

# Massa Ventricular Esquerda em Portadores de Insuficiência Cardíaca

Marcello Ricardo Paulista Markus, Humberto Felício Gonçalves de Freitas, Paulo Roberto Chizzola, Gisela Tunes da Silva, Antonio Carlos Pedroso de Lima, Alfredo José Mansur  
São Paulo, SP

## Objetivo

Avaliar a massa ventricular esquerda em pacientes com insuficiência cardíaca, as correlações com outras variáveis clínicas e com o prognóstico.

## Métodos

Foram estudados 587 pacientes com idades entre 13,8 anos e 68,9 anos, 461 (78,5%) homens e 126 (21,5%) mulheres. A massa ventricular esquerda foi estimada com o uso do ecocardiograma no modo M e indexada pela altura.

## Resultados

O índice da massa ventricular esquerda variou de 35,3 g/m a 333,5 g/m e aumentou conforme a idade. O índice da massa ventricular esquerda foi maior nos homens (média 175,7 g/m) do que nas mulheres (média 165,7 g/m). O índice da massa ventricular esquerda foi maior nos portadores de cardiomiopatia hipertensiva (média 188,1 g/m), de cardiomiopatia dilatada idiopática (média 177,7 g/m) e de cardiomiopatias de outras etiologias (média 175,1 g/m) do que nos portadores de cardiomiopatia chagásica (média 164,3 g/m) e isquêmica (média 162 g/m). O índice da massa ventricular esquerda de portadores de insuficiência cardíaca demonstrou associação com a idade, o sexo, a etiologia e o diâmetro do átrio esquerdo. A correlação com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi negativa - o aumento do índice da massa ventricular esquerda associou-se à redução da fração de ejeção. O risco relativo de óbito foi 1,22 para cada acréscimo de 50 g/m no índice da massa ventricular esquerda.

## Conclusões

A estimativa da massa ventricular esquerda pode contribuir para a avaliação prognóstica de portadores de insuficiência cardíaca.

## Palavras-chave

massa ventricular esquerda, hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, prognóstico

A hipertrofia ventricular esquerda foi identificada como um fator de risco de morbidade e mortalidade cardiovascular no estudo de Framingham<sup>1-3</sup>.

Portadores de insuficiência cardíaca por disfunção ventricular sofrem modificações anatômicas cardíacas que foram reunidas no conceito de remodelamento cardíaco<sup>4</sup>. O remodelamento se desenvolve nas diversas circunstâncias clínicas e em diferentes pacientes de modo heterogêneo.

Do ponto de vista clínico, observamos grandes diferenças na massa ventricular esquerda, estimada no exame físico, no eletrocardiograma ou na dimensão da imagem cardíaca na radiografia do tórax. Observamos também, em portadores de insuficiência cardíaca de uma mesma etiologia, pacientes com condição funcional semelhante, mas com diferentes magnitudes da imagem cardíaca na radiografia do tórax.

Do ponto de vista ecocardiográfico, foram verificadas maior mortalidade e maior taxa de hospitalização por doenças cardiovasculares em portadores de disfunção ventricular esquerda e hipertrofia ventricular esquerda. A estimativa ecocardiográfica da massa ventricular esquerda acrescentou informação prognóstica a outros fatores de risco cardiovascular. Entretanto, a avaliação da hipertrofia ventricular esquerda, em relação a outras variáveis clínicas, sugeriu a independência entre a hipertrofia e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo<sup>5</sup>, achado diferente de estudo inicial que realizamos. Os testes de correlação da massa ventricular esquerda com a idade, a duração dos sintomas, a pressão diastólica final no ventrículo esquerdo e as pressões sistólica e de oclusão da artéria pulmonar não revelaram valores estatisticamente significativos. A correlação foi significativa com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo calculada pelo ecocardiograma. A análise de regressão *stepwise* demonstrou correlação negativa entre a massa ventricular esquerda e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo<sup>6</sup>.

Em estudo de necrópsia, verificou-se que portadores de cardiomiopatia hipertensiva, isquêmica e idiopática apresentavam pesos semelhantes e superiores ao de portadores de cardiomiopatia da doença de Chagas<sup>7</sup>.

