

**Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo: Correlação entre
Critérios Eletrocardiográficos e Ecocardiográficos em
Estudo de Base Populacional**

Sérgio Lamêgo Rodrigues

**Tese de Doutorado em Ciências Fisiológicas
(Fisiopatologia Cardiovascular)**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas
Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, ES, outubro de 2006**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

SÉRGIO LAMÊGO RODRIGUES

**Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo: Correlação entre
Critérios Eletrocardiográficos e Ecocardiográficos em
Estudo de Base Populacional**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, para obtenção do Grau de Doutor em Ciências Fisiológicas.

ORIENTADOR

Prof. Dr. José Geraldo Mill

Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória, ES, 19 de outubro de 2006

Rodrigues, Sérgio Lamêgo, 1950

Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo: Correlação entre Critérios Eletrocardiográficos e Ecocardiográficos em Estudo de Base Populacional. [Vitória] 2006

xxiv, 189, p. 29,7 cm (UFES, D. Sc., Ciências Fisiológicas, 2006)

Tese de Doutorado, Universidade Federal do Espírito Santo,
PPGCF, Centro de Ciências Humanas.

Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo: Correlação entre Critérios Eletrocardiográficos e Ecocardiográficos em Estudo de Base Populacional

Sérgio Lamêgo Rodrigues

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências Fisiológicas

Aprovada em 19/10/2006, por:

Prof. Dr. José Geraldo Mill – Orientador, PPGCF, UFES

Prof. Dr. Carlos Rochitte – Faculdade de Medicina, USP.

Prof. Dr. Roberto de Sá Cunha, PPGCF, UFES

Prof. Dr. Aloir Queiroz de Araújo, HUCAM, UFES

Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira, Departamento Patologia, UFES

Coordenador do PPGCF: _____

Prof Dr. José Geraldo Mill

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

Vitória, outubro de 2006

Dedico esta tese à minha mulher Luciana, meus filhos Paolo e Sandro, por todos os dias confirmarem a máxima: “Ser feliz em casa é o resultado de toda ambição”. Meu amor e gratidão por compartilharem comigo suas existências, facilitando nossa trajetória de seres espirituais, temporariamente humanos.

Um Salmo à vida

*Vamos, pois, nos manter em pé e atuantes,
Com o coração disposto a tudo enfrentar;
Em realizações e buscas constantes,
Aprendendo a trabalhar e a esperar.*

-HENRY WADSWORTH LONGFELLOW

Agradecimentos

Ao meu Deus, espírito de infinita bondade, sabedoria e amor, e aos executores de sua vontade, que me deram forças e me ampararam durante os momentos de dificuldade.

Aos meus pais Adelard e Lucy, por terem me dado à vida, por serem o meu norte, e estarem sempre presentes comigo, agora e na eternidade. Aos meus irmãos Augusto, Sandra e Cleto pela amizade e confiança em mim sempre depositada. À Sandra especialmente, meu reconhecimento e gratidão pelo seu afeto maternal.

À minha mulher, amiga e parceira Luciana, e meus filhos Paolo e Sandro por terem participado ativamente deste doutorado, facilitado todo o percurso com a confiança e certeza da vitória, a alegria e facilitação do convívio. À Laisa a alegria do reencontro.

Ao Prof. Dr. José Geraldo Mill, por ter continuado me aceitando como orientando e compartilhar comigo o seu tempo e conhecimento.

A todos os professores deste Programa de Pós-Graduação, e em especial a Prof^a Cláudia e ao Prof. Dr. Roberto Sá por colaborar com a análise dos resultados.

A todos os colegas envolvidos na coleta de dados para o Projeto MONICA, aos funcionários da Clínica de Investigação Cardiovascular, a Assyoman, aos técnicos da coleta de sangue e principalmente a Yara e Tatiana, fundamentais na organização do banco de dados.

Aos colegas do Departamento e em especial ao chefe Prof. Pupim pelo incentivo, como também aos colegas do 7º período e ao coordenador Prof. Zaganelli, por viabilizarem o tempo.

Aos colegas da Pós-Graduação em geral e aos colegas do laboratório pela facilitação do convívio.

À Professora Dulce Casarini, do Departamento de Nefrologia da Faculdade Paulista de Medicina, UNIFESP, pelo apoio na busca de recursos para realização dos exames de RMC.

À equipe da secretaria do PPGCF, em especial o Fonseca, pela colaboração dispensada durante o doutorado, e a Charles da biblioteca setorial do C.C.S. da UFES.

À Secretaria Estadual de Segurança Pública do Espírito Santo, à Polícia Civil, e ao Instituto Médico Legal pela autorização para realização de parte da pesquisa. Aos médicos legistas e aos os auxiliares agradeço a acolhida e a facilitação durante a realização dos exames.

Aos seres humanos que emprestaram seus corpos para o estudo dos corações nos exames de necropsia, rogamos ao Pai que este gesto humanitário lhes dê o crédito necessário para o seu desenvolvimento espiritual. Aos seus familiares, nosso sentimento, oração, e que tenham a certeza de que todo material examinado foi devolvido aos respectivos donos.

Aos participantes desta segunda etapa do Projeto MONICA, desejando que os conhecimentos aqui gerados possam ser revertidos para o bem estar da comunidade, em breve espaço de tempo.

Muito obrigado.

SUMÁRIO

	Página
Lista de Tabelas.....	11
Lista de Figuras.....	13
Lista de Abreviaturas e/ou Siglas.....	16
RESUMO.....	18
ABSTRACT.....	21
PREFÁCIO.....	23
1.0. INTRODUÇÃO.....	25
1.1. O Eletrocardiograma.....	36
1.2. O Ecocardiograma.....	42
1.3. A Ressonância magnética.....	52
1.4. Sumário	56
2.0. OBJETIVOS.....	59
3.0. MATERIAL E MÉTODOS.....	61
3.1. Seleção da amostra.....	62
3.2. Avaliação clínica e laboratorial.....	63
3.2.1. Medida da pressão arterial.....	63
3.2.2. Medidas antropométricas.....	65
3.2.3. Registro do eletrocardiograma.....	66
3.2.4. Registro do ecocardiograma.....	67
3.2.5. Registro da RMC.....	69
3.2.6. Registro da autópsia.....	70

SUMÁRIO		Página
3.3.	Análise Estatística.....	72
3.4.	Fluxograma.....	73
4.0.	RESULTADOS.....	74
4.1.	Características da amostra total.....	75
4.2.	Características da amostra de referência.....	76
4.3.	Avaliação ecocardiográfica.....	81
4.3.1.	Medidas de massa de VE	82
4.3.2.	Prevalência de hipertrofia de VE.....	82
4.3.3.	Determinantes na variabilidade de massa de VE....	89
4.4.	Associações do perfil lipídico com circunferência abdominal.....	94
4.5.	Análise dos dados do ECG.....	99
4.6.	Análise dos dados da ressonância magnética.....	107
4.7.	Análise dos dados de necropsia.....	111
5.0.	DISCUSSÃO.....	121
5.1.	Dos dados do ecocardiograma.....	122
5.2.	Dos dados do eletrocardiograma.....	136
5.3.	Dos dados da ressonância magnética.....	143
5.4.	Dos dados de necropsia.....	146
6.0.	CONCLUSÕES	151
7.0.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	154

Lista de Tabelas

	Página
Tabela I. Características demográficas e clínica da amostra total.....	76
Tabela II Características do subgrupo de referência.....	81
Tabela III. Medidas do ECO da amostra total e do subgrupo de referência.....	82
Tabela IV. Prevalência hipertrofia de ventrículo esquerdo de acordo com critérios de corte internos e externos, na amostra total.....	89
Tabela V. Prevalência de HVE de acordo com critérios de corte internos e externos.....	90
Tabela VI. Características clínicas de indivíduos portadores ou não de HVE segundo vários critérios de indexação.....	92
Tabela VII. Matriz de correlação da MVE não indexada com variáveis antropométricas e clínicas.....	95
Tabela VIII. Análise de regressão múltipla de variáveis associadas à MVE pelo ECO em homens.....	96
Tabela IX. Análise de regressão múltipla de variáveis associadas à MVE pelo ECO em mulheres.....	96
Tabela X. Valores das médias \pm dp das voltagens do complexo QRS de acordo com o sexo e presença de HVE definida pela massa de VE indexada para altura >48 (H) e 46 (M).....	100
Tabela XI. Sensibilidades dos critérios de SLR e Cornell e pontos de corte para homens e mulheres na especificidade de 95%, em relação à HVE- Eco, MVE indexada para $alt^{2,7}$	102
Tabela XII. Valores de média \pm dp de MVE indexada em relação a indivíduos com Cornell – HVE ($\geq 2,3$ mV (H) e $\geq 1,9$ mV (M)).....	105
Tabela XIII. Vítimas de mortes por causas externas incluídas no estudo.....	112
Tabela XIV. Características morfométricas dos corações de indivíduos normais vítimas de mortes por causas externas.....	113

Lista de Tabelas

Página

Tabela XV. Peso dos ventrículos cardíacos de cadáveres de indivíduos normais necropsiados em Vitória e em outros estudos..... 114

Tabela XVI. Comparação da MVE estimada pelo ecocardiograma e pela RM em homens e mulheres saudáveis, com dados da literatura e com as massas medidas em vítimas de morte violenta..... 119

Lista de figuras

	Página
Figura 1. Distribuição das faixas etárias por sexo.....	77
Figura 2. Distribuição étnico-racial por sexo.....	78
Figura 3. Distribuição da escolaridade por sexo.....	78
Figura 4. Distribuição do peso categorizado pelo IMC.....	79
Figura 5. Distribuição das classes sociais estratificadas pelo sexo.....	80
Figura 6. Distribuição da freqüência da massa de VE não indexada da amostra total, estratificada por sexo	83
Figura 7. Distribuição da freqüência da massa de VE indexada para altura elevada à potência 2,7 da amostra total, estratificada por sexo.....	84
Figura 8. Distribuição da MVE não indexada nos homens da amostra saudável.....	85
Figura 9. Distribuição da MVE não indexada nas mulheres da amostra saudável.....	85
Figura 10. Distribuição da MVE indexada para sc nos homens da amostra saudável.....	86
Figura 11. Distribuição da MVE indexada para sc nas mulheres da amostra saudável.....	86
Figura 12. Distribuição da MVE indexada para altura nos homens da amostra saudável.....	87
Figura 13. Distribuição da MVE indexada para altura nas mulheres da amostra saudável.....	87
Figura 14. Distribuição da MVE indexada para altura elevado a 2,7 nos homens da amostra saudável.....	88
Figura 15. Distribuição da MVE indexada para altura elevada a potência de 2,7 nas mulheres da amostra saudável.....	88

Lista de figuras

	Página
Figura 16. Prevalência de HVE pelo critério ecocardiográfico que indexa MVE $\text{g/m}^{2,7}$ em obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) $n= 14/41$ (H) e $56/87$ (M)	93
Figura 17. Prevalência de HVE pelo critério ecocardiográfico que indexa MVE g/sc em obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) $n= 8/41$ (H) e $39/87$ (M).....	94
Figura 18. Correlação entre circunferência de cintura e níveis de HDLc na amostra total.....	97
Figura 19. Correlação entre circunferência de cintura e níveis de triglicérides na amostra total.....	97
Figura 20. Correlação entre circunferência de cintura e níveis de LDLc na amostra total.....	98
Figura 21. Correlação de massa de VE indexada para altura 2,7 e voltagens dos índices eletrocardiográficos de SLR.....	99
Figura 22. Correlação de massa de VE indexada para altura 2,7 e voltagens dos índices eletrocardiográficos de Cornell.....	100
Figura 23. Curva ROC comparando o desempenho dos critérios de SLR e Cornell, para o diagnóstico de HVE em relação ao ECO.....	101
Figura 24. Curva ROC comparando os desempenhos dos critérios de SKL e Cornell em homens para a identificação de HVE ($\text{ECO} > 48$ (H)/ 46 (M) $\text{g/m}^{2,7}$, em especificidades acima de 70%.....	103
Figura 25. Curva ROC comparando os desempenhos dos critérios de SKL e Cornell em mulheres para a identificação de HVE ($\text{ECO} > 48,0$ (H)/ $46,0$ (M) $\text{g/m}^{2,7}$, em especificidades acima de 70%.....	103
Figura 26. Comparação dos índices de SLR e Cornell entre os grupos étnicos raciais.....	104
Figura 27. Valores de massa de VE não indexados e estimados pela RM e comparados aos obtidos pelo ECO em ambos os sexos.....	107
Figura 28. Valores de medida do septo interventricular estimado pela RM e comparados aos obtidos pelo ECO ambos os sexos.....	108

Lista de Figuras

Página

Figura 29. Valores de medida da parede posterior do VE estimado pela RM e comparados aos obtidos pelo ECO ambos os sexos.....	109
Figura 30. Valores de medida do diâmetro diastólico do VE estimado pela RM e comparados aos obtidos pelo ECO em ambos os sexos.....	110
Figura 31. Massa de VE em função de idade de todos os indivíduos da amostra.....	115
Figura 32. Massa de VE em função de idade estratificada pelo sexo.....	116
Figura 33. Correlação entre a massa de VE e a altura dos indivíduos.....	117
Figura 34. Correlação entre a massa de VE e a altura dos indivíduos estratificados por sexo.....	118

Lista de Siglas, Símbolos, Abreviaturas e Acrônimos

ASE	Sociedade Americana de Ecocardiografia
AT1	Receptor de angiotensina 1
AVC	Acidente vascular cerebral
CV	Cardiovascular
DCH	Doença cardíaca hipertensiva
DCV	Doença cardiovascular
ECA	Enzima de conversão da angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HVE	Hipertrofia de ventrículo esquerdo
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
IMC	Índice de massa corpórea
MAPA	Monitoração ambulatorial da pressão arterial
MVE	Massa de ventrículo esquerdo
OMS	Organização mundial de saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
RM	Ressonância magnética
SHR	Rato espontaneamente hipertenso
SL	Sokolow-Lyon
SLR	Sokolow-Lyon-Rappaport
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

RESUMO

Resumo

Introdução

Hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) é um preditor robusto e independente de morbimortalidade cardiovascular. Apesar de o ECO ser o método mais empregado para este fim, não há consenso na definição do melhor indexador de massa de VE, e as medidas de referências vêm da literatura.

Objetivos

Definir o melhor indexador de MVE, pontos de corte (ECO e ECG) para o diagnóstico de HVE e identificar os determinantes da MVE na população de Vitória. Confrontar as MVE obtidas pelo ECO com as registradas pela RMC. Ainda, determinar as massas ventriculares reais de indivíduos saudáveis, obtidas em autópsias.

Métodos

Estudo realizado em adultos de uma amostra populacional composta de 682 participantes (27-72 anos) do segundo Projeto MONICA-OMS/Vitória. Foram feitas avaliação clínica, perfil antropométrico, medidas bioquímicas em sangue e urina, ECG e ECO (modo M guiado pelo 2D usando a imagem da segunda harmônica). A RMC foi feita em uma subamostra (n= 96). Por meio da curva ROC (*receiver operator characteristics*) definimos os pontos de corte dos critérios do ECG com melhor sensibilidade em especificidade fixa de 95% para o diagnóstico de HVE.

Resultados

A média da idade da amostra total foi de 51,3 ±10 anos, sendo 43,5% sexo masculino. A prevalência de obesidade foi de 19,5% e de hipertensos foi de 49%. Os pontos de corte da MVE para diagnóstico de HVE pelo ECO foram: ≥110 e 98,7 g/m, 105 e 95,3 g/m², e 48 e 46 g/m^{2.7}, para homens e mulheres, respectivamente. Identificamos na amostra total a circunferência da cintura como uma variável com associação forte e independente com a MVE, explicando 32,3% da sua variabilidade (p<0,05). O desempenho global do critério de Cornell foi significativamente superior ao

critério de Sokolow-Lyon-Rappaport (SLR) (área sob a curva ROC de 0.679 vs 0.591 $z=2,8$ $p<0,05$). Definimos os valores $\geq 4,1$ mV e $\geq 3,1$ mV para critério de SLR e $\geq 2,3$ mV e $\geq 1,9$ mV para o critério de Cornell para homens e mulheres, respectivamente. A massa de VE obtida pela RMC foi discrepante em relação aos relatos de MVE pela RMC descritos na literatura. Os corações obtidos durante as necropsias pertenceram a 82 indivíduos com idade média de 31 ± 10 anos. A média das MVE indexadas para altura foi de 105 ± 14 g/m e 78 ± 8 g/m em homens e mulheres, respectivamente.

