

Avaliação da repolarização ventricular em pacientes com hipertensão arterial – estudo comparativo

Ventricular repolarization in hypertensive patients: a comparative study

Elisabete Tomás¹, Telmo Pereira²

RESUMO

Os pacientes hipertensos apresentam morbidade e mortalidade elevadas, em virtude da degradação do sistema cardiovascular. As alterações induzidas pelo processo hipertensivo crônico nesses doentes resulta, na maioria das vezes, no aparecimento da hipertrofia ventricular esquerda (HVE). As medidas da repolarização ventricular traduzem o estado da repolarização e as suas variações são preditivas da ocorrência de arritmias ventriculares malignas. O principal objetivo deste estudo é avaliar se a hipertensão arterial (HA) é um fator determinante da maior dispersão da repolarização ventricular e se a HVE intensifica essa alteração. Os mesmos parâmetros serão avaliados em indivíduos normais, de modo a poder realizar a comparação entre as populações. A amostra em estudo incluiu 100 pacientes hipertensos (56% do sexo feminino), com idade média de $67,64 \pm 10,95$, sendo divididos em dois grupos segundo a presença ou não de HVE (19% vs. 81%, respectivamente). O grupo de controle foi constituído por 141 indivíduos saudáveis (73% do sexo feminino), com idade média de $19,12 \pm 1,37$. Todos os sujeitos foram submetidos à realização do eletrocardiograma de 12 derivações. Foram avaliados os intervalos QT, QTpeak, Tpeak-end e respectivas dispersões. O intervalo QTc esteve aumentado em 40% dos indivíduos em V5, 28% em DII e 25% em V1; todos os parâmetros da repolarização avaliados foram significativamente superiores nos pacientes hipertensos comparativamente ao grupo controle; 19% dos indivíduos hipertensos possuíam HVE; o intervalo Tpeak-end não foi afectado pela HVE, no entanto a sua dispersão revelou-se aumentada; o principal efeito da hipertrofia foi o aumento da dispersão QTpeak, contraria-

ABSTRACT

Patients with arterial hypertension (AH) have a high morbidity and mortality, due to the degradation of the cardiovascular system. The modifications induced by the hypertensive chronic process in these patients are in most the left ventricular hypertrophy (LVH). The measures of ventricular repolarization translate there state and his variations predict the incidence of malignant ventricular arrhythmias. The objective of this study was to investigate if AH is a determinative factor of the biggest dispersion of ventricular repolarization and if LVH intensifies this modification. The same parameters will be valued at normal individuals to do the comparison between the populations. Study group include 100 hypertensive patients (56% women), with middle age of $67,64 \pm 10,95$, and were divided into two groups according to the presence or not of LVH (19% vs. 81%, respectively). The control group was constituted by 141 healthy individuals (73% women), with middle age of $19,12 \pm 1,37$. All the subjects submitted the 12 derivations electrocardiogram. There were investigated the QT, QTpeak, Tpeak-end intervals and respective dispersions. The interval QTc was increased in 40% of the individuals at V5, 28% at DII and 25% at V1; all the evaluated repolarization parameters were significantly greater in the hypertensive patients than in control group; 19% of the hypertensive individuals had HVE; the Tpeak-end interval was not affected by LVH, however, his dispersion was increased; the main effect of LVH was an increase in QTpeak dispersion, in contrast to the QT dispersion, which significant differences were not obtained comparatively to the hypertensive ones without LVH. In conclusion, hypertensive patients have changes in

Recebido: 15/3/2010 Aceito: 26/8/2010

1 Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias (ESALD), Castelo Branco.

2 Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra (ESTeSC).

Correspondência para: Telmo Pereira. Rua Miguel Torga, 5, 2º dto – 3200-159 – Lousã, Portugal. Telefones: (00351 239) 995319/(00351 96) 5258956. E-mail: telmopereira@spc.pt

mente à dispersão QT, em que não se obtiveram diferenças significativas comparativamente aos hipertensos sem HVE. Concluindo, os pacientes hipertensos possuem alterações na repolarização ventricular que lhes confere um maior perfil arritmogênico, agravado pela presença de HVE.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial, repolarização ventricular, hipertrofia ventricular esquerda.

ventricular repolarization, what gives them a bigger arrhythmogenic profile, aggravated by the presence of LVH.