Portanto, a observação clínica, os estudos ecocardiográficos e de necrópsia permitem a hipótese que a massa ventricular esquerda possa ser uma variável relevante no prognóstico de portadores de insuficiência cardíaca. Nesse contexto, formulamos a hipótese que a massa ventricular esquerda também possa oferecer informação prognóstica em portadores de insuficiência cardíaca sintomática.

Nosso objetivo foi verificar, em casuística numerosa de portadores de insuficiência cardíaca, em acompanhamento por mais de dez anos, a distribuição da massa ventricular esquerda estimada no ecocardiograma, suas correlações com outras variáveis clínicas e a sua potencial influência prognóstica.

## Métodos

Foi constituída uma coorte de pacientes ambulatoriais portadores de insuficiência cardíaca, na qual foi realizado um corte transversal<sup>8</sup> para a avaliação da massa ventricular esquerda.

O diagnóstico de insuficiência cardíaca foi feito com base nos critérios de Framingham<sup>9</sup> e o diagnóstico da etiologia da insuficiência cardíaca baseado em critérios prévios<sup>10</sup> e na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima revisão, 1993 (CID 10).

Foram incluídos no estudo, pacientes com idade < 75 anos e com o diagnóstico de insuficiência cardíaca sintomática por disfunção ventricular sistólica.

Foram excluídos pacientes com insuficiência cardíaca por cardiomiopatia passíveis de tratamento cirúrgico (revascularização do miocárdio, aneurismectomia, plástica ou substituição valvar) e pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, doença pulmonar obstrutiva crônica, infarto agudo do miocárdio recente e angina instável. Também foram excluídos pacientes com clearance de creatinina inferior a 30ml/kg/min, insuficiência hepática, doença arterial periférica, doença cerebrovascular, diabetes mellitus tipo I, infecção recente, neoplasias ou doença péptica ulcerosa ativa.

Foram estudados 587 portadores de insuficiência cardíaca, com idade de 13,8 anos a 68,9 anos (média 45,6 anos, desvio padrão 10,3 anos), 461 (78,5%) homens e 126 (21,5%) mulheres, no período de abril de 1991 a dezembro de 2000.

O tempo decorrido, em relação ao início dos sintomas e a entrada no estudo variou de 6,9 dias a 243,5 meses (média 50,1 meses, desvio padrão 49 meses).

A insuficiência cardíaca foi atribuída à cardiomiopatia isquêmica em 114 (19,4%) pacientes, chagásica em 97 (16,5%), hipertensiva em 82 (14%) e à outras etiologias em 73 (12,4%). Em 221 (37,7%) pacientes a insuficiência cardíaca foi atribuída à cardiomiopatia dilatada idiopática.

Características ecocardiográficas, radioisotópicas, eletrocardiográficas e funcionais da população estudada são apresentadas na tabela I.

Os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente. O tratamento clínico incluiu a orientação dietética e dos princípios gerais do tratamento e a receita de medicamentos ajustados às suas necessidades e tolerância. Os medicamentos incluíram inibidores da enzima conversora da angiotensina, diuréticos e digitálicos entre outros. Os betabloqueadores foram introduzidos, progressivamente, no tratamento a partir de 1997.

Dados evolutivos foram complementados com consultas aos registros hospitalares, contato telefônico pelos pesquisadores e pesquisa no ProAim - Programa de Aprimoramento de Informações de Mortalidade do Município da Cidade de São Paulo.

Medidas ecocardiográficas foram realizadas de acordo com os critérios recomendados pela Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>11</sup>.

A massa ventricular esquerda foi estimada com o emprego da expressão<sup>12</sup>:  $MVE \text{ (gramas)} = 0,8 \times \{1,04 \times [(DIVE + ESI + EPP)^3 - (DIVE)^3]\} + 0,6$  na qual: MVE = massa ventricular esquerda, EPP = espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo, ESI = espessura do septo interventricular, DIVE = diâmetro interno do ventrículo esquerdo.