Conclusão

A indexação da MVE para a altura elevada à potência 2,7 foi o melhor indexador da massa cardíaca, e o ponto de corte de 48 e 46 $\text{g/m}^{2,7}$ para homens e mulheres, respectivamente, como o melhor critério para o diagnóstico de HVE em uma população com alta prevalência de hipertensão arterial, sobrepeso e obesidade em ascensão. A obesidade visceral associada à pressão arterial sistólica e peso foram os principais determinantes na variabilidade da MVE na amostra total. O critério de Cornell (2,3 mV e 1,9 mV para homens e mulheres, respectivamente) mostrou maior sensibilidade para o diagnóstico de HVE na amostra total. As medidas de massas de VE obtidas pela RMC subestimaram a MVE, não refletem os valores registrados pelo ECO, nem as massas quantificadas pela necropsia. A medida de MVE dos homens obtida na autopsia foi superior às relatadas na literatura contemporânea.

Palavras chaves:

- 1) Hipertrofia cardíaca
- 2) Massa de ventrículo esquerdo
- 3) Necropsia
- 4) Ecocardiografia
- 5) Ressonância Magnética Cardíaca

ABSTRACT

Abstract

Background

Left ventricular hypertrophy (LVH) is an independent and strong predictor for cardiovascular morbidity and mortality. Echocardiogram (ECO) has been the technique mostly employed to evaluate cardiac morphology. However, there is no definite consensus on which indexation of left ventricular mass (LVM) should be used to better identify LVH. The reference values in use come from abroad.

Objectives

We sought to define the best indexation criteria, partition values (ECO and ECG) to diagnose LVH and to identify the determinants of LVM in a population sample from Vitória. To confront LVM obtained by ECO with the masses registered by CMR. Also, to determine the ventricular weights from hearts of healthy individuals died in accidental death.

Methods

The study was done in adults, from a population sample of 682 participants, (27 to 72 years) in the second survey of the MONICA- WHO/Vitória Project. Clinical examination, anthropometric assessment, blood and urine laboratorial analysis, ECG, ECO (M mode guided by 2D using the second harmonic imaging) were done in all individuals. Cardiac magnetic resonance (CMR) was also done in a sub-sample (n= 96). Analysis of the receiver operator characteristics (ROC) curve allowed the definition of the ECG cut off points that showed the best sensitivities at a fixed 95% specificity, in the diagnosis of LVH.

Results

Mean age of the total sample was $51, 3 \pm 10$ years; 43, 5% of the subjects were male. The obesity prevalence was 19, 5 % and 49% of the individuals were classified as hypertensive. The partition values for ECO-LVH were \geq : 110 and 98, 7 g/m; 105 and $95,3 \text{ g/m}^2$; 48 and $46 \text{ g/m}^{2.7}$ for men and women, respectively.

We identified abdominal waist as an independent and strong associated variable with LVM, explaining 32,3% of its variability. The overall performance of the Cornell voltage was significantly better than that of Sokolow-Lyon- Rappaport (SLR) index (area under the ROC curve 0.68 vs 0.59 $z= 2,8$ $p<0,05$). We defined partitions values of $\geq 4,1$ mV and $\geq 3,1$ mV for the SLR criteria and $\geq 2,3$ mV and $\geq 1,9$ mV for the Cornell criteria for men and women respectively. LVM values obtained by CMR in normal individuals ($n= 40$) diverged from those reported in the literature. The hearts examined at autopsy came from 82 individuals with mean age of 31 ± 10 years. The LVM indexed to height was 105 ± 14 and 78 ± 8 g/m in men and women, respectively.

Conclusion

LVM indexed to height raised to the power 2.7 was the best normalizing criteria, and the partition value ≥ 48 e $\geq 46 \text{ g/m}^{2.7}$ for men and women, respectively, were the best cut off points for the diagnosis of LVH in a population sample with high hypertension and over weights rates, plus obesity in rise. Visceral abdominal obesity plus systolic blood pressure and weight were the main determinants in the variability of LVM in the total sample. The Cornell criteria (2,3 mV and 1,9 mV, for men and women, respectively) showed higher sensitivity for the diagnosis of LVH in the total sample. LVM measurements generated by CMR underestimated LVM and were in disagreement with the values registered by ECO and autopsies. LVM measurements from males obtained at autopsy were higher then the contemporary reports in the literature.

Key words: 1) Cardiac Hypertrophy
2) Left ventricular mass
3) Necropsy
4) Echocardiography
5) Cardiac Magnetic Resonance

PREFÁCIO

Quando iniciei o doutorado em 2004, o propósito da coleta de dados era o de analisar os fatores de risco cardiovascular, objetivando fazer o monitoramento das tendências de morbimortalidade cardiovascular no município de Vitória, dando continuidade à primeira etapa do Projeto MONICA, iniciado em 1999 (Silva, 2002). Entretanto, desde os estudos com ratos espontaneamente hipertensos (SHR) durante o mestrado (Rodrigues, 2003), fiquei instigado pelo tema - hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) - e decidi, em concordância com meu orientador, investigá-lo melhor em humanos, por meio do estudo das correlações dos critérios eletro e ecocardiográficos para o seu diagnóstico. O ECG (critério de Sokolow-Lyon) foi utilizado no MONICA I, e o ecocardiograma (ECO) foi agregado para o estudo morfo-funcional do coração na segunda etapa do projeto (MONICA II).

Concomitantemente com a coleta de dados da segunda fase do projeto, que foi iniciada em junho de 2004, a revisão da literatura forneceu base para o questionamento dos métodos que estávamos por estudar. Encontramos relatos que o índice de Sokolow-Lyon (S de $V_1 + R$ de $V_{5-6} \geq 3,5$ mV) utilizado para o diagnóstico da HVE em estudos populacionais, apresentava baixa sensibilidade em alta especificidade. Também encontramos muita confusão nos dados reportados sobre os critérios do ECO para este fim. Alfakih e cols. (2004) foram enfáticos na necessidade da utilização de critérios mais adequados na identificação da HVE, já que o ECO (modo M) tinha sido validado por estudos de necropsia em pequeno número de indivíduos doentes, que apresentavam grande massa de ventrículo esquerdo (VE). Relataram também que os critérios do ECG em vigência para o diagnóstico de HVE foram validados pela ecocardiografia, método que apresentava várias limitações metodológicas. Logo o ECG estava sendo validado contra padrões de referências variáveis. Sugeriram então que o ECG e ECO deveriam ser validados pela ressonância magnética (RMC), que era o método considerado como padrão ouro para a estimativa da massa de VE (Germain e cols., 1982; Florentine e cols., 1986). Frente aos relatos da superioridade da RMC sobre o ECO na acurácia da estimativa da massa de VE (Katz, e cols., 1988, Bottine e cols., 1995; Grothues e cols., 2002) e apesar desta metodologia não estar prevista no

desenho da pesquisa, procuramos e conseguimos viabilizar recursos e fizemos 96 exames de RMC em 40 indivíduos saudáveis e 56 com HVE (pelo ECO ou ECG). Constatamos amplas discordâncias da massa de VE estimada pela RMC na nossa amostra em relação às medidas de massas relatadas na literatura e com os dados de um estudo brasileiro (Ghorayeb e cols., 2005). Por meio de troca de informações com pesquisadores de outros centros, tomamos ciência de que eles também suspeitavam que a RMC estivesse subestimando a massa de VE. Portanto, para dirimir estas dúvidas, decidimos examinar por meio da necropsia 94 corações de indivíduos aparentemente saudáveis vítimas de morte acidental, com o propósito de criar valores de referência de massa de VE na nossa população.

1- INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

As doenças do aparelho circulatório representam um importante problema de saúde pública no Brasil. Desde 1963 são a primeira causa de morte, segundo registros oficiais. Em 2000, corresponderam a mais de 27% do total de óbitos, ou seja, neste ano 255.585 pessoas morreram em consequência de doenças do aparelho circulatório, a maioria delas por acidente vascular cerebral (AVC) e infarto do miocárdio (IAM) (Brazilian Guidelines in Hypertension, Work Group, 2004). A hipertensão arterial constitui o principal fator de risco para o AVC e um dos mais importantes para o IAM, além de estar fortemente associada à doença vascular periférica, insuficiência renal, além de triplicar o risco de insuficiência cardíaca (IC) (Kannel, 1996).

A hipertensão arterial incide em aproximadamente 50 milhões de pessoas nos EUA e aproximadamente 1 bilhão em todo o mundo, sendo a causa primária ou determinante de morte em 261,000 pessoas nos Estados Unidos da América (EUA) no ano de 2002. Neste país em 2005, o custo estimado direto e indireto com a hipertensão arterial foi de 59.7 bilhões de dólares (Heart Disease and Stroke Statistics Update 2005). No SUS as doenças cardiovasculares são responsáveis por 1.150.000 das internações/ano, com um custo aproximado de 475 milhões de reais, sendo que nestes números, não estão inclusos os gastos com procedimentos de alta complexidade (Datusus internet).

Os poucos estudos de prevalência de hipertensão no Brasil mostraram alta prevalência, que variou entre 44% em Cotia e 22% na cidade de São Paulo (Brazilian Guidelines on Hypertension, 2004). Em Vitória, ES, Mill e cols. (2004) relataram dados do Projeto MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), em que trinta e sete por cento da amostra apresentaram valores de pressão arterial acima da normalidade. Fato importante é que 70% destes hipertensos encontravam-se no estágio I da doença, isto é, numa fase onde se obtém com relativa facilidade o controle pressórico, muitas vezes sem necessidade de medicação. O censo de 2000 registrou uma população de Vitória de 292.304 habitantes. Na faixa etária estudada (25 a 64 anos), o censo indica uma população de 143.539 indivíduos. Se 37% da população é

hipertensa, chegamos a um número de 53.109 indivíduos portadores desta doença em nossa cidade.

Em pessoas com idade acima de 50 anos a pressão arterial sistólica (PAS) com valor maior de 140 mmHg é considerada um fator de risco cardiovascular mais importante do que o aumento da pressão arterial diastólica (PAD) (Safar e cols., 2003). Os indivíduos no estágio pré-hipertensivo necessitam modificações do estilo de vida para evitar a instalação da doença cardiovascular (DCV), pois apresentam duas vezes maiores risco de desenvolver hipertensão arterial do que aqueles com níveis pressóricos menores (Vasan e cols., 2001). A relação entre pressão arterial (PA) e risco cardiovascular (CV) é contínuo, consistente e independente de outros fatores de risco. Quanto mais elevada a PA, maior é a chance de infarto do miocárdio (IAM), AVC e doença renal (Lewington e cols., 2002).

Ensaio clínico com tratamento anti-hipertensivo têm sido associados com diminuição de AVC em 35 a 40%, IAM em 20 a 25% e IC em 50 % (Ogden e cols., 2000). Hipertensão é o diagnóstico mais comum nos EUA nas 35 milhões de visitas ambulatoriais/ano. O projeto *Healthy People 2010* cujo objetivo é o controle pressórico em 50% dos pacientes hipertensos, ainda está longe de sua meta. Segundo Cherry e cols. (2002) 30% dos pacientes ainda desconhecem serem portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Pacientes com hipertensão arterial sistêmica geralmente apresentam interações entre fatores genéticos e neurohumorais, que podem resultar em remodelamento estrutural do coração com hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), que é um precursor anatômico de um largo espectro de disfunções cardiovasculares, rotulado como doença cardíaca hipertensiva (DCH).

Conceitualmente, a DCH é definida como manifestações fisiopatológicas diretamente relacionadas às alterações anatômicas cardíacas que acompanham elevações crônicas da PAS e/ou PAD.

Osler (1892) descreveu com precisão a evolução clínica e a mais marcante complicação resultante da DCH, a insuficiência cardíaca:

O curso em qualquer caso de hipertrofia cardíaca pode ser dividido em três estágios:

O período de desenvolvimento que varia com a natureza da causa básica...

O período de compensação, em que o vigor cardíaco atende às necessidades da circulação...

O período de descompensação que se instala lentamente e que é resultante da degeneração e enfraquecimento do músculo cardíaco...

Atualmente nos EUA, a hipertensão é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de IC. Entretanto, além da insuficiência sistólica como descrita por Osler (1892), mais comumente e precocemente instala-se a insuficiência diastólica (Gradman e cols., 2006).

A HVE é uma resposta adaptativa do miocárdio ao aumento do trabalho cardíaco, que resulta em aumento de massa e volume cardíaco devido ao crescimento dos miócitos e/ou da matriz extracelular, e alteração da forma do ventrículo (Jalil e cols., 1989; Weber, 1990; Pereira, 1993; Chevalier e cols., e Cohn, 1995). No contexto da hipertensão arterial, a hipertrofia cardíaca assume importância devido ao fato de que sua presença está associada ao aumento de morbimortalidade, tendo como consequência a ocorrência de arritmias ventriculares, isquemia miocárdica, disfunção ventricular sistólica e diastólica e, morte súbita (Watchel e cols., 2000).

O remodelamento cardíaco que se segue à hipertensão arterial ou à doença valvular cursa com hipertrofia simétrica. A hipertrofia do miócito é o resultado de uma reorganização dos sarcômeros e, no caso da hipertrofia concêntrica, dá-se por adição de novos sarcômeros em paralelo e que resulta num aumento na largura do miócito e conseqüente aumento da espessura da parede (Gerdes e cols., 1995). A hipertrofia cardíaca compensada é concêntrica e inicialmente caracterizada por parede e septo ventriculares espessos, um volume interno e tensão de paredes normais e uma relação espessura de parede/dimensão da cavidade alta. Por outro lado, na hipertrofia

excêntrica que surge em decorrência de sobrecarga de volume, há um alongamento do miócito resultante da adição de sarcômeros em série e um aumento do volume ventricular. Na hipertrofia concêntrica a redução dos diâmetros cavitários permite ao ventrículo desenvolver maior pressão. Este fato pode ser compreendido considerando-se a lei de Laplace $\text{Pressão} = \text{Tensão}/\text{Raio}$. Nesse caso, a tensão ativa produzida pela maior massa ventricular é mais elevada e, sendo menor o raio da cavidade, a pressão resultante torna-se maior. No caso da hipertrofia excêntrica (aumento dos diâmetros cavitários com redução da relação espessura de parede/dimensão da cavidade), este padrão é inicialmente compensatório, permitindo ao coração adaptar-se para lidar com maior volume de sangue. Assim, mantidas as condições de encurtamento da parede ventricular, a existência de um volume cavitário aumentado permitirá uma fração ejetada maior, embora o aumento de raio tenda a reduzir a capacidade de desenvolvimento de pressão. A deterioração para a IC é progressiva e acompanhada por uma dilatação da cavidade ventricular e uma normalização da relação massa/volume (Lorell e cols., 2000).

A incidência de HVE é diretamente relacionada ao nível de pressão arterial (White e cols., 1989; Verdecchia e cols., 1990; Mancia e cols., 1997). O estudo Framingham mostrou uma relação linear entre massa de ventrículo esquerdo (VE) estimada pela ecocardiografia e ajustada para idade com os níveis de pressão arterial. Entretanto, a pressão arterial não explica totalmente a variabilidade da massa de VE. Assim, 10 a 15% dos indivíduos com pressão arterial sistólica abaixo de 120 mmHg (classificada como ótima) apresentam HVE (Lauer e cols., 1991). Até 60% da variabilidade da massa de VE pode ser devida a fatores genéticos e independentes dos níveis de pressão arterial (Deschepper e cols., 2002). Vários genes estão identificados e contribuem para o desenvolvimento da DCH. A maioria parece estar direcionada para o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Entretanto, alguns genes recém identificados parecem afetar outras vias, tais como, o gene receptor do peptídeo natriurético tipo A e o gene que afeta a atividade do trocador Na^+/H^+ (gene da subunidade β_3 da proteína G).

A monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA) permite uma melhor avaliação da sobrecarga a que o VE é submetido nas 24 horas. A PA avaliada pela

MAPA se correlaciona melhor com a estimativa de massa de VE do que a pressão casual, podendo explicar até 25% da sua variabilidade (Devereux e cols., 1983). A manutenção de um padrão normal de PA nas 24 horas, incluindo o descenso noturno da pressão, confere um efeito protetor ao coração. Apesar de valores médios de PA semelhantes, os que não apresentam o descenso desenvolvem aumento de massa de VE comparados àqueles que apresentam o padrão circadiano normal (Millar e cols., 1978; Cuspidi e cols., 2001 e 2004). Outros fatores, além da pressão arterial, incluindo idade, sexo, raça, índice de massa corpórea (IMC) e estímulos neurohumorais, são fundamentais em determinar quais indivíduos, entre os hipertensos, desenvolverão HVE.

No estudo Framingham, a HVE foi mais prevalente em mulheres hipertensas do que homens hipertensos (57% vs 31%), como também foi maior o risco de desenvolver IC neste grupo (Levy e cols., 1988). Nos afroamericanos a prevalência de HVE é 2 a 3 vezes maior do que em indivíduos da raça branca, independente da pressão arterial sistólica, idade, sexo, massa magra, percentual de gordura e estado socioeconômico (Drazner e cols., 2005).

O processo de remodelamento que acompanha a hipertensão consiste em uma gama de alterações na arquitetura tecidual tais como, fibrose perivascular e intersticial, espessamento da média das artérias coronarianas intramiocárdicas e hipertrofia de miócitos. Como já mencionado, as respostas dos vários componentes da estrutura do miocárdio, individual ou coletivamente, são influenciadas tanto por fatores hemodinâmicos quanto por não hemodinâmicos. No grupo dos não hemodinâmicos estão incluídos a carga genética e o sistema neurohormonal, principalmente o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (S R A A). Os miócitos representam 75% do peso do coração, e é a sua hipertrofia que medimos quando estimamos a massa do VE por meio do ECO ou RMC. A hipertrofia do miócito ocorre em resposta às deformações mecânicas impostas pelo estiramento ou pelas forças tangenciais associadas a quaisquer condições que produzam sobrecarga pressórica ou volumétrica nos ventrículos. A hipertrofia dos miócitos cardíacos, sem acompanhamento de fibrose ou alterações vasculares, tem bom prognóstico. A hipertrofia fisiológica de VE encontrada em atletas não é associada a alterações na

composição do tecido miocárdico e se caracteriza por apresentar funções sistólica e diastólica normais. Esta hipertrofia é geralmente leve e regride espontaneamente quando o estímulo físico é suspenso (Scheuer e cols., 1987). Além do estresse mecânico, a hipertrofia do miócito ocorre em resposta aos estímulos da noradrenalina, endotelina e angiotensina II. O aumento da atividade do sistema nervoso simpático encontrado em indivíduos jovens com hipertensão limítrofe se correlaciona com a massa de VE. Em estudos animais, a infusão de doses subpressoras de noradrenalina induz hipertrofia cardíaca que está associada ao aumento de produção de miosina de cadeia pesada (Takahashi e cols., 1994; Barth e cols., 2000; Briest e cols., 2001). Os efeitos tróficos da angiotensina II nos miócitos cardíacos mediados pelos receptores da angiotensina 1 (AT_1) já foram demonstrados em modelos animais e in vitro (Schelling e cols., 1979). Experimento em cultura de tecidos mostrou que a incorporação de fenilalanina (um marcador de síntese protéica) ocorre após exposição à angiotensina II. Este efeito é mediado por várias vias secundárias, incluindo a expressão dos protooncogenes c-myc, c-fos e c-jun, expressão do fator de crescimento Egr-1, e produção de citocinas (fator transformante de crescimento β -FTC β) (Baker e cols., 1990; Sadoshima e cols., 1993). A deformação mecânica induz a síntese de angiotensina II, que é secretada no meio de cultura e estimula o crescimento celular pelo modo autócrino. Esta constatação sugere que, o estiramento mecânico, que é o estímulo primário para hipertrofia, possa ser mediado pela angiotensina (Sadoshima^a e cols., 1993).

O desenvolvimento da fibrose miocárdica distingue a hipertrofia patológica da hipertrofia fisiológica de VE. Biopsia de pacientes com hipertensão e HVE demonstrou aumento da deposição de colágeno e fibrose extensa comparada a corações normais (Diez e cols., 2002). Quando há perda de células do parênquima, instala-se fibrose reparativa caracterizada por fibrose intersticial e perivascular. Os hormônios parecem ter influência fundamental no processo fibrótico. No músculo cardíaco existe um processo contínuo e equilibrado de síntese e degradação de colágeno, que é controlado por vários hormônios e citocinas. As substâncias pró-fibróticas incluem as derivadas do sistema nervoso simpático, do SRAA, as citocinas inflamatórias (FTC β) e fatores de crescimento, tais como o fator de crescimento tipo insulina. Por outro lado, as

substâncias colagenolíticas incluem a bradicinina, óxido nítrico, peptídeos natriuréticos e glicocorticoides (Sadoshima^b e cols., 1993). Em estudos experimentais, tanto a noradrenalina quanto a angiotensina II, estimulam fibroblastos e miócitos. Corações de ratos com HVE induzida por doses subpressoras de noradrenalina apresentaram elevação no conteúdo de hidroxiprolina e aumento em 37% na fibrose intersticial. Em cultura de fibroblastos cardíacos, a angiotensina II estimulou a incorporação de timidina (indicativo de proliferação celular) como também a síntese de colágeno. A ativação do SRAA também leva à produção de aldosterona, um hormônio importante no desenvolvimento da fibrose miocárdica (Sun e cols., 1998). A aldosterona estimula a deposição de colágeno intersticial e o remodelamento da matrix extracelular. Em ratos hipertensos por infusão de aldosterona, ocorre hipertrofia de VE, mas não de ventrículo direito (VD), e que é secundária à sobrecarga de pressão (modelo com níveis normais de angiotensina). Nestes corações, o RNAm para a formação de colágeno aumenta e ocorre fibrose em ambos os ventrículos, indicando que é a aldosterona circulante, e não a sobrecarga pressórica, que é responsável por estes efeitos (Pahor e cols., 1991; Brilla e cols., 1993). O espessamento da túnica média das artérias coronarianas intramiocárdica e a fibrose perivascular ocorrem na HVE patológica. Em analogia com a hipertrofia cardíaca, a hipertrofia vascular constitui uma resposta adaptativa às elevações crônicas da pressão arterial. Este incremento na razão da espessura da média pelo diâmetro do lúmen normaliza o aumento do estresse da parede vascular. Hormônios tróficos, particularmente angiotensina II, estimulam a proliferação de células do músculo liso e a hipertrofia vascular. Em modelos experimentais, a infusão de angiotensina II também induz fibrose perivascular (Rosendorff, 1996).

As alterações estruturais e morfológicas do coração com HVE levam às disfunções fisiopatológicas que resultam em manifestações clínicas já mencionadas, que compreendem a DHC. Estas alterações envolvem distúrbios no fluxo sanguíneo miocárdico, o desenvolvimento de um substrato arritmogênico e disfunção diastólica.

Quanto ao fluxo sanguíneo, a hipertensão está associada à disfunção endotelial generalizada, caracterizada por resposta reduzida a vasodilatadores dependentes do endotélio, e que é mais exacerbada em pacientes com HVE. Perticone e cols. (1999) observaram uma relação inversa entre a massa de VE e a magnitude do aumento do

fluxo sanguíneo no antebraço após infusão de acetilcolina. Após ajuste para idade, pressão arterial, sexo e duração da hipertensão, a massa de VE permaneceu como um preditor independente na disfunção da dilatação vascular mediada pelo endotélio. O fluxo coronariano de repouso em pacientes com HVE é geralmente normal. Entretanto, está reduzido em relação à massa ventricular aumentada, porque a área de seção transversa da micro-circulação coronariana não aumenta em paralelo com a hipertrofia dos miócitos. A autoregulação do fluxo sanguíneo miocárdico em resposta às alterações da pressão arterial sistêmica está prejudicada, e resulta em redução do fluxo subendocárdico, particularmente na presença de pressão de perfusão coronária reduzida, associada aos aumentos da pressão intramiocárdica, tal como ocorre na disfunção diastólica. Anormalidades no fluxo coronariano são comuns nos hipertensos com ou sem HVE, mas são mais intensas na presença de HVE. Brush e cols. (1988) relataram angina pectoris em pacientes com resposta vasodilatadora reduzida à ergonovina na ausência de HVE ou obstrução coronariana epicárdica. Pacientes com hipertensão e especialmente com HVE apresentaram redução significativa do fluxo coronariano de reserva, que é o aumento de fluxo sanguíneo que ocorre após dilatação coronariana máxima. Em indivíduos saudáveis, o fluxo coronariano de reserva aumenta 4 a 5 vezes após administração de dipiridamol. Em pacientes com HVE e depressão do segmento ST, a resposta está reduzida em 50% (Schelers, 1994).

Hamasaki e cols. (2000) relataram que a vasodilatação dependente do endotélio na circulação coronariana estava normal em hipertensos sem HVE, mas reduzida em pacientes com HVE. Pacientes com hipertensão e/ou HVE com clínica de angina, coronariografia normal e com redução da reserva de fluxo coronariano, são bem conhecidos na prática cardiológica. Possivelmente, sob condições de aumentos na demanda de oxigenação miocárdica, com ou sem obstrução coronariana, a incapacidade de dilatar a microcirculação pode resultar em isquemia e/ou IAM. A constatação de que o tamanho da área infartada está aumentado em animais com HVE após ligadura experimental da artéria coronária, corrobora este conceito (Dellsperge e cols., 1982).

A propensão para isquemia pode explicar, em parte, o aumento do risco para eventos coronarianos e morte súbita em pacientes com HVE. A redução do fluxo

subendocárdico pode contribuir para a disfunção diastólica e aumentar o risco ou agravar a IC.

Quanto ao substrato arritmogênico, geralmente se assume que a morte súbita cardíaca é conseqüente à isquemia, arritmia ou trombose. Nestes eventos clínicos são incluídos muitos casos em que, sem dúvida, representam interações complexas de diminuição da reserva coronariana, aumento na demanda de oxigenação do miocárdio, arritmias letais e isquemia subendocárdica associadas com aterosclerose coronariana decorrente da hipertensão. Portanto, postula-se que a propensão a arritmias em pacientes com HVE seja de origem multifatorial (Messerli e cols., 1984). Existe evidência de que no coração hipertrofiado e com fibrose há mais dificuldade na propagação homogênea do impulso elétrico através do miocárdio, facilitando as arritmias de re-entrada. Pacientes com hipertensão e HVE monitorados pelo Holter apresentaram uma maior prevalência de extra-sístoles ventricular, arritmias complexas, incluída aí, a taquicardia ventricular (Messerli e cols., 1989). O grupo de Framingham reportou que a presença de arritmia ventricular assintomática em pacientes com HVE estava associada a duas vezes maior mortalidade cardiovascular, e que a redução da HVE resultava em diminuição da ectopia ventricular espontânea (Kannel, 1991).

A disfunção diastólica é uma anormalidade na distensibilidade, enchimento e relaxamento do VE, e é a característica hemodinâmica mais marcante da DHC. Uma função diastólica normal está presente quando o volume de enchimento ventricular é suficiente para gerar um volume sistólico adequado, mantendo as pressões diastólicas normais, no átrio e VE. Quando ocorre disfunção diastólica, a pressão diastólica final de VE aumenta desproporcionalmente ao volume sanguíneo, e pode estar elevada em repouso ou durante o esforço. Esta pressão elevada, quando refletida nos capilares pulmonares, produz dispnéia e IC esquerda. A redução do volume sistólico e do débito cardíaco leva a fadiga e intolerância aos esforços (Zile e cols., 2002). Na ausência de lesões na válvula mitral e de fibrilação atrial, o tamanho da cavidade atrial reflete a duração do aumento da pressão atrial resultante da disfunção diastólica do VE (Simek e cols., 1993). A disfunção diastólica pode ser sintomática ou assintomática e estar presente em pacientes hipertensos com ou sem HVE. Entretanto, o grau de disfunção

diastólica geralmente se correlaciona com a massa de VE (Phillips e cols., 1989). A diástole consiste em uma fase precoce de enchimento rápido, relacionada ao curso temporal do relaxamento ativo dos miócitos e, em uma fase passiva, tardia, que é dependente das propriedades elásticas do VE, representadas pela espessura e composição da parede miocárdica e, principalmente, a quantidade, qualidade e disposição do colágeno. A redução na velocidade de relaxamento tem sido descrita em miócitos hipertrofiados e pode contribuir para a disfunção diastólica (Phillips e cols., 1989). O relaxamento dos miócitos é um processo que depende de energia, e está prejudicado na presença da isquemia. O grau de fibrose miocárdica é determinante para o desencadeamento da disfunção diastólica. Em ratos espontaneamente hipertensos (SHR), Brilla e cols. (1996) demonstraram normalização da rigidez diastólica, medida em corações isolados, quando a fibrose miocárdica foi atenuada pelo tratamento com lisinopril, que é um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA). Na nossa dissertação de mestrado (Rodrigues, 2003) demonstramos que a baixa complacência do VE de ratos espontaneamente hipertensos (SHR), caracterizada pela alta constante de rigidez analisada por meio da curva pressão/volume, se normalizou no grupo de animais tratados com espironolactona (inibidor da aldosterona) em doses alta, ou associada (dose baixa) ao losartan (bloqueador de receptor AT1), ficando semelhante à complacência miocárdica dos ratos WKY, independente das alterações hemodinâmicas ou na massa de VE, sugerindo efeitos anti-fibróticos destas drogas. Em humanos, Sugihara e cols. (1988) relataram uma correlação inversa entre o volume de enchimento rápido e o percentual de fibrose miocárdica avaliada por biopsia endomiocárdica do VD.

1.1. O ELETROCARDIOGRAMA

O eletrocardiograma (ECG) de repouso é um método de baixo custo, não invasivo, de fácil aquisição e bastante disponível para pesquisa e prática clínica. Foi um dos primeiros métodos para identificação de hipertrofia de VE. Entretanto, ainda persiste o conceito de que um aumento da massa de VE gera um campo elétrico mais intenso que resulta num aumento da voltagem (amplitude) do complexo QRS (Anrsdorf, 1978; Liu e cols., 1998). A eletrocardiografia não promove informação sobre o tamanho ou massa de VE. A informação proveniente do ECG está na mensuração do campo elétrico gerado pelo coração e registrado na superfície do corpo por eletrodos. A magnitude dos potenciais registrada pode, mas não necessariamente, refletir o tamanho da fonte de origem, ou seja, fontes de tamanhos diferentes podem exibir a mesma voltagem se elas diferirem nas suas propriedades elétricas. Einthoven (1906) relatou que o aumento da voltagem do QRS era característico de HVE. Por outro lado, Brody (1956) usando um modelo matemático, sugeriu que o conteúdo de sangue intracavitário, que é uma massa altamente condutiva, aumentava o registro do potencial eletrocardiográfico na superfície corpórea, se a progressão da excitação miocárdica fosse radial à massa de sangue. Conseqüentemente, um aumento no volume de sangue na cavidade do VE deveria ser seguido do registro no ECG de superfície de uma maior amplitude do QRS. Por outro lado, a diminuição do volume de sangue deveria ser acompanhada de uma menor amplitude do QRS (Feldman e cols., 1985; Vitolo e cols., 1987; Vancheri e cols., 1989; Fuenmayor e cols., 1993; Talbot e cols., 1997). Uma grande variedade de critérios para detecção de HVE foi publicada e recomendada, envolvendo tanto critérios de voltagem (Sokolow e cols., 1949), como critérios combinados de voltagem e duração de QRS (Molloy e cols., 1992; Okin e cols., 1995), escore de pontos (Romhilt e cols., 1968) e a soma total dos valores de voltagens do QRS (Casale e cols., 1985).