KEYWORDS

Arterial hypertension, ventricular repolarization, left ventricular hypertrophy.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma doença que acomete grande parte da população nacional, sendo responsável por uma percentagem significativa da morbidade e mortalidade cardiovascular. As modificações cardíacas induzidas pelo processo hipertensivo crônico, especialmente no que diz respeito à hipertrofia miocárdica, já foram alvo de diversos estudos. Entretanto, apesar disso, ainda não está claro o mecanismo eletrofisiológico responsável pela maior incidência de morte súbita nos portadores de hipertrofia miocárdica secundária à HA¹.

No nível elétrico, o intervalo QT traduz a repolarização ventricular, cujas alterações refletem a sua heterogeneidade, onde áreas do miocárdio ventricular sofrem atrasos de condução, expressa pela dispersão do intervalo QT (dQT). Essas alterações podem resultar em mecanismos facilitadores do desencadeamento de taquiarritmias malignas².

Mais recentemente, foram propostos dois novos indicadores de alterações na repolarização ventricular: QTpeak (QTp) e Tpeak-end (Tp-e); este último reflete a dispersão transmembrana da repolarização, sendo um período vulnerável para o desenvolvimento de arritmias por reentrada³. Alguns estudos avaliaram esses parâmetros em pacientes com HA, associando também a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), considerando os pacientes com alto risco de desenvolver arritmias ventriculares malignas⁴⁻⁶.

Considerando que em Portugal não existe qualquer estudo realizado relativamente a esse tema, o objetivo deste estudo é avaliar se a HA, em virtude dos seus efeitos modificadores sobre a estrutura ventricular, é um fator determinante da maior dispersão da repolarização ventricular e se a intensidade dessas modificações ventriculares, traduzidas pela detecção eletrocardiográfica de HVE, intensifica essa alteração. Os mesmos parâmetros serão avaliados em indivíduos normais, de modo a poder realizar a comparação entre as populações.

MATERIAL E MÉTODOS

AMOSTRA

A amostra em estudo incluiu 100 pacientes hipertensos (56% do sexo feminino), com idade média de $67,64 \pm 10,95$, sendo divididos em dois grupos segundo a presença ou não de HVE (19% vs. 81%, respectivamente). Foi também incluído no estudo um grupo de controle constituído por 141 indivíduos saudáveis (73% do sexo feminino), com idade média de $19,12 \pm 1,37$.

Todos os sujeitos foram submetidos à realização do eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações.

Todos os indivíduos referiram estar sob medicação anti-hipertensiva.

PROCEDIMENTOS

Realizaram-se ECGs de repouso de 12 derivações em todos os indivíduos. Foi utilizado o eletrocardiógrafo Schiller AT-102, fazendo o registo a uma velocidade de 50 mm/s e a uma amplitude de 2 mV. Avaliaram-se apenas três derivações eletrocardiográficas (DII, V1 e V5).

Fez-se uma medição manual do intervalo QT (do início do QRS até o fim da onda T) e do intervalo QTp (do início do QRS até o pico da onda T). O intervalo Tp-e foi determinado subtraindo o intervalo QTp do intervalo QT. O intervalo QT foi corrigido com a frequência cardíaca por meio da fórmula de Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$). O final da onda T foi definido como o retorno à linha de base observada no ECG. Quando não foi possível definir o fim ou o pico da onda T, a derivação em causa foi descartada.

Foram ainda analisadas a dispersão QT (dQT), a dispersão QTpeak-end (dQTp) e a dispersão Tpeak-end (dTp-e).

O intervalo QT foi considerado prolongado quando superior a 460 ms nos homens e superior a 440 ms nas mulheres⁷.

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentassem alterações no ritmo cardíaco, no segmento ST e na condução intraventricular.

A HVE foi diagnosticada por meio do ECG, pelo índice de Sokolow-Lyon, em que se confirma a existência de HVE quando o somatório da amplitude da onda S em V1 ou V2 com a amplitude da onda R em V5 ou V6 é igual ou superior a 38 mm⁸.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados relativos aos sujeitos da amostra foram informatizados e tratados com recurso ao programa SPSS para Windows, versão 17.0. A distribuição das variáveis foi testada, quanto à normalidade, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e, quanto à homogeneidade das variâncias, pelo teste de Levene. Recorreu-se a uma estatística descritiva simples para caracterização geral da amostra e da distribuição das variáveis.

A análise estatística dos dados recorreu ao teste *t* de Student (dois grupos) para comparações entre grupos, para amostras independentes ou emparelhadas consoante o apropriado e ao teste de qui-quadrado.