A massa ventricular esquerda foi indexada para a altura do paciente (g/m)<sup>12</sup>. Em virtude desta indexação, passamos a utilizar

Tabela I - Características laboratoriais da população estudada

Variáveis	N	Média (desvio padrão)
Dados ecocardiográficos		
Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (mm)	587	8,3 (1)
Espessura do septo interventricular (mm)	587	8,3 (1,1)
Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (mm)	587	74,2 (9,5)
Diâmetro do átrio esquerdo (mm)	584	46,9 (8,2)
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	587	36,2 (7,8)
Espessura relativa da parede *	587	0,23 (0,05)
Ventriculografia radioisotópica		
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)	481	22,3 (8)
Fração de ejeção do ventrículo direito (%)	325	24 (8,2)
Eletrocardiograma dinâmico		
Frequência cardíaca máxima (bpm)	238	129 (26)
Frequência cardíaca mínima (bpm)	238	55,2 (13,6)
Taquicardia ventricular não sustentada (n)	149	92,8 (439,1)
Ergoespirometria		
Consumo máximo de O <sub>2</sub> (ml/kg/min)	102	15,1 (5,3)

\* soma das medidas da espessura da parede posterior com a espessura do septo interventricular dividida pelo diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo.

o termo índice da massa ventricular esquerda. Para comparações com o índice da massa ventricular esquerda, esta indexação também foi feita para as outras variáveis ecocardiográficas.

O índice da massa ventricular esquerda foi estudado em relação à idade, ao sexo, à duração dos sintomas, à fração de ejeção do ventrículo esquerdo e direito pela ventriculografia radioisotópica, ao consumo máximo de O<sub>2</sub> no exame ergoespirométrico e às frequências cardíacas máxima e mínima e à presença de taquicardia ventricular não sustentada no eletrocardiograma dinâmico de 24 horas.

As variáveis demográficas e funcionais da população estudada e do índice da massa ventricular esquerda foram inicialmente examinadas por meio de análise descritiva exploratória, identificando-se os valores mínimo, máximo, médio, mediano e do desvio padrão das variáveis estudadas. Em seguida, foi estudado o índice da massa ventricular esquerda quanto à probabilidade de sobrevivência com o emprego do método de Kaplan Meier<sup>13</sup>. O óbito foi considerado evento; intervenções cirúrgicas, incluindo o transplante, foram consideradas censura. As comparações foram feitas com os testes de *log - rank* e Breslow<sup>13</sup>.

Para avaliar as relações do índice da massa ventricular esquerda com as variáveis demográficas e funcionais, foi utilizada a regressão linear multivariada.

O risco relativo de óbito foi estimado por meio do modelo de riscos proporcionais de Cox<sup>14</sup>. Foi feita uma análise de resíduos para verificar se as suposições feitas para a utilização do modelo de Cox tinham sido satisfeitas. Os resultados estão apresentados como risco relativo, valor de p e respectivos intervalos de confiança de 95%.

Valores de p < 0,05 foram considerados significantes. Os cálculos foram realizados com o emprego do software SPSS, versão 10.0 e SAS, versão 8.2.

O protocolo foi aprovado pela Comitê Institucional de Pesquisa em Seres Humanos.



## Resultados

O Índice da massa ventricular esquerda variou de 35,3 g/m a 333,5 g/m (média 173,5 g/m, desvio padrão 44 g/m) e aumentou conforme a idade categorizada em quartis (fig. 1). O índice da massa ventricular esquerda variou de 79,7 g/m a 332,6 g/m (média 168,5 g/m, desvio padrão 41,4 g/m) nos pacientes com idade < 39,3 anos; de 96,2 g/m a 333,5 g/m (média 173,2 g/m, desvio padrão 46,8 g/m), nos pacientes com idade de 39,3 anos a 46,4 anos; de 86,5 g/m a 325,5 g/m (média 175,3 g/m, desvio padrão 44,4 g/m) nos pacientes com idade de 46,4 anos a 52,9 anos e de 35,3 g/m a 309,3 g/m (média 176,1 g/m, desvio padrão 42,6 g/m) nos pacientes com idade > 52,9 anos.