Entretanto, o critério de voltagem detecta somente uma pequena percentagem de casos de HVE documentada pelo ECO (Hypertesion Detection Group e Savage e cols., 1979; Devereux e cols., 1987; Levy e cols., 1990) ou em necropsia (Reicheck e cols., 1981; Casale e cols., 1985). O baixo desempenho do critério de voltagem é fonte

de forte crítica contra o ECG como método de diagnóstico para detecção da HVE, e tem levado ao desinteresse gradativo do ECG entre cardiologistas, para esta finalidade (Mirvis, 1998). Confirma-se esta tendência pela constatação de que, em estudos de base populacional, a adoção do ECG para avaliação de HVE é raramente vista nos escores de avaliação de risco nos programas de promoção de saúde.

A pontuação de risco no escore de Framingham no início dos anos 90 (Anderson e cols., 1991) que incluía a probabilidade de HVE detectada por critérios eletrocardiográficos, não persiste nas tabelas de risco mais simplificadas e publicadas posteriormente (Wilson e cols., 1998), devido à baixa prevalência de HVE detectada na população estudada. Algumas variáveis alteram o registro do complexo QRS. A idade diminui a amplitude do QRS, o que pode diminuir a sensibilidade do diagnóstico de HVE pelo ECG (Levy e cols., 1987). Além disto, há um progressivo desvio do QRS para a esquerda com a idade em ambos os sexos. Estes autores apontam ainda a grande limitação para os critérios de HVE pelo ECG, que usam os mesmos pontos de corte para adultos e idosos. Yang e Macfarlane (1994) observaram diferenças na duração do QRS entre os sexos, sendo mais prolongado nos homens. Gasperin e cols. (2002), correlacionaram os critérios eletrocardiográficos com a massa de VE estimada pelo ECO, e observaram um resultado aparentemente paradoxal. Constataram que, com o aumento da massa do VE, houve diminuição das voltagens dos critérios de SL e SLR em ambos os sexos e, com o critério de Cornell nas mulheres. Também perceberam que pacientes com dilatação ventricular apresentavam maiores voltagens na análise do ECG, logo, maiores escores para detecção de HVE, corroborando os achados de Brody (1956).

A presença de doença cardíaca isquêmica, e/ou dilatação ou hipertrofia ventricular, determina a presença de áreas miocárdicas de tecido irregular - fibras normais, fibras com hipertrofia concêntrica ou excêntrica, tecido inflamado, necrótico e/ou fibrótico - que podem determinar alterações nas propriedades elétricas do músculo cardíaco, dificultando a sincronidade da propagação da atividade elétrica pelo miocárdio. Isto pode explicar a diminuição da voltagem em algumas regiões, resultando em menor sensibilidade do método (Weber e cols., 1991; Zamorano, 1994). O efeito de isolamento elétrico, mais exuberante nas mulheres devido às mamas (maior diâmetro

ântero-posterior), como também pela gordura em obesos e enfisema em fumantes (Piuma Study, 1999), exerce uma maior influência diminuindo a voltagem dos complexos QRS, devido à dificuldade dos eletrodos em capturar os potenciais elétricos do coração.

Vários estudos tentaram melhorar a sensibilidade dos métodos eletrocardiográficos até então reportados, como o de Molloy e cols. (1992) e Okin e cols. (1996), que utilizaram o produto voltagem vs duração do complexo QRS. Estes autores observaram que o critério de Cornell apresentou maior sensibilidade em mulheres e o critério de Sokolow-Lyon (SL) maior sensibilidade em homens, apesar de este último ser limitado por usar os mesmos valores para ambos os sexos. Constataram também que o critério de Cornell melhorou de sensibilidade quando utilizaram o mesmo critério usado para as mulheres, isto é, a soma das voltagens de (RaVL e SV₃) igual ou maior que 2,0 mV.

Independente dos mecanismos que associam as alterações dos critérios eletrocardiográficos que utilizam o produto (voltagem vs duração) do QRS com a mortalidade CV e morbidade por doença coronariana entre homens sadios, estes, são independentes dos fatores de risco – fumo, colesterol total, pressão arterial, e IMC (Okin e cols., 1996). Estas alterações no ECG devem representar doença subclínica e refletem o desenvolvimento de vários estados fisiopatológicos.

O aumento na duração e amplitude do complexo QRS, além de refletir o aumento de massa de VE, pode estar associado a distúrbios da condução ventricular, devido à fibrose miocárdica associada à isquemia ou ao diabetes melitus. O aumento do tempo de excitação (duração do QRS) também contribui para um aumento do intervalo QT, o que pode aumentar a vulnerabilidade para arritmias.

Em se adicionando a duração do QRS aos critérios de voltagem (produto), houve melhoria no valor preditivo em relação aos critérios que só utilizaram à voltagem. Nestes casos, houve uma maior associação entre HVE diagnosticada pelo ECO e pelo ECG (Okin e cols., 1996). Também foi relatado que os critérios que só utilizavam voltagem eram afetados por fatores de confusão, tais como, idade, sexo, IMC e raça (Antman e cols., 1979; Devereux e cols., 1983; McLechanan e cols., 1988; Levy e cols., 1987 e 1990^b; Lee e cols., 1992; Okin e cols., 1996)

Na literatura são indicadas sensibilidade e especificidade divergentes em relação à HVE ao ECG, causando certa insegurança na utilização apenas do critério eletrocardiográfico na exclusão da HVE. Como já mencionado, vários critérios têm sido propostos, mas, infelizmente, aqueles com alta especificidade (comprovada por necropsia) apresentaram uma sensibilidade relativamente baixa (Kannel e cols., 1969). Critérios de ECG tradicionais, baseados na combinação de voltagens, têm baixa sensibilidade para HVE e, geralmente, falham na identificação de pacientes com aumento leve a moderado da massa ventricular (Farb e cols., 1990).

Domingos e cols. (1998) em Campo Grande, MS, utilizando quatro critérios de voltagem para diagnóstico de HVE em pacientes hipertensos, demonstraram que o índice de Sokolow-Lyon apresentou sensibilidade de 40% e especificidade de 100%, como o mais eficaz na detecção da HVE. O índice de Gubner (onda R de D1+onda S de D3 >22mm) apresentou sensibilidade de 28% e especificidade de 80%, sendo que não houve diferença estatisticamente significativa entre este índice e o índice de Sokolow em relação à sensibilidade ($p=0,15$). Os índices de Cornell (onda R aVL+onda S de V3 ≥ 20 e 28 mm para homens e mulheres, respectivamente) e Romhilt (≥ 5 pontos) apresentaram sensibilidade de 12% e especificidade de 100%, havendo diferença estatisticamente significativa em relação à sensibilidade do índice de Sokolow ($p=0,0048$). Concluíram que estes resultados demonstraram que os métodos eletrocardiográficos considerados individualmente ou em conjunto, foram pouco eficazes na detecção da HVE. Mesmo num subgrupo de 12 pacientes da amostra, com HVE mais expressiva (índice de massa do VE >160 g/m²), considerando os quatro critérios simultaneamente, a sensibilidade atingiu somente 50%, ratificando a baixa eficácia do método eletrocardiográfico no diagnóstico de HVE, embora seja este o método mais acessível na rotina diagnóstica cardiovascular. O estudo LIFE utilizou dois critérios eletrocardiográficos (produto Cornell e o critério de voltagem do Sokolow-Lyon) para diagnosticar hipertrofia cardíaca e para confirmar a redução dos eventos CV com a regressão da HVE, que foram independentes da redução da pressão arterial (Dahlof e cols., 2002; Okin e cols., 2003). Recentemente, Alfakih e cols. (2004) correlacionaram a MVE estimada pela RM com 4 critérios eletrocardiográficos para diagnóstico de HVE – Sokolow-Lyon voltagem e produto, Cornell voltagem e produto. Concluíram que para

uma especificidade estimada de 95%, o produto Sokolow-Lyon e o produto Cornell apresentaram maior sensibilidade em mulheres e homens, respectivamente. Constataram que os critérios eletrocardiográficos para diagnóstico da HVE detectaram indivíduos com índice de massa de VE consideravelmente acima dos valores limites da normalidade e propuseram uma redefinição dos critérios para detecção da HVE pelo ECG que fossem específicos para cada sexo. No estudo MRFIT, Prineas e cols. (2001) observaram um pior prognóstico para doença coronariana e mortalidade cardiovascular associada a incrementos nos índices de todos os critérios analisados (Sokolow-Lyon, Cornell voltagem e produto, Novacode, somatório da voltagem e produto das 12 derivações), exceto para o critério de Sokolow-Lyon. Paradoxalmente, a diminuição do índice (voltagem) do critério de Sokolow-Lyon foi preditor de uma maior mortalidade por doença coronariana e cardiovascular. Doba e cols. (1993) também relataram um menor índice de Sokolow-Lyon em casos de hipertrofia concêntrica definida pelo ecocardiograma, além de uma diminuição generalizada da amplitude de todo o QRS nas 12 derivações, associada a uma diminuição do ÂQRS no plano frontal, corroborando os achados de Gasperin e cols. (2002).

Frente à grande importância da HVE como fator de risco independente na morbimortalidade cardiovascular e devido a sua grande disponibilidade e baixo custo, há necessidade de se implementar esta metodologia para melhor identificação de indivíduos com alto risco de doença cardiovascular (Simon e cols., 1995), se possível e sobretudo, em fases mais precoces. Muitos estudos têm sido feitos para melhorar os critérios eletrocardiográficos de identificação de hipertrofia de VE. Relatos de superioridade no diagnóstico de HVE pelo critério de Cornell em relação ao critério clássico de Sokolow e Lyon têm sido publicados (Casale e cols., 1985; Okin e cols., 1995). Entretanto, estes resultados foram obtidos principalmente na população norte americana e a sua extrapolação para outras populações com diferentes fatores de risco cardiovascular e de hipertrofia de VE, pode ser inadequada. Mostramos a seguir os índices dos critérios eletrocardiográficos mais usados para diagnóstico da HVE.

1) índice de Sokolow-Lyon (Sokolow e cols., 1949)

onda S de V1+ onda R de V5 ou V6 \geq 35mm;

2) índice de Romhilt (escore de pontos): >5 pontos (Romhilt e cols., 1968).

a) onda R ou S periféricos >20mm, onda S de V1 ou V2 >30mm, onda R de V5

V6 >30mm: 3 pontos;

b) infradesnívelamento de ST + T invertida (*strain*): sem digital: 3 pontos;

com digital: 1 ponto;

c) aumento de átrio esquerdo: (Morris, 1965)

índice de Morris

> 0,04mm.s: 3 pontos;

d) SÂQRS \geq -30 graus: 2 pontos;

e) tempo de ativação ventricular >0,05s: 1 ponto;

f) duração do QRS \geq 0,09s: 1 ponto;

3) índice de Gubner: onda R de D1 + onda S de D3 >22mm (Gubner e cols., 1943).

4) índice de Cornell: onda R de aVL + onda S de V3 >20mm para mulheres e 28mm para homens (Molloy e cols., 1992).

5) Produto Cornell: (R de aVL + S de V3) X duração do QRS (Molloy e cols., 1992).

6) Critério de Framingham, pelo menos 1 critério (Levy e cols., 1990)

R em aVL > 1,1 mV

R \geq 2,5 mV nas precordiais esquerdas

S \geq 2,5 mV nas precordiais direitas

Soma de S de V1 ou S de V2 mais R de V5 ou R de V6 \geq 3,5 mV

Soma de R de DI mais S de DIII \geq 2,5 mV

7) Novacode, preditor de MVE g/sc:

$-36.4 + 0.010 R \text{ de } V5 + 0.020 \max (S \text{ de } V1 \text{ QS de } V1) + 0.028 \max (S_{III}, Q_{III}, QS_{III}) + 0.182 T_n \text{ de } V6 - 0.148 T_p \text{ aVR} + 1.049 \text{ QRS duração.}$

T_n = parte negativa; T_p parte positiva da onda T, (Wolf e cols., 1991)

8) Somatório das 12 derivações: Σ das amplitudes dos complexos QRS das 12 derivações, exceto aVR, (Molloy e cols., 1992).

9) Somatório do produto das 12 derivações: Σ das 12 derivações X duração QRS (Molloy e cols., 1992).

1.2. O ECOCARDIOGRAMA

O ecocardiograma (ECO) é um dos métodos de imagem não invasivo mais utilizado para avaliação da estrutura e função do coração. Entretanto, em estudos populacionais, a limitação mais significativa parece ser a dificuldade na obtenção de imagem adequada, e que, segundo alguns autores, não se obtém em 25% dos pacientes (Gardin e cols., 1997). Apesar de tanto o modo M quanto o bidimensional (2 D) serem usados para calcular a massa de VE, na prática clínica e em estudos epidemiológicos, a imagem obtida perpendicularmente pouco acima dos músculos papilares pelo modo M guiado pelo bidimensional é o mais empregado. Apesar da boa correlação das medidas obtidas com o modo M, e as obtidas com o modo 2 D, há indícios de que o cálculo de massa de VE pelo modo M subestima a massa miocárdica em cerca de 20 gramas (Paczek e cols., 1995).

Em laboratórios de diagnóstico com propedêutica não invasiva, o método da fórmula cúbica (modo M), que avalia somente uma dimensão da estrutura do VE e assume uma forma elipsóide, é a técnica mais comum para cálculo e estimativa do volume e da massa do VE. Entretanto, além da suposição da forma do VE, pode haver ampliação do risco de erro na estimativa da massa, já que as medidas obtidas são elevadas ao cubo. As fórmulas mais usadas para cálculo de massa de VE dependem da precisão nas medidas parietais. Os sinais do ultra-som são reforçados quando há mudanças na densidade da superfície, permitindo definição dos limites entre as camadas estudadas. A inclusão ou não dos ecos das interfaces da cavidade ventricular, ou da parede muscular, podem causar discrepâncias significativas na estimativa final de massa e/ou volume do VE (Reichek, 1987). Os estudos iniciais pelo modo M recomendavam a inclusão dos ecos da interface, como fazendo parte da espessura do septo interventricular, mas os excluía da margem epicárdica na medida da parede posterior (Troy e cols., 1972). Na Universidade da Pensilvânia foi desenvolvido outro critério – convenção de Penn – que não incluía as margens nas medidas das espessuras parietais, mas as considerava parte da cavidade ventricular (Devereux e cols., 1977). Este método tende a subestimar a massa de VE, quando comparada ao método proposto pela ASE (Sociedade Americana de Ecocardiografia). A seguir, a ASE

definiu um novo critério, que é o atualmente recomendado como padrão de referência para estimativa da massa de VE pelo modo M, e que utiliza a “leading edge”, tanto do septo interventricular, quanto da parede posterior do miocárdio (Sahn e cols., 1978). Se comparadas, a convenção de Penn com a da ASE e, utilizando-se fórmulas com a mesma medida da cavidade do VE, as discrepâncias no cálculo final estimado da massa cardíaca podem ser de 15% para homens e 18% para mulheres (Levy e cols., 1987). Portanto, quando estudos clínicos são comparados, há de se conhecer os critérios de medida da parede empregados, e se fazer as devidas correções.