Os valores estão apresentados como média \pm desvio-padrão. O critério de significância estatística utilizado foi um valor de $p \leq 0,05$ para um intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

Analisando a percentagem de indivíduos hipertensos com o intervalo QTc aumentado, obtiveram-se os seguintes resultados expostos na figura 1.

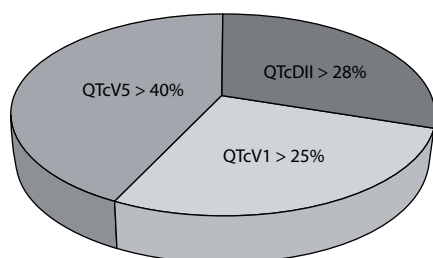


Figura 1. Percentagem de pacientes hipertensos com os intervalos QT aumentados.

Pela análise da figura 1, verifica-se que 40% dos indivíduos tiveram o intervalo QTc aumentado em V5, 28% em DII e 25% em V1.

Na tabela 1 apresentam-se os valores médios dos intervalos QT, QTp e Tp-e. Pode-se verificar que os valores dos três parâmetros da repolarização são significativamente superiores nos pacientes hipertensos comparativamente ao grupo controle.

Tabela 1. Intervalos QT, QTp e QTp-e nos grupos de controle e dos hipertensos

	Controle	HA
QTII	362,06 \pm 29,36	401,25 \pm 40,19*
QT1	363,19 \pm 33,62	389,80 \pm 39,40*
QT5	367,09 \pm 27,81	404,10 \pm 43,67*
QTpII	281,63 \pm 28,27	315,73 \pm 34,02*
QTp1	285,32 \pm 29,44	304,18 \pm 36,72*
QTp5	283,19 \pm 25,76	314,90 \pm 39,07*
Tp-eII	70,72 \pm 14,290	85,52 \pm 17,52*
Tp-e1	77,80 \pm 16,22	85,61 \pm 16,81*
Tp-e5	84,11 \pm 13,84	89,20 \pm 20,38*

* $P < 0,05$, indicando uma diferença significativa em relação ao grupo de controle.

No que respeita aos parâmetros da dispersão ventricular, verificaram-se exatamente os mesmos resultados, estando todos significativamente aumentados no grupo dos hipertensos (Figura 2).

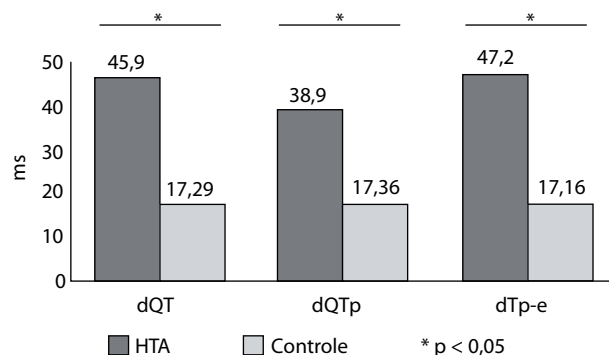


Figura 2. Diferenças nos parâmetros de dispersão da repolarização ventricular entre o grupo controle e o grupo com HA.

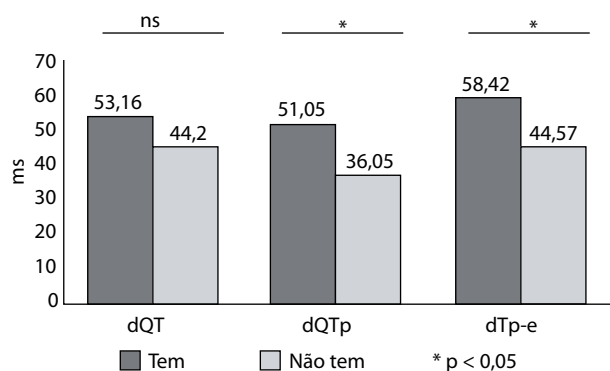
Dentre os pacientes hipertensos, verificou-se que apenas 19% possuíam HVE e 68,4% deles eram do sexo masculino.

Tal como já foi referido, a duração do intervalo Tp-e foi usada como indicador da dispersão da repolarização transmural. Neste estudo não foi encontrado nenhum efeito da HVE no que respeita ao intervalo Tp-e (Tabela 2). Pelo contrário, respectivamente aos restantes índices da heterogeneidade elétrica, verificaram-se diferenças significativas entre os indivíduos com e sem HVE.