O índice da massa ventricular esquerda foi maior nos homens (variou de 35,3 g/m a 333,5 g/m [média 175,7 g/m; desvio padrão 44,3 g/m]) do que nas mulheres (variou de 88,2 g/m a 332,6 g/m [média 165,7 g/m, desvio padrão 42,3 g/m]) (fig. 2).

O índice da massa ventricular esquerda foi menor nos portadores de cardiomiopatia chagásica e isquêmica do que nos portadores de cardiomiopatia hipertensiva, de cardiomiopatia dilatada idiopática e de cardiomiopatias de outras etiologias (fig. 3). O índice da massa ventricular esquerda variou de 96,2 g/m a 309,3 g/m (média 188,1 g/m, desvio padrão 44,6 g/m) nos portadores de

cardiomiopatia hipertensiva; de 35,3 g/m a 332,6 g/m (média 177,7 g/m, desvio padrão 45,9 g/m) nos portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática; de 88,2 g/m a 333,5 g/m (média 175,1 g/m, desvio padrão 50,3 g/m) nos portadores de cardiomiopatia de outras etiologias; de 97,5 g/m a 239,6 g/m (média 164,3 g/m, desvio padrão 33,7 g/m) nos portadores de cardiomiopatia chagásica e de 86,5 g/m a 264,2 g/m (média 162 g/m; desvio padrão 39,5 g/m) nos portadores de cardiomiopatia isquêmica.

O índice da massa ventricular esquerda, categorizada em quartis, não mostrou diferença significativa em relação à probabilidade de sobrevivência (fig. 4).

O índice da massa ventricular esquerda aumentou 0,39 g/m para cada aumento de um ano na idade do paciente, mantendo-se as demais variáveis (sexo, etiologia, fração de ejeção do ventrículo

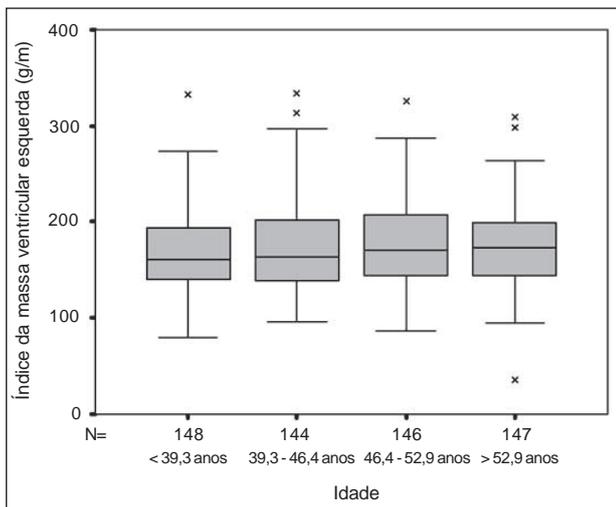


Fig. 1 - Índice da massa ventricular esquerda quanto à idade.

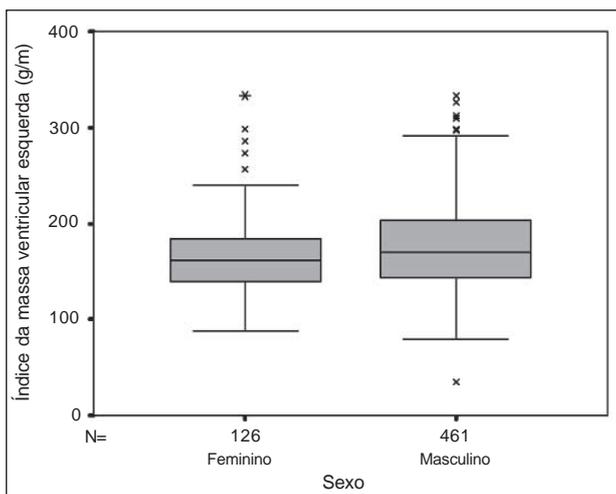


Fig. 2 - Índice da massa ventricular esquerda quanto ao sexo.