Com o avanço da tecnologia, aparelhos mais modernos demonstram qualidade de imagem superior, cuja atribuição se deve ao uso da segunda harmônica, que aumenta a razão sinal/ruído, recebendo somente as frequências da harmônica. Entretanto, segundo McGavigan e cols. (2003), o uso deste recurso pode aumentar em 26% o valor estimado da massa de VE indexada para superfície corpórea, quando comparadas às aquisições de imagem obtidas pelos padrões recomendados.

O desenvolvimento de fórmulas para cálculo de massa de VE varia em torno do mesmo princípio descrito acima. A fórmula extraída dos estudos de Troy e cols. (1972) foi a primeira a ser recomendada como padrão para estimativa de massa de VE pelo modo M.

Fórmula 1: *massa de VE (Troy) = 1.05 ([DdVE + EPPd + ESd]³ - [DdVE]³) g.*

Onde : *DdVE = Diâmetro diastólico final de VE*

EPPd = Espessura de parede posterior no final da diástole

ESd = Espessura de septo no final da diástole

A seguir, Devereux e cols. (1977) utilizando a convenção de Penn, definiram nova fórmula e que foi validada com achados de necrópsia de 34 indivíduos.

Fórmula 2: *massa de VE (Penn) = 1.04 ([DdVE + EPPd + ESd]³ - [DdVE]³) - 13,6 g.*

Apesar de ambas as fórmulas se correlacionar linearmente na estimativa da massa de VE, podem diferir em mais de 20% no cálculo da massa final.

Outra vez, Devereux e col. (1986), propuseram uma nova equação ajustada e validada em achados de necrópsia de 52 cadáveres e que ficou conhecida como ASE corrigida:

Fórmula 3: *massa de VE (ASE): $0.8 (1.04 ([DdVE + EPPd + ESd]^3 - [DdVE]^3) + 0,6g$.*

Algumas limitações podem ser apontadas com este método e fórmula. Os estudos de necropsia que validaram estes dados têm pequena amostra e avaliaram ventrículos com geometria heterogênea. Ainda, estas fórmulas não representaram as massas estimadas em ventrículos distorcidos, onde deveriam ter sido usados métodos mais apropriados. Fórmulas diferentes fornecem pontos de corte distintos para referendar valores de normalidade, o que é fonte de grande confusão (Levy e cols., 1987). Outros estudos que correlacionaram massa de VE medida por necropsia com as estimadas pelo ECO, demonstraram correlação moderada entre estes dois métodos, da ordem de 0,58 a 0,67 (Bachenberg e cols., 1991).

A massa de VE é afetada por três variáveis da estrutura corporal: massa magra, massa gorda e sexo. Portanto, a interdependência destas associações deve ser cuidadosamente compreendida, com o objetivo de se fazer as correções adequadas da estimativa da massa de VE, sem prejudicar o entendimento da sua associação com a doença cardiovascular. Vários índices para correção da massa de VE com a estrutura corporal foram propostos, tais como; a altura, ajustes alométricos para altura, peso, superfície corporal, índice de massa corporal (IMC), e massa magra. Diferenças nos critérios para se indexar massa de VE e definir seus pontos de corte, resultam em prevalências diferentes de HVE entre estudos (Levy e cols., 1987; Wachtell e cols., 2000). O uso do critério indexado para a superfície corpórea, reduz a variabilidade relativa ao tamanho corpóreo e sexo (Devereux e cols., 1984), mas este índice subestima a massa de VE nos quintis superiores da área de distribuição da superfície corporal (De Simone e cols., 1992). O critério indexado para a altura, como proposto por Levy e cols. (1987), permite a avaliação do papel isolado do sobrepeso/obesidade na massa de VE e no risco cardiovascular associado. Diversos ajustamentos alométricos baseados em altura têm sido usados, já que retratam melhor a associação não linear do tamanho corporal com a massa de VE. A massa de VE indexada para altura elevada à potência 2,7 ($g/m^{2,7}$), derivada de modelos de regressão em amostras de indivíduos normais (De Simone e cols., 1992), parece oferecer a estimativa mais precisa sobre a prevalência da HVE e dos fatores de risco para alterações patológicas na estrutura cardíaca, principalmente em obesos.

Tem sido demonstrado que homens têm massa de VE maior do que a massa de mulheres, e pelo menos parte deste efeito pode ser atribuído às diferenças do tamanho corporal. Estas diferenças quanto ao sexo são notadas inicialmente em torno da puberdade e podem ser minimizadas, mas não eliminadas, pela indexação adequada com a massa corporal (De Simone e cols., 1995).

A determinação de pontos de corte em variáveis biológicas para se definir desvios da normalidade é frequentemente, razão para controvérsias, e é o que ocorre também com os pontos de corte para definição de HVE. A massa de VE, como a maioria das variáveis biológicas, é distribuída numa curva normal ou mais comumente, desviada. Entretanto, muitos autores usam a média ± 2 desvios padrão (dp) para calcular e propor valores de normalidade em indivíduos assintomáticos e sem fatores de risco de DCV, como os dados do trabalho de Levy^b e cols. (1987), cujos resultados são utilizados como referência na prática clínica e em pesquisa, apesar também das limitações na representatividade, já que não se aplica para os indivíduos de raças diferentes da raça branca. Reiteramos que várias metodologias têm sido usadas para calcular a massa ventricular e para definir a HVE, com seus pontos fracos e fortes em cada estágio, o que resulta em muitas possibilidades de se identificar a HVE, por diferentes critérios de medida, fórmulas e pontos de corte, causando confusão e dificuldade na abordagem epidemiológica e, conseqüentemente, no prognóstico e nas medidas terapêuticas.

Para ilustração, apresentamos a tabela a seguir: Pontos de corte para diagnóstico da HVE.(Grupo saudável de referência da coorte de Framingham).

	Homem		Mulher	
	Média	Média +2dp	Média	Média +2dp
MVE (ASE) g	208	294	145	198
MVE (Penn) g	177	259	118	166
MVE/sc (ASE) g/m ²	109	150	89	120
MVE/sc (Penn) g/m ²	92	131	72	100
MVE/alt (ASE) g/m	117	163	89	121
MVE/alt (Penn) g/m	99	143	73	102

MVE= massa de ventrículo esquerdo; dp= desvio padrão

Apesar do alto coeficiente de correlação ($r > 0,98$) entre as massas de VE estimadas pelos métodos acima demonstrados, para se fazer comparações entre os mesmos, utiliza-se as seguintes equações de regressão:

MVE	Equação de regressão
Penn- homem=	$0,93 \times (MVE - ASE) - 17,92 \text{ g}$
Penn- mulher=	$0,93 \times (MVE - ASE) - 9 \text{ g}$
ASE – homem=	$1,04 \times (MVE - Penn) + 24,13 \text{ g}$
ASE – mulher=	$1,07 \times (MVE - Penn) + 19,22 \text{ g}$

MVE= massa de ventrículo esquerdo; ASE= Sociedade Americana de ECO

Além da boa sensibilidade, o ECO ainda fornece e possibilita a identificação de dados de grande importância prognóstica tais como, o padrão da geometria do ventrículo esquerdo e a presença de disfunção diastólica, que justificam uma breve abordagem. Koren e cols. (1991) definiram quatro tipos de padrões geométricos de adaptação do ventrículo esquerdo à hipertensão, considerando o nível de massa do VE e a relação entre a espessura da parede miocárdica e o tamanho da cavidade ventricular (espessura relativa da parede, ERP).

A fórmula definida por estes autores é: $ERP = \text{espessura de septo} + \text{espessura da parede posterior} / \text{diâmetro diastólico final de VE}$, com valores normais $\leq 0,45$, segundo Ganau e cols. (1992).

- 1. Geometria do VE normal;
- 2. Remodelamento concêntrico (aumento da espessura relativa da parede com massa normal);
- 3. HVE concêntrica (aumento da massa e da espessura relativa da parede);
- 4. HVE excêntrica (aumento da massa com espessura relativa da parede normal).

A hipertrofia concêntrica está associada à hipertensão arterial, enquanto a hipertrofia excêntrica está associada à obesidade e aumento da carga de volume sanguíneo. Segundo Krumholz e cols. (1995) e Liao e cols. (1997), os indivíduos com

hipertrofia concêntrica apresentaram os maiores índices de eventos e mortalidade cardiovascular. Pacientes com HVE, concêntrica ou excêntrica, têm um risco de mortalidade alta em seguimento de sete anos, independente da presença ou não de doença coronariana.

A disfunção diastólica instala-se precocemente e reflete o comprometimento inicial no quadro da HVE e hipertensão. A ecodopplercardiografia é usada para avaliar a velocidade de fluxo transmitral, que caracteriza o esvaziamento atrial e o enchimento ventricular diastólico. A velocidade e magnitude do enchimento diastólico ventricular estão diretamente relacionados ao gradiente de pressão transmitral, que é determinado tanto pela pressão do átrio esquerdo, como também pelo curso temporal e magnitude da redução da pressão diastólica do VE. Estão caracterizados três padrões de curvas de velocidade enchimento de VE pelo ecodoppler, que auxiliam na identificação da progressão da disfunção diastólica (Little e cols., 1990; Cohen e cols., 1996).

Relaxamento lento: caracterizado pela diminuição inicial da velocidade de enchimento diastólico com um aumento compensatório do enchimento devido à contração atrial (relação E/A diminuída).

Pseudonormalização: caracterizado pela preservação da contribuição do componente inicial do enchimento diastólico e pela contração atrial, mas com o tempo de desaceleração da onda E curto (relação E/A normal).

Padrão restritivo: caracterizado por um enchimento diastólico quase que totalmente dependente da fase inicial, e associado com um tempo de desaceleração muito curto da onda E. Sugere uma velocidade de fluxo transmitral alto resultante de um átrio com alta pressão, para um ventrículo pouco complacente (relação E/A aumentada).

Este padrão de disfunção diastólica grave está associado a uma ausculta com a 3ª bulha e ritmo de galope, que indica um abrupto cessar do enchimento ventricular no início da diástole, geralmente acompanhada de fluxo de regurgitação do átrio para as veias pulmonares, com sintomatologia típica de dispnéia aos pequenos esforços podendo chegar à dispnéia de repouso. Nos casos de hipertrofia cardíaca em atletas, não existe evidência de alterações nos índices de contrações sistólica ou índices de

enchimento diastólico (Colan e cols., 1997; Pluim e cols., 1998). Por outro lado, em pacientes com hipertrofia devida à sobrecarga cardíaca crônica, o principal achado hemodinâmico é a elevação da pressão diastólica final do VE, associada a um volume diastólico final normal ou diminuído. Como descrito anteriormente, esta diminuição da distensibilidade do VE está intimamente relacionada às propriedades passivas alteradas e que resultam em rigidez miocárdica, que é descrita pela relação mecânica força/tensão (Eichhorn e cols., 1982; Villari e cols., 1993; Friedrich e cols., 1994). As anormalidades do relaxamento e da distensibilidade miocárdica passiva, usualmente precedem as alterações nos índices de ejeção sistólica (volume sistólico final e fração de ejeção). Estas alterações estão presentes em 50% dos pacientes com sobrecarga pressórica e índices de ejeção sistólica normais (Hess e cols., 1993), embora anormalidades sutis, incluindo a diminuição do encurtamento da camada média do miocárdio, possam já estar presentes (Schussheim e cols., 1998).

Como já mencionado, o aumento de massa de VE é um fator prognóstico independente para desfechos intermediários (Shigematsu e cols., 1995), para desfechos clínicos e mortalidade cardiovascular, (Levy e cols., 1990; Schillaci e cols., 2000), mortalidade por todas as causas (Liao e cols., 1997; Zoccali e cols., e Verdecchia e cols., 2001) e morte súbita (Haider e cols., 1998). Entretanto, o risco associado com o aumento dos valores das muitas variáveis fisiológicas é, em sua maior parte linear, dentro de uma ampla margem de variação. Esta abordagem tem sido sugerida para a pressão arterial (MacMahon e cols., 1990), níveis de colesterol (Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group, 1990), e resultado em diretrizes que sugerem estratégias de intervenções mais precoces. Levy e cols. (1990) demonstraram um aumento progressivo no risco CV (desfechos clínicos e morte) para incrementos na massa de VE de 50 g/m, mesmo se a massa final de VE ainda não tivesse alcançado os limites de referência estabelecidos para o diagnóstico de HVE. Estes dados sugerem que os pontos de corte usualmente utilizados ignoram o risco CV associado aos aumentos da massa de VE dentro dos limites da “normalidade” baseados em pressupostos estatísticos. De Simone e cols. (2001 e 2002) introduziram o conceito de aumento inapropriado de massa de VE, para avaliar a HVE dentro do contexto de previsão de risco CV, se apropriando da análise de vários fatores associados, tais

como, sexo, débito cardíaco e indexação da MVE pela potência alométrica da altura. Para corroborar este novo conceito, publicações recentes têm mostrado que a regressão de massa de VE tem sido utilizada em ensaios clínicos como importante marcador de prognóstico favorável, com redução em 50% de desfechos CV (Verdecchia e cols., 2003; Okin e cols., 2004).

Os estudos sobre a prevalência de HVE parecem sofrer de três limitações metodológicas.

A primeira, é que a maioria dos estudos tem ignorado o fato que a distribuição da massa de VE não é Gaussiana mesmo em amostras de indivíduos normais (Schirmer e cols., 1999). Mesmo assim, vários pesquisadores permanecem usando a média +2dp como os limites da normalidade. Se a distribuição não uniforme não for causada por doença, a resultante será um limite de referência impreciso e conseqüente erro na estimativa da prevalência de HVE.

Segundo, já que a prevalência de HVE aumenta com a idade e um grande número de indivíduos idosos tem sido excluído das amostras de referência, isto dificulta a generalização dos atuais critérios de HVE para estudos populacionais.

Terceiro, a maioria dos dados sobre as dimensões ecocardiográficas do VE que servem como base para os critérios de HVE foi extraída do estudo de Framingham (Casale e cols., 1986; Levy e cols., 1990), com as particularidades específicas da amostra estudada.

Schirmer e cols. (1999) estudaram 2.794 indivíduos de uma amostra populacional, incluindo 954 que foram utilizados como padrão de referência por estarem livres de DCV e de sobrepeso. Avaliaram os fatores de risco de doença CV e as medidas ecocardiográficas de massa do VE, definindo os preditores da HVE (principalmente os modificáveis), sua prevalência como também novos critérios para diagnóstico da HVE, definidos em percentis específicos para sexo e idade. O principal achado deste estudo foi que 14,9% dos homens e 9,1% das mulheres apresentavam HVE. Se fosse utilizado o critério de Framingham (Levy^b e cols., 1987), a prevalência aumentaria para 15.1% e 15.4%, respectivamente, para homens e mulheres. Vasan e cols. (1997) também revisaram os dados de uma amostra de referência de indivíduos saudáveis da coorte de Framingham, usando percentis específicos para sexo. Ambos

os grupos constataram que o critério que utilizava os percentis, permitia uma estimativa mais fidedigna da HVE, que se traduziria em intervenção preventiva e terapêutica mais adequada.

Schirmer e cols. (1999) demonstraram claramente que existem diferenças populacionais em relação ao desenvolvimento da HVE, corroborando assim a necessidade de estudos regionais para validação de resultados divulgados na literatura. Em relação à amostra da coorte de Framingham (Dannenberg e cols., 1989), os indivíduos avaliados por Schirmer e cols. (1999) – Estudo Tromsø – apresentavam maior prevalência de hipertensão (48% vs 37%), e tinham mais idade (59,2 vs 50,8 anos). Logo, esperava-se uma maior prevalência de HVE. Entretanto, encontraram o contrário. Possivelmente, a maior descendência italiana na população de Framingham pode ter influenciado na predisposição genética para HVE, ou mesmo o maior consumo de álcool, principalmente nas mulheres (Manolio e cols., 1991). Em ambos os estudos, não foram observados associação da idade com MVE nas amostras de referência. Se indivíduos com história de doença CV forem excluídos da análise multivariada, a idade torna-se não significativa, o que indica que a HVE é devida às alterações impostas pela doença CV ou pelos fatores de risco associados, e não pela idade.