Contrariamente ao que acontece no intervalo Tp-e, quando avaliada a sua dispersão, verificou-se que de fato existe uma diferença significativa nos pacientes com HVE. O mesmo se constata na análise da dQTp, verificando-se que a HVE provoca o aumento desse parâmetro. No que respeita à dQT, o mesmo já não acontece. Verificou-se que não existem diferenças significativas nos pacientes com HVE. Esses resultados podem ser analisados na figura 3.

Tabela 2. Intervalos QT, QTp e QTp-e no grupo dos pacientes hipertensos

	HVE		P <
	Tem	Não Tem	
QTII	426,32 ± 54,59	395,06 ± 33,43	0,002
QT1	408,42 ± 51,76	385,32 ± 34,75	0,021
QT5	431,05 ± 55,27	397,78 ± 38,21	0,002
QTpII	338,42 ± 44,51	310,13 ± 28,59	0,001
QTp1	318,42 ± 50,80	300,76 ± 31,94	0,059
QTp5	340,53 ± 57,20	308,98 ± 30,99	0,001
Tp-eII	87,89 ± 17,82	84,94 ± 17,52	ns
Tp-e1	90,00 ± 14,53	84,56 ± 17,23	ns
Tp-e5	90,53 ± 23,45	88,89 ± 19,75	ns

**Figura 3.** Parâmetros de dispersão da repolarização ventricular nos pacientes com e sem HVE.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O intervalo QT tem sido o parâmetro mais tradicional e mais amplamente utilizado como indicador de alterações na repolarização ventricular. De fato, vários estudos têm demonstrado que esse parâmetro é um marcador de risco de morbidade e mortalidade cardiovascular⁶.

Neste estudo, verificou-se um aumento do intervalo QTc em 40% dos indivíduos hipertensos na derivação V5, 28% em DII e 25% em V1, podendo-se confirmar o maior perfil arritmogênico nesses pacientes.

Ao longo das últimas décadas, várias foram as tentativas em avaliar a suscetibilidade dos pacientes hipertensos à morte súbita^{4-6,9-23}. No entanto, não há ainda uma teoria única concordante. Enquanto uns¹⁰⁻¹⁸ afirmam que o prolongamento do intervalo QT e dQT desempenha um papel importante na estratificação dos pacientes hipertensos com maior risco cardiovascular, outros contrariam¹⁹⁻²² desvalorizando esse fato.

No que respeita ao presente estudo, verificou-se um aumento significativo em todos os parâmetros da repolarização avaliados nos indivíduos hipertensos relativamente ao grupo controle. No entanto, esses resultados podem estar enviesados

pelos diferenças extremas nas médias de idade entre os indivíduos hipertensos e os indivíduos normais ($67,64 \pm 10,95$ vs. $19,12 \pm 1,37$, respectivamente), podendo sobrevalorizar os resultados.

Quando avaliados esses parâmetros da repolarização nos pacientes hipertensos com HVE, os resultados revelaram-se mais controversos. Os intervalos QT e QTp mostraram-se de fato significativamente aumentados nos pacientes com HVE relativamente aos pacientes sem HVE (Tabela 2), levando a reforçar a ideia de que a duração do potencial de ação é heterogênea ao longo do miocárdio hipertrofiado⁵.

No entanto, nos indivíduos com HVE, verificou-se um aumento da dQTp contrariamente à dQT, em que não houve diferenças significativas. Esses resultados sugerem que não é suficiente analisar apenas as alterações nos intervalos da dispersão QT e QTp, tal como o que se verifica na maioria dos estudos sobre o mesmo assunto. Existem apenas dois estudos em que a dQTp foi medida, mas os seus resultados são inconsistentes. No estudo realizado por Wolk *et al.*⁵, os resultados são coincidentes com o presente estudo, ou seja, a HVE provocou um aumento na dQTp sem alterar a dQT, enquanto no estudo de Oikarinen *et al.*¹⁵ ambos os intervalos de dispersão estavam aumentados na presença de HVE. Concordando com Wolk *et al.*⁵, pode-se afirmar que a divergência encontrada entre a dQT e dQTp sugere que esses dois parâmetros refletem fenômenos fisiopatológicos diferentes. Esses fenômenos nunca foram estudados ou referidos anteriormente e, por isso, o possível mecanismo é ainda desconhecido, sendo apenas uma especulação científica.

Os intervalos QT e QTp podem ser considerados indicadores da dispersão da repolarização do miocárdio médio e epicárdico, respectivamente, uma vez que a duração do potencial de ação das células musculares determina o intervalo QT e a duração do potencial de ação das células epicárdicas determina o intervalo QTpeak¹⁰. Desse modo, pode-se afirmar que a HVE aumenta a duração do potencial de ação epicárdico e, conseqüentemente, a dispersão da repolarização transepicárdica.