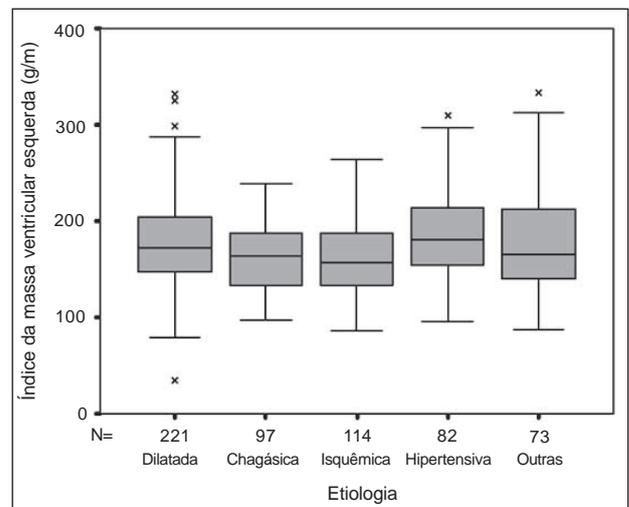


Fig. 3 - Índice da massa ventricular esquerda quanto à etiologia.

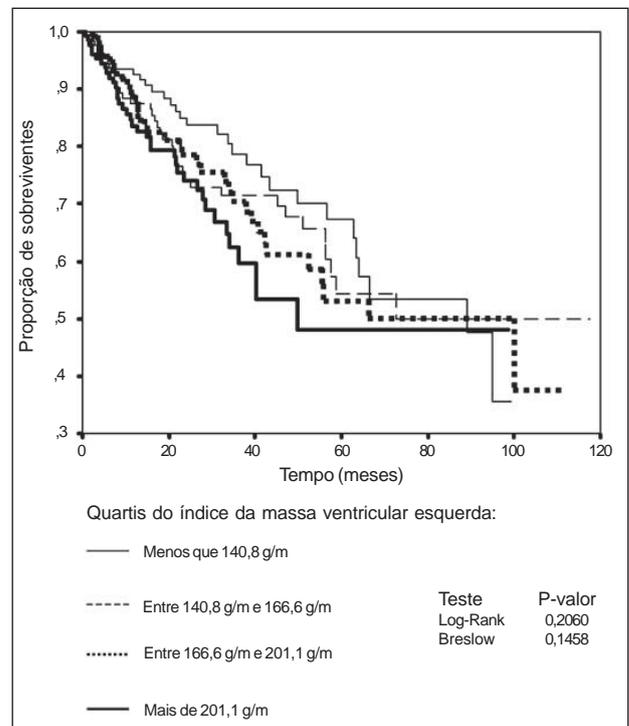


Fig. 4 - Índice da massa ventricular esquerda quanto à probabilidade de sobrevivência.

esquerdo pela ventriculografia radioisotópica e diâmetro do átrio esquerdo) constantes (tab. II). O índice da massa ventricular esquerda de pacientes do sexo masculino foi 11,2 g/m maior que o índice da massa ventricular esquerda de pacientes do sexo feminino.

O índice da massa ventricular esquerda de portadores de cardiomiopatia hipertensiva, quando comparados com portadores de cardiomiopatia isquêmica, apresentou um valor 27,4 g/m maior. Portadores de cardiomiopatia sem etiologia identificada e com cardiomiopatia de outras etiologias apresentaram, respectivamente, um valor 16,7 g/m e 12,9 g/m maior e portadores de cardiomiopatia chagásica não apresentaram diferença, estatisticamente, significativa no índice da massa ventricular esquerda em relação à dos portadores de cardiomiopatia isquêmica.

O índice da massa ventricular esquerda aumentou 6,96 g/m para cada aumento de 5 mm/m no diâmetro do átrio esquerdo.

O índice da massa ventricular esquerda, pela ventriculografia radioisotópica, apresentou uma relação negativa com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. O índice da massa ventricular esquerda diminuiu 1,2 g/m para cada aumento de uma unidade na fração de ejeção.