As medidas de valores normais da ecocardiografia apresentadas nos livros textos são baseadas em estudos que avaliavam indivíduos com suspeitas de doença CV (Knutsen e cols., 1989; Trivedi e cols., 1993) ou membros da família de pacientes ou funcionários de empresas ou hospitais (Morcerf e cols., 1976) e, não representam uma população geral, sendo portanto, heterogêneas e inconsistentes (Feigenbaum, 1993). Os estudos para avaliar tais variáveis deveriam vir de uma amostra randomizada de uma população não hospitalizada e assintomática. Na literatura internacional, existem muitos trabalhos relatando as dimensões, funções e massa de VE. Entretanto estes valores podem não ser aplicáveis no Brasil (Feigenbaum, 1993; Shub e cols., 1994). Schvartzman e cols. (2000) estudaram 100 adultos saudáveis de Porto Alegre, e relataram que os valores das médias \pm dp para as dimensões do septo interventricular, parede posterior e massa de VE publicada na literatura de referência, convencionados e aceitos como limites da normalidade, eram maiores dos que os valores encontrados na sua amostra. Por outro lado, Gasperin e cols. (2002) estudaram 139 indivíduos de

uma amostra proveniente de clínica de ecocardiografia. Não encontraram diferenças nos valores médios de massa de VE, tanto para homens como para as mulheres clinicamente normais, em relação aos encontrados na literatura.

1.3. A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é um novo campo em cardiologia. Tem se tornado o novo padrão ouro para avaliar anatomia e função cardiovascular. Está associada a imagens com alta resolução e qualidade obtidas com radiação não ionizante (Pennell, 2001). Os avanços tecnológicos estão permitindo tempo de aquisição cada vez menor com redução no tempo e número de vezes das necessárias pausas respiratórias. A ressonância magnética é uma propriedade fundamental de alguns elementos que contém um número ímpar de núcleons (prótons e nêutrons no núcleo). Estes átomos têm uma propriedade, conhecida de “net spin”, que permite a uma molécula dentro de um campo magnético de absorver energia de um fóton. Uma partícula que apresenta “spin” tem uma propriedade magnética particular. Nos tecidos os “prótons spins” estão orientados aleatoriamente, e seus campos magnéticos se anulam mutuamente. Quando colocada num campo magnético (tal qual o scanner da RM), a molécula se alinhará em uma de duas orientações - estado de alta ou de baixa energia -. Quando o campo magnético é aplicado, a molécula absorve um fóton e fica no estado de alta energia, ou então desprende o fóton e passa para o estado de baixa energia. Esta troca de energia entre os estados de “spin” é chamada de ressonância, daí o termo “imagens por ressonância magnética”. A frequência de energia requerida para fazer esta transição entre os dois estados é específica e é chamada de frequência de Larmor. Quase toda RM está correntemente utilizando a frequência de ressonância do hidrogênio (63.0 MHz a 1.5 Tesla). Este elemento absorve ondas de rádio numa frequência de ressonância que é linearmente relacionada com o campo magnético circundante. A utilização das propriedades da molécula do hidrogênio se deve à sua alta concentração na composição do corpo humano (63% H₂, 26% do O₂, 9% carbono, 1% nitrogênio e ainda pequenas quantidades de fósforo, cálcio e sódio). A ressonância com outros isótopos como, fósforo₃₁, carbono₁₃, sódio₂₃, potássio₃₉ e flúor₁₉, também poderia ser utilizada, apesar da emissão de sinais mais fracos (Neubauer e col., 1997).

O processo de aquisição de imagens tem algum paralelo com a ecocardiografia. Ondas de rádio são transmitidas para o coração e depois de determinado tempo são recebidas de volta. A transmissão e recepção das ondas de rádio se fazem por meio de

acriais (bobinas) especiais. Durante o período de intervenção, o núcleo do hidrogênio fica excitado e passa a um estado de magnetização macroscópico longitudinal e, subsequentemente, relaxa. A razão de relaxamento é definida por dois parâmetros conhecidos como T_1 (tempo de relaxamento longitudinal - retorno do estado energizado longitudinal ao posicionamento original) e T_2 , (tempo de relaxamento transversal - variação do campo magnético ao redor dos prótons, pela influência de outros prótons, resultando numa dispersão da frequência de ressonância que corresponde a uma diluição da magnetização no plano transversal “rotatório”), que podem ser manipulados para dar vários contrastes, permitindo a caracterização e definição de vários tipos de tecidos, já que ambos os valores (T_1 e T_2), são específicos para cada tecido corporal. Vários outros parâmetros afetam o sinal, tais como, temperatura, concentração de oxigênio e fluxo, que também podem ser mensurados e registrados pela RM. O grande desafio na aquisição de imagens têm sido os artefatos causados pelos movimentos da respiração, da contração cardíaca e do fluxo de sangue. A pausa respiratória tem sido a técnica empregada para minimizar os efeitos do desvio do eixo cardíaco com a respiração. A captura da imagem deve ser feita no final da expiração para também minimizar os efeitos da respiração no retorno venoso para o coração. A aquisição das imagens deve ser feita em janelas de tempo (gatings), em intervalos pré-selecionados durante o ciclo cardíaco. A duração no tempo de aquisição de imagem deve ser igual ou menor do que o mais curto intervalo R-R. Na prática, isto implica em dizer que os últimos 10 a 20% da diástole não são registráveis. Pacientes bradicárdicos ou com arritmias importantes dificultam o processo de aquisição de imagens.

A conversão dos dados obtidos em imagens requer computadores rápidos e potentes que utilizam a transformação de Fourier. Na RM do sistema CV são utilizados essencialmente três tipos de seqüência de imagens: spin echo, gradiente echo e mapping velocidade (Kilner e cols., 2000). A aplicação destas seqüências permite determinação da anatomia, fisiologia e metabolismo cardíacos além da caracterização dos tecidos e angiografia vascular. Os volumes em 3 D das quatro câmaras cardíacas podem ser avaliados e registrados sem nenhuma suposição da forma geométrica (Pluim e cols., 1997; Friedrich, 2000). Comparada ao ECO, a RMC tem melhor visibilidade das câmaras direitas, do ápice cardíaco e da espessura do pericárdio (Di

Cesare, 2001). Os volumes dos ventrículos podem ser determinados das imagens do eixo curto dos ventrículos. Todo cuidado deve ser tomado para que as fatias do eixo curto estejam paralelas à válvula tricúspide.

O padrão ouro para a medida do volume ventricular é a regra de Simpson que é representada na equação: $V = \sum^n A (S+G)$ onde:

V= volume da câmara

A= área do lúmen da fatia

S= espessura da fatia

G= espessura do intervalo entre as fatias (gap)

n= número de fatias

A massa ventricular total é determinada pela subtração do volume da câmara do volume ventricular total, multiplicando-se por 1,05 g/ml como um fator de densidade para o miocárdio. Os músculos papilares são usualmente excluídos do cálculo do volume da câmara e incluído no cálculo da massa (Pluim, 1997). O volume dos músculos papilares representa $6,5 \pm 1,3\%$ do volume diastólico final (Van der Geest, 1997)

A reprodutibilidade da RMC é excelente, tanto entre estudos como também entre e intra-observadores (Yamaoka e cols., 1993; Bellenger^a e cols., 2000). Do ponto de vista clínico, a grande acurácia e reprodutibilidade da RMC, permitem que em estudo de grupos, amostras menores sejam necessárias para detectar as mesmas alterações nas medidas da massa de VE. Por outro lado, usando o mesmo tamanho da amostra, pequenas alterações nas medidas da massa podem ser mais prontamente detectadas. Para se detectar, por exemplo, uma alteração significativa de 10 g na massa de VE pela RMC, é necessário utilizar somente 8% do número de indivíduos que seria necessário estudar pelo modo M do ECO ou 17% pelo ECO 2D, (283 indivíduos pelo modo M, 136 indivíduos pelo 2 D e 23 indivíduos pela RMC) com resultante grande economia de tempo e recursos financeiros (Bellenger^b e cols., 2000).

Na necessidade de estudo seriado de casos, o IC 95% pelo modo M é de 45 a 78 g, (Devereux e cols., 1986; Gosse e cols., 1990; Germain e cols., 1992; Gottdiener e cols., e Bottini e cols., 1995), o que significa que alterações de massa de VE abaixo destes limites, não podem ser detectadas com precisão. Já que a maioria das intervenções

terapêuticas promove mudanças que são inferiores a estes valores, conclui-se que o modo M não parece ser indicado para detectar mudanças seriadas da massa de VE com o tratamento e outras técnicas deveriam ser utilizadas. As limitações da RMC são: claustrofobia, clips de aneurisma, ou fragmentos metálicos nos olhos e marca-passo. A necessidade da pausa respiratória pode ser um fator limitante em alguns casos (Francis e cols., e Bellenger^c e cols., 2000).

1.4. SUMÁRIO DA INTRODUÇÃO

A HVE pode ser definida como o valor igual ou superior ao valor identificado no P_{95} ou $P_{97.5}$ na curva de distribuição normal da massa de VE, gerada da análise de uma população saudável e estratificada por sexo. Alguns autores também usam como ponto de corte o valor referente à +2 DP da média. O diagnóstico da HVE pode ser sugerido por meio de estudos que utilizam o ECG, ou a quantificação da sua massa pode ser feita por meio de técnicas de medida direta, como em necropsia (Ludwig, 1979), ou por cálculos estimados de acordo com as medidas obtidas pelo ECO e RMC.

Em relação ao ECG, decidimos estudar os critérios de voltagem dos índices de SLR e Cornell por serem os mais relatados na literatura, mais utilizados na prática cardiológica e também, por dispensarem o uso da computação para suas análises, tornando-os assim mais realistas e de fácil aplicabilidade na nossa população.

Vale a pena ressaltar que as técnicas que estimam a massa de VE deveriam ser sempre validadas contra o padrão ouro, que é a medida direta da massa de VE obtida pela necropsia, e específica para cada população. Estudos que relataram valores obtidos por medida direta da massa de VE, que não foram indexados, como os de e Jones, (1953) e Devereux e cols. (1977) têm pouca validade, já que a massa de VE varia com a idade, sexos, grupo étnicos e tamanho e composição corporal. Logo, intervenções preventivas ou curativas não podem ser adotadas, tomando-se como base os resultados de pesquisas de baixa validade para nossa população. A incidência das doenças cardiovasculares e dos fatores de risco varia no tempo e geograficamente. No caso específico da massa de VE, fica clara a necessidade de novos estudos para validar estes resultados (MVE estimadas pelo ECO, RMC e medidas em necropsia) em populações com características genéticas, hábitos alimentares e perfil antropométrico diferente dos estudos de referência da literatura.

Portanto, estudamos 682 indivíduos que participaram da 2ª etapa do Projeto de Monitoramento Cardiovascular (Projeto MONICA) desenvolvido em Vitória, ES, (Mill e cols., 2004). Desta amostra (n=682), obtivemos dados do ECG (n=681), ECO (n=641) e da RMC (n= 96). Como já mencionado, tendo em vista a discrepância observada entre os dados brasileiros e a literatura, em relação à massa de VE obtida pela RMC, também objetivamos determinar as massas ventriculares obtidas em autópsia de indivíduos saudáveis, vítimas de morte acidental (n= 82).

2- OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2. Objetivos

- 2.1. Estudar os registros do eletrocardiograma, do ecocardiograma e da ressonância magnética cardíaca em uma amostra representativa de indivíduos adultos da cidade de Vitória com a finalidade de:
- a) Criar valores de referência ecocardiográficos e eletrocardiográficos para identificação da HVE.
 - b) Definir os determinantes antropométricos e clínicos de massa de VE.
 - c) Correlacionar os critérios eletrocardiográficos (Sokolow-Lyon-Rappaport) e o critério de Cornell para diagnóstico de HVE com os dados obtidos pela ecocardiografia.
 - d) Correlacionar as medidas das massas de VE obtidas por meio da RMC em uma subamostra de 96 indivíduos, com as medidas estimadas pela ecocardiografia.
- 2.2. Determinar o peso dos ventrículos cardíacos em necropsia de indivíduos sadios vítima de morte acidental, visando determinar padrões de normalidade em nossa população.

3- MATERIAL E MÉTODOS

3. MATERIAL E MÉTODOS

O nosso estudo foi analítico, transversal de base populacional, e que deu seguimento ao projeto de Monitoramento das Tendências e Determinantes das Doenças Cardiovascular – Projeto MONICA – OMS/Vitória iniciado em Vitória – ES no ano de 1999 (Silva, 2002). Foram reconvocados os 1663 indivíduos que participaram da 1ª fase do projeto, por telefone, carta e pela mídia escrita e televisiva. Durante os meses de maio de 2004 a dezembro de 2005 todos os indivíduos foram convidados a se submeter a uma bateria de exames clínicos necessários para aplicação do algoritmo de Framingham, para o cálculo probabilístico de risco cardiovascular. Todos os indivíduos foram instruídos tanto verbalmente como através de folheto, a se apresentarem na Clínica de Investigação Cardiovascular pela manhã, entre 7 e 8 h, em jejum de pelo menos 10 horas. Amostras de sangue foram coletadas por punção venosa profunda, em tubos a vácuo. As dosagens de glicose e do lipidograma foram em sangue coletado em tubos contendo fluoreto e EDTA como anticoagulantes, respectivamente. A fração do colesterol de baixa densidade (LDLc) foi calculada por meio da equação de Friedwald (Friedwald e cols., 1972), previamente validada, para valores de triglicérides abaixo de 400 mg/dL. Na ausência do registro de qualquer valor bioquímico, a substituição da medida foi feita pela média do grupo. No caso do HDLc, também foi considerada a média por sexo. Todas as medidas foram feitas pelo mesmo laboratório, e usando os mesmos Kits laboratoriais. Além dos exames realizados na primeira etapa do Projeto MONICA (glicemia, colesterol total e frações, triglicérides, uréia e creatinina) foram incluídas, a investigação ecocardiográfica e o exame de ressonância magnética cardíaca.

3.1. Seleção da amostra

A amostra estudada foi de 682 indivíduos com idade que variou entre 27 e 72 anos. Os resultados analisados neste estudo são provenientes da investigação feita nos pacientes que compareceram ao Hospital das Clínicas e à Clínica de Investigação e concordaram com sua realização (assinaram o Termo de Consentimento livre e Esclarecido – aprovado previamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFES), e que tiveram os dados considerados como adequados para análise.

Todos os indivíduos foram submetidos à classificação racial, feita por apenas dois investigadores, de acordo com um questionário validado para a população brasileira (Lessa e cols., 1997). Com base nas características fenotípicas (cor da pele, textura do cabelo, formato do nariz e aspecto dos lábios) e na auto-avaliação racial, os indivíduos foram classificados como brancos, negros, mulatos e, outros mestiços. Os indivíduos foram também estratificados segundo o nível sócio-econômico, com base na escolaridade e disponibilidade dos bens de consumo duráveis existentes no domicílio. As classificações raciais e socioeconômicas usadas neste trabalho foram as mesmas da fase 1 do Projeto MONICA.

Assim, obtivemos dados satisfatórios do ECG em 681 indivíduos e do ECO em 641 pessoas, ou seja, 99,8% e 93,9% da amostra respectivamente. Todos os indivíduos foram submetidos à análise laboratorial. Para fim de obtenção de critérios de normalidade da massa de VE estimada pelo ECG, ECO e RMC, foi constituída uma subamostra de indivíduos saudáveis (n= 266). Esta amostra foi composta de indivíduos sem uso de medicação anti-hipertensiva ou anti-diabéticos, PAS e PAD <140/90 mmHg, IMC <30 Kg/m², glicemia <110 mg/dL, creatinina <2,0 mg/dL, índice de Sokolow, Lyon e Rappaport <3.5 mm, índice de MVE <116/104 g/m² ao ECO e sem apresentar lesões valvulares e/ou anormalidades na mobilidade das paredes do miocárdio.