No que respeita ao intervalo Tp-e, apenas três estudos avaliaram esse parâmetro em pacientes hipertensos. Wolk *et al.*⁵ não encontraram diferenças significativas no intervalo Tp-e entre os indivíduos normais e os indivíduos hipertensos com HVE. Pelo contrário, os outros dois estudos, Saba *et al.*²³ e Salles *et al.*⁶, verificaram que a duração do intervalo Tp-e estava aumentada nos pacientes com HVE.

Neste estudo não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no intervalo Tp-e entre os pacientes com e sem HVE, sugerindo que a dispersão da repolarização transmural não é afetada pela presença de HVE nos pacientes hipertensos. No entanto, analisando os valores médios, o intervalo Tp-e está realmente aumentado nos pacientes com HVE, o que permite

afirmar o possível perfil arritmogênico desses pacientes. Esse fato pode ser reforçado por meio dos resultados obtidos na dTp-e, em que se constataram diferenças significativas entre ambos os grupos de pacientes hipertensos (Figura 3). Dessa forma, o perfil arritmogênico desses pacientes poderá não ser apenas no nível transmural, mas em um nível mais global do músculo cardíaco.

Recentemente, foram confrontados o mais tradicional (intervalo QT) contra os mais recentes (intervalo QTp e intervalo Tp-e) indicadores de alterações na repolarização ventricular^{6,24}. As conclusões foram concordantes, afirmando que os novos indicadores da dispersão da repolarização não trazem informação adicional na estratificação do risco cardiovascular nos pacientes hipertensos.

Uma das limitações deste estudo, e que pode ter interferido nos resultados, tem a ver com o diagnóstico de HVE, tendo em vista que foram encontrados muito poucos indivíduos com HVE (19%). Os resultados dos pacientes com HVE podem estar condicionados pelo critério utilizado para o seu diagnóstico, uma vez que o ECG é um exame com sensibilidade e especificidade baixas. De fato, nesta amostra podem existir falsos-negativos ou falsos-positivos e, dessa forma, uma avaliação ecocardiográfica poderia documentar melhor o aumento da massa ventricular esquerda. Outro fator, talvez o mais plausível, é o controle da HA por meio da terapêutica anti-hipertensiva, que provoca a regressão progressiva da HVE. A concordância dos resultados deste estudo com os resultados de Wolk *et al.*⁵ pode ser também devida ao número reduzido de indivíduos com HVE (19 vs. 23, respectivamente), sendo por isso aconselhável que futuramente se realizem estudos com maior número de indivíduos com HVE, para que amostra seja mais consistente.

Por outro lado, a seleção da amostra dos pacientes hipertensos foi feita ao acaso, ou seja, consistiu nos pacientes que foram referenciados para realização de ECG, sem qualquer consulta prévia de informação clínica. Dados como o estágio da HA, o tipo de medicação e a existência de doença coronária não estiveram disponíveis.

Mediante a análise dos resultados obtidos e contrapondo-os com os artigos relacionados, pode-se concluir que não existe uma resposta consistente e clara no que respeita ao significado clínico independentemente do prolongamento da repolarização ventricular nos pacientes hipertensos.

Apesar de a amostra de pacientes com HVE ser reduzida, é de salientar as diferenças significativas existentes na duração dos intervalos QT e QTp, podendo sugerir, e de acordo com estudos anteriores, que a HVE produz um aumento da dispersão da repolarização ao longo do miocárdio epicárdico, colocando esses indivíduos em maior risco para o desenvolvimento de arritmias malignas.

Perspectivando a presente investigação, sugere-se que o estudo da HVE seja realizado por meio do ecocardiograma e em número próximo ao dos indivíduos sem HVE, verificando as correções à frequência cardíaca, já que esta influencia a duração do intervalo QT. Além disso, seria importante que se estabelecessem critérios universais para a medição dos diferentes parâmetros, de modo a evitar as condições pessoais dos avaliadores.