Para cada acréscimo de um g/m no índice da massa ventricular esquerda, o risco relativo de óbito aumentou 0,4% (p = 0,0418) (IC 95% 0 a 1%) Como o índice da massa ventricular esquerda, na nossa casuística variou de 35,35 a 333,52 g/m, o risco relativo de óbito foi 1,22 (IC 95% 1 a 1,49) para cada acréscimo de 50 g/m.

## Discussão

Estudamos coorte numerosa, de pacientes com insuficiência cardíaca sintomática de diferentes etiologias, incluindo a cardiopatia da doença de Chagas, atendidos na rotina ambulatorial em uma única instituição e acompanhados por uma década. Foram mais frequentes os portadores de cardiomiopatia sem etiologia identificada (idiopática, 37,7%), seguidos de portadores de cardiomiopatia isquêmica (19,4%), chagásica (16,5%) e hipertensiva (14%). Esta distribuição etiológica difere de outras casuísticas, nas quais predominaram a cardiomiopatia isquêmica (34% a 60% dos casos)<sup>15-17</sup>, a cardiomiopatia idiopática (18,2% a 59% dos casos)<sup>16,17</sup> e a etiologia hipertensiva (3,8% a 23,6% dos casos)<sup>16</sup>. Portanto, nossos resultados foram verificados de acordo com essas características, incluindo a distribuição etiológica.

Empregamos o ecocardiograma modo M para avaliar a massa ventricular esquerda. Alterações na dimensão e na geometria ventriculares podem induzir a imprecisões na estimativa do índice

da massa ventricular esquerda. A massa ventricular esquerda foi indexada pela altura pois portadores de insuficiência cardíaca podem apresentar variações de peso por retenção ou perda hídrica. Esta indexação foi validada na literatura, em estudo de alto rigor metodológico, que avaliou 864 indivíduos observando uma associação entre a massa ventricular esquerda e a altura (r = 0,39, p < 0,001 em homens; r = 0,23, p < 0,001 em mulheres)<sup>12</sup>. Além disso, a altura é fortemente associada com a massa corpórea magra, a qual é uma excelente preditora da massa ventricular esquerda<sup>18</sup>. Apesar de restrições, o ecocardiograma modo M tem sido utilizado em grandes estudos populacionais, incluindo aqueles que têm demonstrado a importante relação entre a massa ventricular esquerda e a morbidade e mortalidade cardiovasculares<sup>12,19</sup>.

A idade influenciou de modo independente no índice da massa ventricular esquerda. O aumento de um ano na idade associou-se ao acréscimo de 0,39 g/m no índice da massa ventricular esquerda. Essa observação difere de estudos populacionais anteriores, de indivíduos sem cardiomiopatia, nos quais a idade não teve influência sobre a massa ventricular esquerda<sup>20,21</sup>. Por outro lado, demonstrou-se no estudo de Framingham a associação da idade com a massa ventricular esquerda em portadores de cardiomiopatia, mas não se demonstrou tal associação nos indivíduos sem cardiomiopatia<sup>22</sup>. Portanto, o aparecimento de insuficiência cardíaca pode representar fator modulador das relações entre a massa ventricular esquerda e a idade.

O sexo influenciou de modo independente no índice da massa ventricular esquerda ajustada para altura; o índice da massa ventricular esquerda foi 11,2 g/m maior nos homens em relação às mulheres. Esse achado confirma dados anteriores de estudos epidemiológicos que incluíram pacientes hipertensos<sup>12,21,23,24</sup>. Assim, em relação ao sexo e ajustadas as outras variáveis de comparação, portadores de insuficiência cardíaca mantêm a diferença na massa ventricular esquerda.

O índice da massa ventricular esquerda foi mais elevado nos portadores de cardiomiopatia hipertensiva, seguida dos portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática. O índice da massa ventricular esquerda nos portadores de cardiomiopatia isquêmica e da cardiomiopatia da doença de Chagas não revelou diferença estatisticamente significativa. Estudo de portadores de estenose aórtica mostrou que o aumento na massa ventricular esquerda resultou de uma combinação de hipertrofia e hiperplasia de miócitos<sup>25</sup>. Portanto, os mecanismos que operam no aumento da massa ventricular provavelmente operam de modo diferente conforme a etiologia da cardiomiopatia que acarreta a insuficiência cardíaca.

