye*, de um indivíduo normotenso (à esquerda) e de um indivíduo hipertenso (à direita).

estudo a torção foi indicada como um marcador precoce de disfunção sistólica, dado que este parâmetro revela-se alterado, muito antes dos danos tecidulares irreversíveis. Os autores descreveram um aumento do valor da torção no grupo de hipertensos, sobretudo à custa do aumento da rotação basal²³. O aumento da rotação tem sido também associado ao aumento de idade e alterações do enchimento diastólico²⁴.

As fibras subendocárdicas são as primeiras a serem afetadas pela fibrose intersticial e perivascular. As fibras longitudinais como consequência da sua localização subendocárdica proeminente são mais vulneráveis ao aumento da fibrose e da sobrecarga hemodinâmica. Assim, a função longitudinal é afetada mais cedo do que o desenvolvimento da disfunção das fibras circunferenciais responsáveis pela função circunferencial. Vários estudos recomendam a avaliação dos valores globais de deformação miocárdica longitudinal como marcador precoce de disfunção subclínica do VE²⁵⁻²⁷.

Limitações

Uma das limitações do estudo consiste no facto de as medições não terem sido diretamente validadas pela ressonância magnética cardíaca, no entanto, Amundsen et al.²⁸ demonstraram a existência de uma boa correlação entre os valores obtidos por *speckle tracking* e a ressonância magnética.

Outra das limitações é o facto de os *cut-offs* definidos resultarem de uma amostra de reduzidas dimensões, mas optou-se metodologicamente por este facto devido às características do grupo de hipertensos em estudo (idade, sexo e tipologia mediterrânica).

O facto de os indivíduos que constituem a amostra em estudo estarem medicados e controlados há muito tempo poderá torná-los não verdadeiramente representativos de todo o espectro de cardiopatia hipertensiva. Contudo, este é precisamente o subgrupo que se pretendeu analisar, uma vez que é neste grupo que a deteção de disfunção subclínica se torna mais importante, dado que pode levar a intervenções

mais precoces, eventualmente com impacto no prognóstico destes doentes.

Conclusões

No grupo de hipertensos em estudo a utilização do PG-SL e o PG-SrSL permitiu detetar graus de disfunção sistólica ventricular em indivíduos com fração de ejeção preservada, independentemente da presença ou não de alteração estrutural do VE, o que permite especular sobre o potencial e repercussão de intervenções mais precoces nestes indivíduos. Contudo, apenas a realização de estudos prospetivos multicêntricos longitudinais, com medição de variáveis prognósticas de médio e longo prazo, permitirão concluir sobre a relevância prognóstica destas alterações precoces.

A realização dum estudo prospetivo multicêntrico envolvendo uma população maior, com o objetivo de se criarem *cut-offs* da normalidade, dos parâmetros da deformação miocárdica que sejam representativos da população mediterrânica, seria igualmente de grande relevância. Em conclusão, a possibilidade de estudar parâmetros mais sensíveis de função ventricular esquerda permitiu identificar um conjunto de alterações precoces numa população ambulatória de indivíduos hipertensos com fração de ejeção preservada.

Tais alterações poderão representar potenciais marcadores de risco cardiovascular nestas populações e assim potencialmente identificar subgrupos de maior risco, em que uma intervenção mais precoce e mais agressiva possa vir a ter impacto significativo.

Estudos de *follow up* prolongado poderão avaliar a relevância clínica dos achados do presente estudo.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease. Guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. World Health Organization. Geneva: WHO; 2007.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al., The Comparative risk Assessment Collaborating Group. Selected major Risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360:1347–60.
- Martins L, Pinto F, Mendes J. Lesão dos órgãos alvo e a sua avaliação: ECG e Ecocardiograma. In: Polónia J, Carmona J, Saavedra J, editores In a hipertensão arterial na prática Clínica. Lisboa: Cortex - Publicações Técnica e Científicas Lda; 2006. p. 85–103.
- Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, et al. Continuous relation between ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension*. 2000;35:580–6.
- Owan TE, Hodge D, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251–9.
- van Dalen BM, Bosch JG, Kauer F, et al. Assessment of mitral annular velocities by speckle tracking echocardiography versus tissue Doppler imaging: Validation, feasibility and reproducibility. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:1302–8.
- Hulburt HM, Aurigemma GP, Hill JC, et al. Direct Ultrasound measurement of longitudinal, circumferential and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults. *Echocardiography*. 2007;24:723–31.
- Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: Speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005;112:3149–56.
- Geyer H, Caraciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: Fundamentals and clinical application. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:351–69.
- Braz Nogueira J. Avaliação do Risco Cardiovascular Global. Fatores de risco major. Hipertensão Arterial e diabetes. In: Polónia J, Carmona J, Saavedra J, editores In a hipertensão arterial na prática Clínica. Lisboa: Cortex - Publicações Técnica e Científicas Lda; 2006. p. 40.
- European Society of Hypertension e European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension. European Society of Hypertension and European Society of Cardiology. *Journal of Hypertension*. 2007;25:1105–87.
- National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560–72.
- Lang RM, Bierign M, Devereux RB, et al., Recommendations for Chamber Quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group. Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440–63.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:165–93.
- D'hooge J, Rademakers F. Myocardial Motion/Deformation - principles. In: Sutherland GR, Hatle L, Rademakers FE, Claus P, D'hooge J, Bijnens BH, editores Doppler myocardial imaging - a textbook. Leuven: Leuven University Press; 2005. p. 9–32.
- Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, 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*. 2000;102:1788–94.
- Weidemann F, Niemann M, Ertl G, et al. The different faces of echocardiographic left ventricular hypertrophy: Clues to the etiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:793–801.
- Sousa C, Gonçalves S, Pinto F. Treated arterial hypertension - which echocardiographic parameters should we monitor? *Rev Port Cardiol*. 2010;29:49–54.
- Narayanan A, Aurigemma G, Chinali M, et al. Cardiac mechanics in mild hypertensive heart disease: a speckle-strain imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:382–90.
- Dalen H, Thorstensen A, Aase S, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: The HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:176–83.
- Marwick TH, Leano R, Brown J, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography - definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:80.
- Han W, Xie M, Wang X, et al. Assessment of left ventricular global twist in essential hypertensive heart by speckle tracking imaging. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2008;28:114.
- Kang S, Lim H, Choy B, et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:907–11.
- Kim HK, Sohn DW, Lee SE, et al. Assessment of left ventricular rotation and torsion with two-dimensional speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:45–53.
- Kosmala W, Plaksej R, Joerg M, et al. Progression of left ventricular functional abnormalities in hypertensive patients with heart failure: An ultrasonic two-dimensional speckle tracking study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:1309–17.
- Ballo P, Quatrini I, Giacomini E, et al. Circumferential versus longitudinal systolic function in patients with hypertension: A nonlinear relation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:298–306.
- D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: Principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1:154–70.
- Amundsen BH, Helle-Vale T, Edvardsen T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: Validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;47:789–93.