REFERÊNCIAS

- Macedo M, Lima M, Silva A, Alcântara P, Ramalinho V, Carmona J. Prevalência, conhecimento, tratamento e controlo da hipertensão em Portugal. Estudo PAP. *Rev Port Cardiol.* 2007;26(1):21-39.
- Montanez A, Ruskin JN, Hebert PR, Lamas GA, Hennekenes CH. Prolonged QTc interval and risks of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population. *Arch Intern Med.* 2004;164:943-8.
- Yan G, Lankipalli RS, Burke JF, Musco S, Kowey PR. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol.* 2003;3(42):401-9.
- Sani IM, Solomon DS, Imhogene OA, Ahmad AM, Bala GS. QT dispersion in adult hypertensives. *J Natl Med Assoc.* 2006;98(4):631-6.
- Wolk R, Mazurek T, Wasek W, Resler J. Left ventricular hypertrophy increases transepical dispersion of repolarization in hypertensive patients: a differential effect on QTpeak and QTend dispersion. *Eur J Clin Invest.* 2001;31(7):563-9.
- Salles GF, Cardoso CRL, Leocadio SM, Muxfeldt E. Recent ventricular repolarization marker in resistant hypertension: are they different from the traditional QT interval? *Am J Hypertens.* 2008;21(1):47-53.
- Surawicz B, Knilans T. *Chou's electrocardiography in clinical practice.* 5. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
- European Society of Hypertension (ESH)/European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1011-53.
- Polónia J, Carmona J, Saavedra J. *A hipertensão arterial na prática clínica.* Lisboa: Córtes Publicações Técnicas e Científicas Lda.; 2006.
- Akhobadze TT, Chumburidze VB, Kurashvili RB, Khelashvili MG, Khidsheli TT, Nacopia NA, *et al.* QT dispersion in arterial hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;14.
- Dimopoulos S, Nicosia F, Donati P, Vecchi MD, Zulli R, Grassi V. QT dispersion and left ventricular hypertrophy in elderly hypertensive and normotensive patients. *Angiology.* 2008;59(5):605-12.
- Ghanem WMA, Murin J, Jaber J, Radman A, Bulas J, Kozliková K. QT dispersion intervals in hypertensives with left ventricular hypertrophy. *Vnitř Lek.* 2001;47(1):20-4.
- Saadeh AM. Relation between age, ventricular arrhythmia, left ventricular hypertrophy and QT dispersion in patients with essential hypertension. *Acta Cardiol.* 2004;59(3):249-53.
- Shipilova T, Pshenichnikov I, Kaik V, Volozh O, Abina E, Solodkaia E, *et al.* Heart rate and QT-interval dispersion with consideration of left ventricular geometry in a population study of men and women aged 35-59 years. *Kardiologiia.* 2005;45(11):55-9.
- Oikarinen L, Nieminen MS, Nieminen M, Viitasalo M, Toivonen L, Jern S, *et al.* QRS duration and QT interval predict mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension.* 2004;43:1-6.
- Facchini M, Malfatto G, Ciambellotti, Riva B, Bragato R, Branzi G, *et al.* Markers of electrical instability in hypertensive patients with and without ventricular arrhythmias. Are they useful in identifying patients with different risk profiles? *J Hypertens.* 2000;18(6):763-8.
- Przewlocka-Kosmala M, Kosmala W. QT dispersion and left ventricular geometry in hypertensive patients. *Pol Arch Med Wewn.* 2003;109(3):251-5.
- Szymanski L, Mandeki T, Twardowski R, Mizia-Stec K, Szulc A, Jastrzebska-Maj E. QT dispersion and characteristics of left ventricular hypertrophy in primary hypertension. *Pol Arch Med Wewn.* 2002;107(1):19-27.
- Schillaci G, Pirro M, Ronti T, Fabio G, Pucci G, Innocente S, *et al.* Prognostic impact of prolonged ventricular repolarization in hypertension. *Arch Intern Med.* 2006;166:909-13.
- Sharp DS, Masaki K, Burchfiel CM, Yano K, Schatz IJ. Prolonged QTc interval, impaired pulmonary function, and a very lean body mass jointly predict all-cause mortality in elderly men. *Ann Epidemiol.* 1998;8:99-106.

21. Elming H, Holm E, Jun L. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J*. 1998;19:1391-400.
22. Saadeh AM, Jones JV. Predictors of sudden cardiac death in never previously treated patients with essential hypertension: long-term follow-up. *J Hum Hypertens*. 2001;15(10):677-80.
23. Saba M, Arain S, et. al. Relation between left ventricular geometry and transmural dispersion of repolarization. *Am J Cardiol*. 2005;96:952-5.
24. Salles GF, Cardoso CRL, Muxfeldt ES. Prognostic value of ventricular repolarization prolongation in resistant hypertension: a prospective cohort study. *J Hypertens*. 2009;27(5):1094-101.