3.2. Avaliação clínica e laboratorial

3.2.1. Medida de pressão arterial

As medidas de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) foram feitas utilizando-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio tendo como critério de identificação da PAS e PAD as fases I e V dos ruídos de Korotkoff, respectivamente. Uma técnica de enfermagem e um médico foram previamente treinados na medida da pressão arterial, a fim de evitar a ocorrência de erros na leitura. Para a ausculta dos ruídos de Korotkoff foi utilizado estetoscópio com diafragma e campânula, biauriculares, com conexão em Y, fazendo-se a palpação prévia da artéria braquial. Os examinadores foram treinados a descer a coluna de mercúrio na velocidade média de 2 mm Hg/s de modo a se aproximar de uma precisão de média de 2 mmHg.

Para a realização das medidas de pressão arterial os indivíduos esperaram cerca de 5 minutos, na posição sentada e em repouso, objetivando a redução de fatores que pudessem interferir na pressão arterial, via alterações autonômicas (ansiedade, esforço físico, medo relacionado ao fenômeno do “jaleco branco”) Os indivíduos foram solicitados a se absterem ao uso de tabaco e já se apresentarem com a bexiga urinária vazia, tendo em vista que foram pesados antes da leitura da PA, com a finalidade de minimizar viés de peso nos cálculos que foram realizados.

Todos os indivíduos tiveram sua pressão arterial aferida duas vezes, pelos dois pesquisadores acima mencionados, com intervalo mínimo de 10 minutos entre as medidas. As pressões sistólica e diastólica registradas para cada indivíduo representaram a média aritmética destas duas medidas. Para a classificação dos indivíduos em normotensos ou hipertensos foram utilizados os mesmos critérios usados na 1ª fase, ou seja, os critérios do *VI Joint National Committee* (National High Blood Pressure Education Program 1997). Dessa forma, foram enquadrados como hipertensos aqueles indivíduos com PAS \geq 140 mmHg e/ou com PAD \geq 90 mmHg, ou ainda aqueles sob uso de anti-hipertensivos. Os indivíduos normotensos foram ainda classificados como tendo pressão arterial normal ou normal alta, também de acordo

com o que estabelece o VI JNC. A gravidade da hipertensão arterial foi estabelecida através das fases I II e III de acordo com os seguintes valores ;

a) Fase I ou hipertensão leve: PAS de 140-159 mmHg e/ou PAD de 90-99 mmHg

b) Fase II ou hipertensão moderada: PAS de 160-179 mmHg e/ou PAD de 100-109 mmHg

c) Fase III ou hipertensão grave: PAS >180 mmHg e/ou PAD >115 mmHg

3.2.2. Medidas antropométricas

Foram feitas de forma sistematizada por apenas um investigador ao longo do estudo. Todos os indivíduos foram pesados (após esvaziamento da bexiga) com balança previamente calibrada e com precisão de 0,1 Kg, tiveram sua estatura medida com estadiômetro de parede com precisão de 0,5 cm para cálculo do índice de massa corporal ou índice de Quetelet ($\text{peso}/\text{estatura}^2$) e tiveram também avaliação do percentual de gordura corporal (aplicando-se a fórmula da Falkner, 1968) feito por meio da medição das espessuras das dobras cutâneas subescapular, tricipital, abdominal e supra-iliaca. As medições foram feitas através de um plicômetro com precisão de 0,1 mm. As circunferências da cintura e do quadril foram medidas para avaliação da distribuição da gordura corporal. Tomamos como ponto de corte para a caracterização de sobrepeso, o índice de massa corporal (IMC) de $25 \text{ Kg}/\text{m}^2$ e para obesidade $30 \text{ Kg}/\text{m}^2$. Para a razão cintura/quadril (RCQ) o valor de corte foi de 0,80 para homens e 0,90 para mulheres (WHO,1999): para a circunferência de cintura abdominal a medida $\geq 88 \text{ cm}$ para mulheres e $\geq 102 \text{ cm}$ para homens (ATP 3º, 2001).

3.2.3. Registro do Eletrocardiograma

681 indivíduos tiveram registro do eletrocardiograma convencional de repouso. Foi utilizado um eletrocardiógrafo de doze variações (Ecafix modelo Cardio Perfect). Para o diagnóstico de hipertrofia de VE foi utilizado o índice de Sokolow-Lyon-Rappaport (SV_1 ou V_2+RV_5 ou V_6) e o ponto de corte foi $\geq 3,5$ mV ou 35 mm (Sokolow e cols., 1949) para ambos os sexos. Registros de ECG com bloqueio completo de ramo, infarto do miocárdio, síndrome de Wolff-Parkinson-White, fibrilação atrial e uso de digitálicos foram excluídos. O padrão “strain” considerado foi o registro de infradesnivelamento do segmento ST, inversão de onda T e presença de critérios de voltagem de hipertrofia de VE (SV_1 ou V_2+RV_5 ou $V_6 \geq 3,5$ mV).

Definimos o melhor critério e pontos de corte dos índices de SLR e Cornell (R de AVL e S de V_3) em relação ao diagnóstico de HVE feito pelo ECO (n=641), utilizando a análise da curva ROC (receiver operator characteristics) (Hanley e cols., 1982).

3.2.4. Registro do Ecocardiograma

Os exames do nosso estudo foram realizados entre os meses de junho e dezembro de 2004 e entre os meses de abril e setembro de 2005 num aparelho Acuson-Sequóia Ultrasound System (Acuson, Mountain View, CA, EUA), equipado com transdutor multifrequencial de 2-3,5 MHz do setor de ecocardiografia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Espírito Santo, UFES. Foram realizados ECO transtorácicos por um único observador treinado com dez anos de experiência em ecocardiografia sem conhecimento dos dados clínicos e laboratoriais dos indivíduos.

Trinta e cinco exames escolhidos aleatoriamente foram submetidos a um segundo observador e os resultados apresentaram coeficientes de correlação de Pearson (r) de 0,94 para a espessura do septo e diâmetro diastólico do VE; $r = 0,92$ para espessura da parede posterior e $r = 0,89$ para o diâmetro sistólico de VE.

As imagens foram obtidas com os participantes em decúbito lateral esquerdo, nos cortes para-esternal longitudinal e transversal e cortes apical de 4 e 2 câmaras. Somente os exames com visualização adequada das interfaces e que apresentaram visualização simultânea do septo, diâmetro interno do VE e parede posterior foram considerados adequados para determinar a massa do VE.

41 indivíduos (20 homens e 21 mulheres) foram excluídos por dificuldade de obter imagens de boa qualidade ou por não terem comparecido para fazer o exame.

As medidas do ventrículo esquerdo foram feitas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) pelo modo M guiado pelo bidimensional, utilizando o recurso de imagem disponibilizado pelo emprego da segunda harmônica. As medidas do VE foram feitas na tela do aparelho, que apresentava resolução de 2 mm seguindo a convenção "leading edge to leading edge" (Sahn e cols., 1978). Os diâmetros diastólico e sistólico, espessura do septo interventricular e parede posterior do ventrículo esquerdo foram medidos no final da diástole, definida pelo início do QRS obtido pela monitorização eletrocardiográfica simultânea, realizada em todos os pacientes. Os valores foram registrados em milímetros (mm). Foi considerado o valor médio de três medidas consecutivas.

A massa do VE foi calculada utilizando-se a fórmula da ASE corrigida (Devereux e cols., 1986)

$$\text{Massa de VE} = 0,8 \{1,04[(\text{SIV}+\text{DdVE}+\text{PP})^3-\text{DdVE}^3]\}+0,6\text{g}$$

onde SIV representa a espessura do septo interventricular; DdVE representa o diâmetro diastólico de VE e PP representa a espessura da parede posterior do VE. As massas de VE foram indexadas para a superfície corpórea (Dubois, 1916), altura e altura elevada à potência 2,7 conforme preconizado por De Simone e cols. (1995 e 2005).

As medidas para gerar os valores de referência foram obtidas por meio da análise de uma amostra saudável (n= 251) e os pontos de corte definidos como os valores correspondentes ao P₉₅ da curva de distribuição normal.

3.2.5. Registro da Ressonância Magnética

A medida da massa de VE foi estimada por meio do aparelho de 1,5 Tesla (Excite GE Healthcare) equipado com gradientes de alto desempenho. As imagens foram obtidas em cine-ressonância do eixo curto do ventrículo esquerdo cobrindo toda a cavidade ventricular do ápice à base. Foram programadas seqüência de pulsos do tipo gradiente-eco com magnetização transversal em estado de equilíbrio, com os seguintes parâmetros: tempo de eco (TE)= mínimo; ângulo de inclinação= 40°; campo de visão (FOV)= 40; Matriz= 192x192; número de cortes= 9, espessura de corte= 8,0 mm, intervalo entre os cortes (gap)= 2,0 mm. Foi utilizado software específico (MASS) e os cálculos realizados no ponto máximo da diástole ventricular. Para cálculo da massa de VE o volume do miocárdio foi multiplicado pela densidade do tecido (1,05 g/cm³). O cálculo do volume da cavidade do VE foi feito pela regra de Simpson, que é o resultado da diferença entre os volumes epicárdico e do endocárdio do VE, cujos contornos foram traçados manualmente. As áreas assim derivadas foram multiplicadas pelo número de fatias e pela espessura dos cortes que foram somados com os intervalos entre os mesmos (gaps). Os músculos papilares não foram incluídos no cálculo da massa do VE.

3.2.6. Registro da autópsia

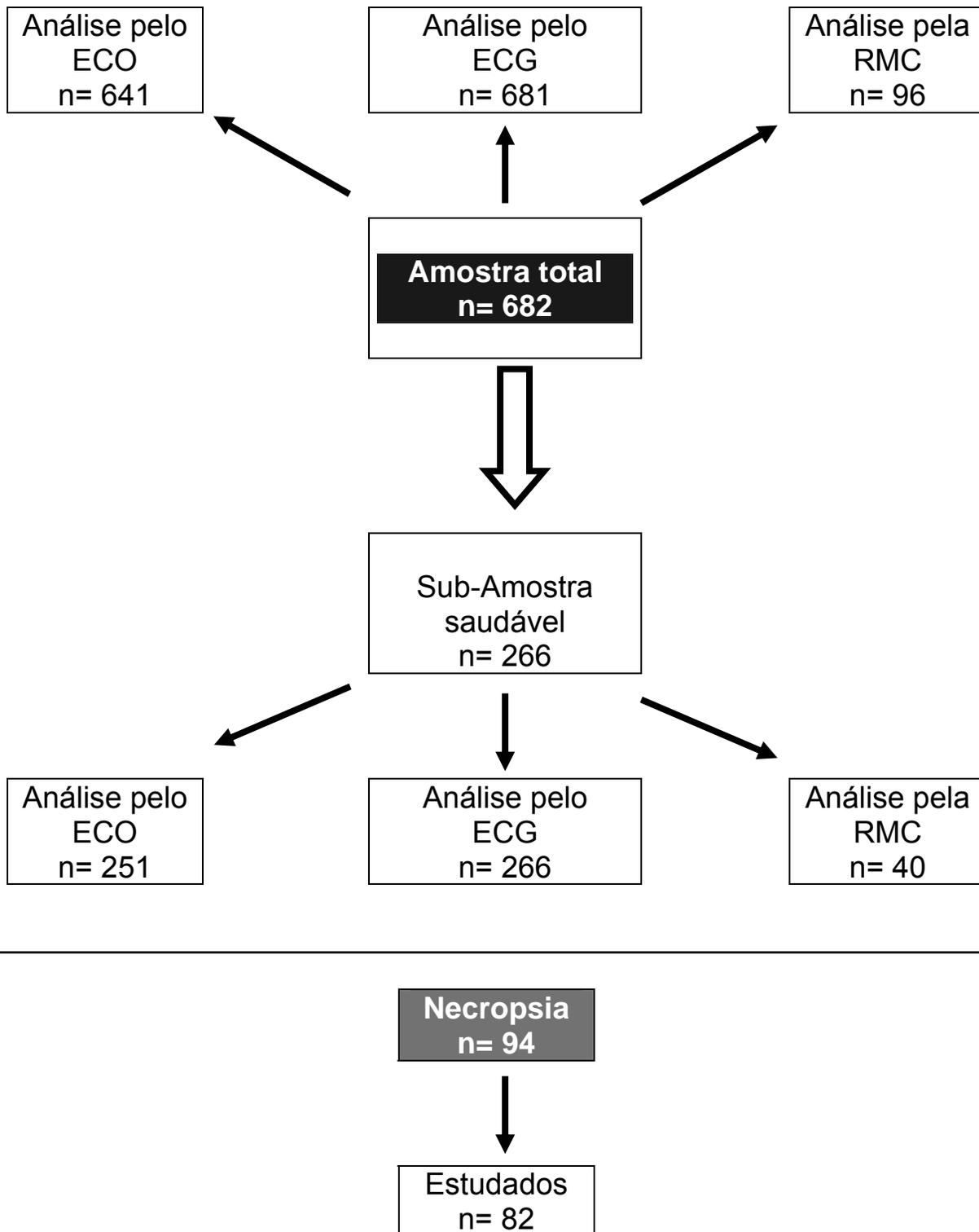
Examinamos 94 corações obtidos de cadáveres de indivíduos aparentemente saudáveis, vítimas de morte por causas externas, e encaminhadas para autópsia no Instituto Médico legal (IML) de Vitória. Excluímos os corações de indivíduos com sinais de doença sistêmica, evidência de cirurgia cardíaca, desnutridos, obesos, gestantes e os corações com indícios externos ou internos de anormalidade (infarto, valvulopatias, etc.). No primeiro mês após óbito foi feito contato telefônico com o responsável pela retirada do corpo do IML para obter informações referentes à presença de hipertensão arterial ou outras doenças cardiovasculares, ou se o indivíduo tomava algum medicamento para o coração. Em caso de resposta positiva também era feita a exclusão. O comprimento (altura) do cadáver foi medido na posição de decúbito dorsal com fita métrica inelástica do topo (vértice) da cabeça até o calcanhar, tomando-se o cuidado para corrigir a retração da altura causada pela contração muscular decorrente do “rigor mortis”. O grupo étnico-racial foi avaliado pelo médico legista e pesquisador, e os cadáveres classificados como branco, pardo, negro ou outros. O coração foi retirado durante os procedimentos habituais de necrópsia em vítimas de ambos os sexos com morte acidental e ainda em “rigor mortis”, preservando-se um seguimento adequado dos vasos da base e das veias pulmonares. A seguir, o coração fresco foi dissecado pelo método de Bove e cols., (1966) com algumas modificações. Com o uso de tesoura iniciamos a incisão pela parte posterior do átrio esquerdo e, seguindo o sulco atrioventricular, separamos e removemos os átrios dos ventrículos, seguidos do desprendimento dos grandes vasos da base abaixo das suas respectivas válvulas. Os ventrículos foram medidos com paquímetro no seu eixo maior e fotografados e, a seguir, foram cortados em cinco fatias transversais (sentido do eixo curto), mimetizando os cortes feitos pela RM. A espessura do septo e da parede posterior foi medida acima dos papilares e fotografados com o paquímetro fixo na abertura de 1 cm para se ter padrão de referência. A gordura epicárdica foi ressecada, já que sua visualização fica mais facilitada com a massa ventricular fatiada em discos. A parede livre do ventrículo direito foi rebatida com pinça, afastada do septo e ressecada seguindo o plano da curvatura do septo interventricular. As trabéculas que estavam incrustadas no septo

foram preservadas. A seguir as válvulas mitral e tricúspide foram removidas. Os dois ventrículos foram pesados separadamente em balança eletrônica (Urano, UDC 30000/5) com precisão de um grama. Todo o material biológico foi devolvido ao cadáver.