Examinamos a relação entre o diâmetro do átrio esquerdo no ecocardiograma e o índice da massa ventricular esquerda. O índice da massa ventricular esquerda aumentou 6,96 g para cada aumento de 5 mm no diâmetro do átrio esquerdo. É de interesse neste estudo a estimativa numérica dessa relação. Uma hipótese é que as mesmas variáveis que influem na massa ventricular também possam influir no diâmetro do átrio esquerdo<sup>26,27</sup>. Alternativamente, o aumento da massa ventricular esquerda poderia contribuir para o aumento das dimensões atriais, seja por fatores hemodinâmicos ou bioquímicos. Embora a hipótese de aumento do átrio esquerdo secundário à disfunção diastólica do ventrículo esquerdo seja atraente, estudo em portadores de hipertensão arterial, com o uso de índices diastólicos de Doppler, não demonstraram essa ocorrência<sup>28</sup>. Por outro lado, esse mesmo estudo mostrou que o tamanho do átrio esquerdo, em hipertensos com hipertrofia ven-

Tabela II - Relações do índice da massa ventricular esquerda com variáveis demográficas e funcionais

Variável	Estimativa	Erro padrão	Valor de p
Idade	0,3925	0,1696	0,0210
Sexo (masculino)	11,2047	4,2188	0,0081
Etiologia hipertensiva	27,3629	5,8058	0,0261
Etiologia idiopática	16,6845	4,0165	<0,0001
Outras etiologias	12,9527	5,3999	<0,0001
Diâmetro interno do átrio esquerdo	13,9206	3,5392	<0,0001
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	-1,2411	0,2194	<0,0001
Fração de ejeção obtida pela ventriculografia radioisotópica.			



tricular esquerda pelo eletrocardiograma, era independente da massa ventricular esquerda<sup>28</sup>, o que demonstra a relação entre diâmetro do átrio esquerdo com a massa ventricular esquerda em pacientes com insuficiência cardíaca, mas não na hipertrofia miocárdica dos portadores de hipertensão arterial.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo, pela ventriculografia radioisotópica, apresentou uma relação negativa com o índice da massa ventricular esquerda. O aumento de uma unidade na fração de ejeção se associou a um decréscimo de 1,2 g/m no índice da massa ventricular esquerda. A associação do índice da massa ventricular esquerda e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo pela ventriculografia radioisotópica, pode contribuir para explicar a menor sobrevida decorrente do aumento do índice da massa ventricular esquerda. A influência da diminuição da fração de ejeção levando a um aumento na mortalidade foi observado em outros estudos<sup>15,29</sup>.

Embora a comparação das probabilidades de sobrevida dos pacientes, categorizados em quartis do índice da massa ventricular esquerda, não demonstrasse diferença estatisticamente significativa, o modelo dos riscos proporcionais de Cox revelou que para cada acréscimo de um g/m no índice da massa ventricular esquerda, o risco relativo de óbito aumentou 0,4%. Como o índice da massa

ventricular esquerda, na nossa casuística, variou de 35,35 g/m a 333,52 g/m, o risco relativo de óbito foi 1,22 para cada acréscimo de 50 g/m no índice da massa ventricular esquerda. No estudo de Framingham, com pacientes sem cardiomiopatia, para cada acréscimo de 50 g/m na massa ventricular esquerda, foi observado um risco relativo de óbito por doenças cardíacas de 1,73 nos homens e de 2,12 nas mulheres<sup>30</sup>. Numa casuística de pacientes idosos sem cardiomiopatia, cuja idade variou de 59 anos a 90 anos, a incidência de eventos coronarianos, para cada acréscimo de 50 g/m na massa ventricular esquerda, foi de 1,67 nos homens e de 1,60 nas mulheres<sup>31</sup>. Portanto, o aumento do índice da massa ventricular esquerda representa um fator prognóstico desfavorável.

Deve-se destacar que a casuística estudada é de pacientes sintomáticos, em fase avançada da doença. Estas observações, no entanto, podem não ser aplicáveis à população geral, ou portadores de insuficiência cardíaca em outra fase de evolução clínica.

Concluindo, a influência da massa ventricular esquerda não foi muito forte, mas poderia contribuir para a avaliação prognóstica dos portadores de insuficiência cardíaca. Além disso, em virtude desta verificação, as associações com outras variáveis, incluindo a correlação negativa com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo pela ventriculografia radioisotópica, requerem estudos adicionais.

## Referências

- Kannel WB, Dawber TR, Kaga A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961; 55: 33-50.
- Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969; 71: 89-105.
- Kannel WB. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1983; 75: 4-11.
- Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001; 110 Suppl 7A:37S-46S.
- Quinones MA, Weiner DH, Shelton BJ, Greenberg BH, Limacher MC, Koilipillai C et al. For the SOLVD Investigators. Echocardiographic predictors of one-year clinical outcome in study of left ventricular dysfunction (SOLVD) Trial and Registry: an analysis of 11 772 patients (abstract). *Circulation* 1993; 88 Suppl I:304.
- Nastari L, Mansur AJ, Freitas HFG et al. Massa miocárdica em portadores de insuficiência cardíaca. *Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1994; 4 Suppl B:27.
- Simão Filho C. Remodelamento ventricular esquerdo em cardiomiopatias de diferentes etiologias na sua forma dilatada. Estudo morfológico comparativo em peças anatómicas. Tese (Doutorado). São Paulo (SP): Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1998.
- Rouquayrol MZ, Almeida Filho N. Desenhos de pesquisa em epidemiologia. In: *Epidemiologia e saúde*. 5ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Medsi; 1999. p. 149-70.
- Mckee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-6.
- Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44: 672-3.
- Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
- Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 59: 956-60.
- Kleinbaum DG. *Survival analysis: a self-learning text*. New York, Springer-Verlag, 1996.
- Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972; 34 Suppl B: 187-220.
- Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 634-8.
- Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 1852-3.
- Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H et al. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med* 1998; 129: 286-93.
- Devereux RB, Lutas EM, Casale PN et al. Standardization of M-Mode echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8.
- Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173-8.
- Liebson PR, Grandits G, Prineas R, Dianzumba S, Flack JM, Cutler JA et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1993; 87: 476-86.
- Gardin JM, Siscovick D, Anton-Culver H, Lynch JC, Smith VE, Klopfenstein HS et al. Sex, age, and disease affect echocardiographic left ventricular mass and systolic function in the free-living elderly. The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1995; 91: 1739-48.
- Dannenberg AL, Levy D, Garrison J. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1989; 64: 1066-8.
- Vasan RS, Larson MG, Levy D, Evans JC, Benjamin EJ. Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits. The Framingham Heart Study: formulation of a height and sex specific classification and its prospective validation. *Circulation* 1997; 96: 1863-73.
- Zabalgaitia M, Rahman NU, Haley WE, Mercado R, Yunis C et al. Comparison in systemic hypertension of left ventricular mass and geometry with systolic and diastolic function in patients < 65 to ≥ 65 years of age. *Am J Cardiol* 1998; 82: 604-8.
- Urbanek K, Quaini F, Tasca G, Torella D, Castaldo C, Ginard BN et al. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. *PNAS* 2003; 100: 10440-5.
- Gottdiener JS, Reda DJ, Williams DW, Materson BJ. Left atrial size of hypertensive men: influence of obesity, race and age. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 651-8.
- Gottdiener JS, Domenic J, Reda DJ, Williams DW, Materson BJ, Cushman W et al. Effect of single-drug therapy on reduction of left atrial size in mild to moderate hypertension. *Circulation* 1998; 98: 140-8.
- Gerds E, Oikarinen L, Palmieri V, Otterstad JE, Wachtell K, Boman K et al. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Hypertension* 2002; 39: 739-43.
- Parameshwar J, Keegan J, Sparrow J, Sutton GC, Poole-Wilson PA. Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1992; 123: 421-6.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1989; 110: 101-7.