3.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são mostrados como média \pm desvio padrão (dp) para as variáveis contínuas. As variáveis categóricas são mostradas como proporções. Os dados de autópsia também são mostrados com os limites mínimo, máximo e P_{95} . O teste de Kolmogorov-Smirnov com níveis de significância de Lilliefors foi usado para se testar a normalidade da distribuição nas variáveis contínuas. As médias \pm dp foram calculadas para as massas de VE indexadas pela superfície corpórea, altura e altura elevada a potência 2,7 para cada critério eletrocardiográfico de acordo com sexo e presença de hipertrofia de VE. As diferenças das prevalências entre grupos foram analisadas pelo teste Z para proporções (Dawson e cols., 1994). As diferenças nas médias das variáveis contínuas foram analisadas pelo teste t bicaudal para amostras independentes. As diferenças nas médias dos critérios do ECG entre raças-etnias foram analisadas pela ANOVA com Post Hoc de Tukey. A igualdade das variâncias foi determinada pelo teste de Lavene. A análise do desempenho dos critérios do ECG (sensibilidades e especificidades dos índices de SLR e de Cornell) foi feita por meio da curva ROC (Hanley e cols., 1982). As diferenças do desempenho das áreas sob a curva ROC foram comparadas por meio do teste Z-score univariado e bicaudal (Hanley e cols., 1983). As sensibilidades dos índices do ECG também foram comparadas numa especificidade fixa de 95% e os valores dos pontos de corte correspondentes identificados para cada critério. O grau de correlação entre variáveis foi determinado pelo coeficiente r de Pearson. Utilizamos a análise por regressão múltipla (stepwise) para detectar quais variáveis influenciavam a massa de VE e identificamos os coeficientes de determinação. Fizemos análise dos resíduos para todos os modelos, a fim de verificar se os resíduos seguiam uma distribuição normal, pressuposto para a validade da regressão linear. Excluímos da análise da amostra saudável os dados que se encontravam ± 3 DP de média (outliers). A significância estatística foi estabelecida para $p < 0,05$ em análise conduzida no programa SPSS 13.0.

3.4. FLUXOGRAMA



4- RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Características demográficas e clínicas da amostra global

A amostra estudada foi composta de 682 indivíduos, ou seja, 41% da presença registrada na 1ª fase do Projeto MONICA (Silva, 2002), dos quais 43,5% eram do sexo masculino, 17,1% brancos, 21,8% mestiços e 2,9% negros. As mulheres foram 56,5%, sendo 19,9% brancas, 28,7% mestiças e 2,7% negras. Nesta etapa do MONICA houve maior comparecimento das mulheres, sendo a diferença entre os sexos de 8,4% e 13% na 1ª e 2ª fase, respectivamente.

Em relação à representatividade das mulheres em Vitória, o censo de 2000 (FIBGE, 2001) mostrou que elas participam com 53,8% da população da cidade. Pode-se constatar assim um pequeno viés de retorno nessa segunda etapa do Projeto MONICA. As características da amostra deste estudo, estratificadas por sexo e por critérios clínicos, estão mostradas na tabela I.

Tabela I - Características demográficas e clínica da amostra total

	Homens (n= 297)	Mulheres (n= 385)
Idade, anos	51,3 ±10,6	51,3 ±10,2
Altura, cm	169,0 ±7,5	156,2 ±6,1*
Peso, Kg	74,7 ±11,6	65,4 ±13,5*
IMC, Kg/m ²	26,0 ±3,9	26,8 ±5,2
Circunf. Cintura, cm	91,1 ±10	85,0 ±13,1*
RCQ	0,90 ±0,13	0,82 ±0,12*
SC, m ²	1,85 ±0,16	1,65 ±0,16*
PAS, mmHg	133,8 ±18,5	127,5 ±19,4*
PAD, mmHg	88,7 ±11,5	82,9 ±11,7*
SLR, mm	28,9 ±9,1	23,5 ±6,9*
Índice de Cornell, mm	15,5 ±5,9	13,3 ±6,4*
IMC ≥30 Kg/m ² %	14,4 (43/297)	23,3 (90/385)*
Anti-hipertensivo e/ou PA ≥ 140/90 mmHg %	55,5 (165/297)	44,1 (170/385)
PA ≥ 140/90 mmHg %	46,1 (137/297)	26,4 (102/385)*
Diabetes, %	4,7 (14/297)	9,1 (35/385)
Tabagista %	22,8 (69/297)	15,3 (59/385)

As variáveis contínuas são expressas como média ±dp e as variáveis categóricas como percentual. (*) p<0,05 entre sexos (teste t para amostras independentes; teste Z para comparação de proporções). IMC= índice de massa corpórea; RCQ= relação cintura quadril; SC= superfície corpórea; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; SLR= Índice de Sokolow-Lyon-Rapaport.

Dentre as variáveis contínuas todas foram significativamente diferentes entre os sexos, exceto a idade e IMC. Dentre as categóricas, apesar da maior prevalência de diabetes nas mulheres e tabagismo nos homens, as diferenças não alcançaram significância estatística. Entretanto, constatamos diferenças na prevalência de obesidade (maior nas mulheres) e pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg, sendo os homens os mais acometidos (46,1 vs 26,4%), apesar do relato de uso de antihipertensivos. Estes dados refletem uma diferença importante no controle pressórico entre os sexos, estando pior nos homens 16,6% vs 40% nas mulheres (PA $< 140/90$ mmHg $Z = 3,05$ $p < 0,05$). A distribuição da faixa etária da amostra total estratificada pelo sexo está mostrada na figura 1. Distribuímos os indivíduos em cinco faixas etárias:

faixa I – indivíduos com idade abaixo de 34 anos; faixa II – indivíduos com idade entre 35 e 44 anos; faixa III – indivíduos entre 45 e 54 anos; faixa IV – indivíduos entre 55 e 64 anos e finalmente a faixa V – indivíduos acima de 65 anos.

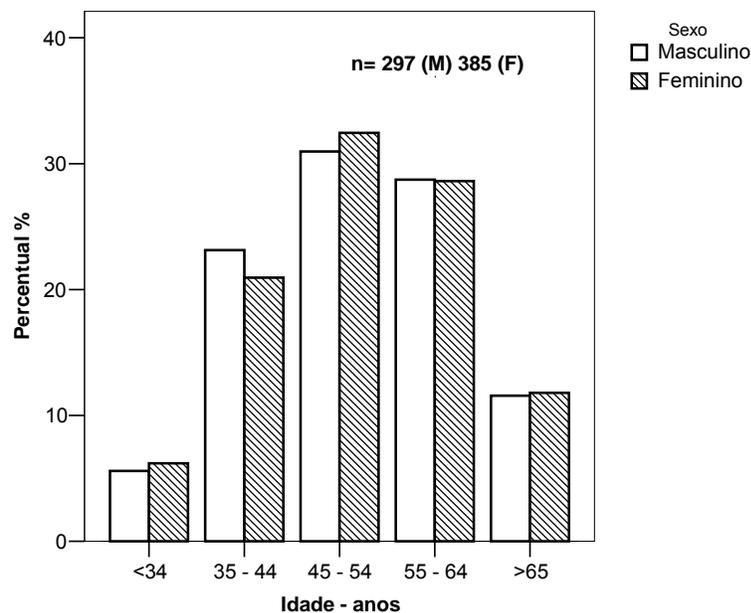


Figura 1- Distribuição das faixas etárias por sexo

Apesar do maior comparecimento das mulheres, percebe-se pela análise da figura 1 que o percentual da distribuição por faixa etária foi semelhante entre os sexos, como também foi similar entre as raças (figura 2).

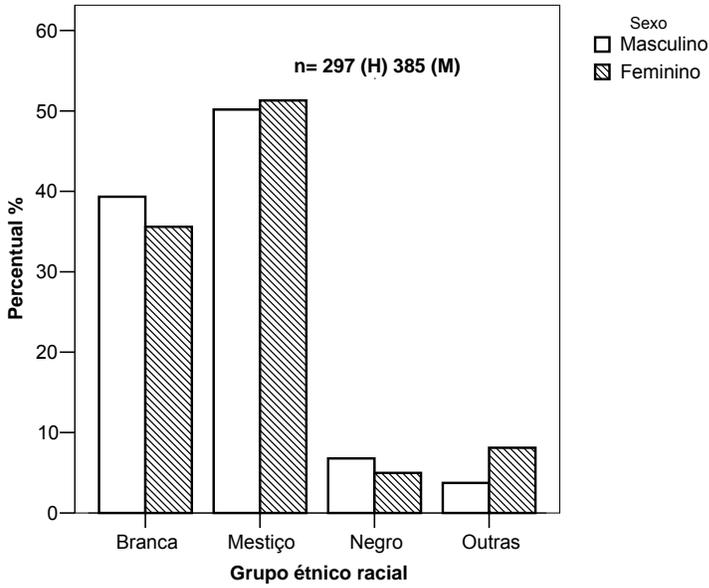


Figura 2- Distribuição étnico-racial por sexo

A figura 3 mostra a distribuição da escolaridade estratificada pelo sexo.

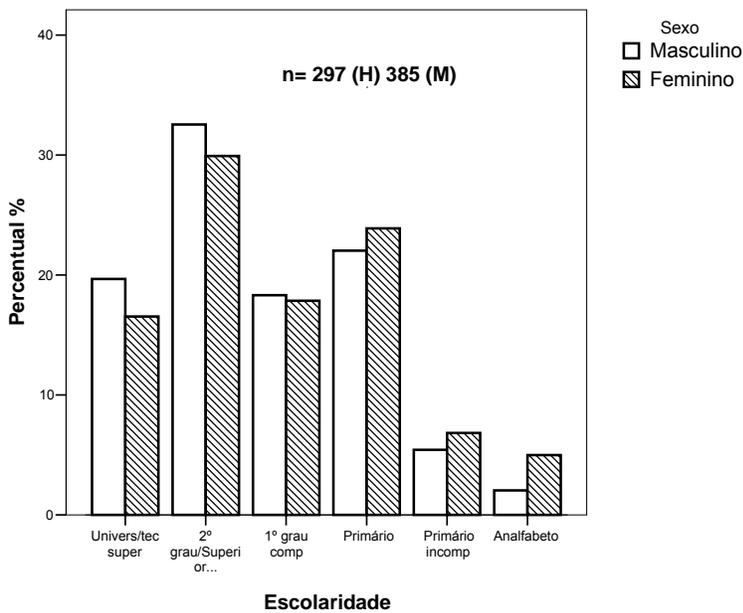


Figura 3- Distribuição da escolaridade por sexo

A distribuição da escolaridade também foi semelhante à da 1ª fase do MONICA. Chama a atenção a menor participação das mulheres nos níveis mais altos de escolaridade e a maior prevalência de analfabetas.

A figura 4 mostra a distribuição do peso, representado pelo IMC estratificado pelo sexo.

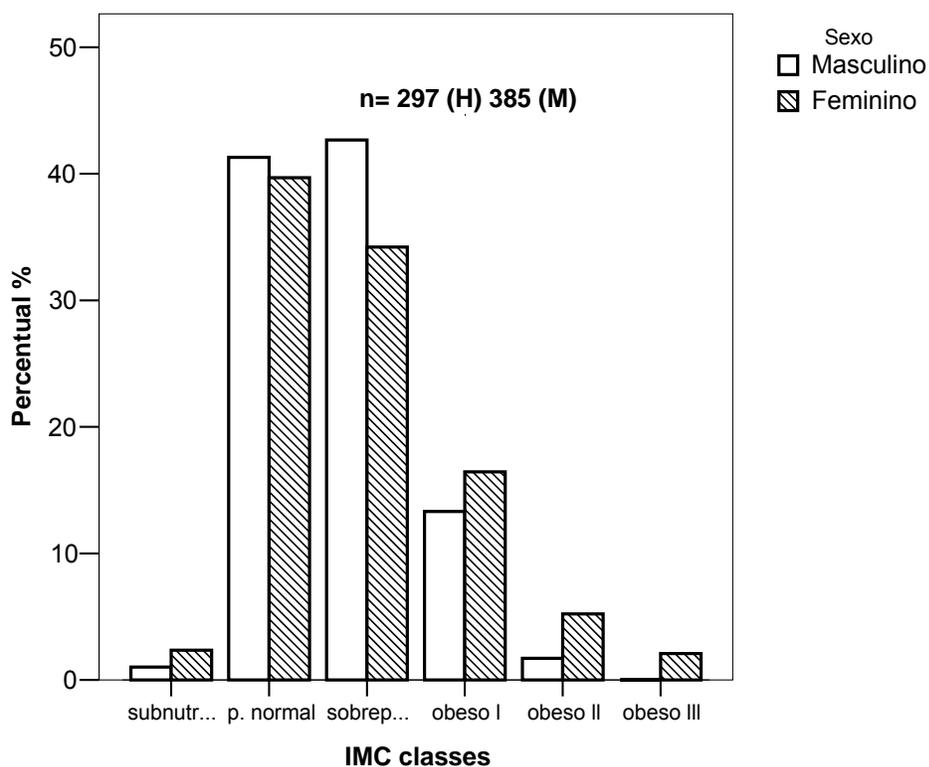


Figura 4- Distribuição do peso categorizado pelo IMC

Constata-se pela análise da figura 4 que as mulheres apresentaram uma maior tendência aos extremos da categorização pelo IMC, com maior prevalência da obesidade, principalmente para as classes mais altas do IMC, e tendência a maior prevalência de subnutrição. Os homens apresentaram maior taxa de sobrepeso.

A figura 5 mostra a distribuição das classes sociais estratificada pelo sexo

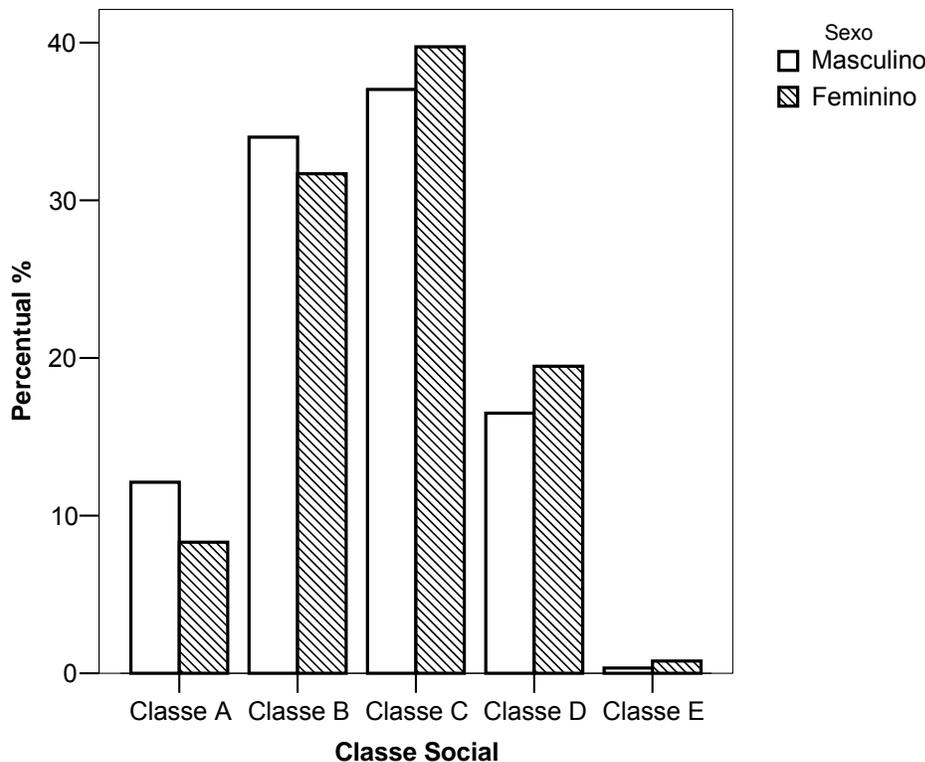


Figura 5- Distribuição das classes sociais estratificadas pelo sexo.

A média de 10% no comparecimento da classe social A para os exames nesta etapa, foi semelhante à presença na 1ª fase do MONICA. Entretanto, houve um maior comparecimento dos indivíduos pertencentes às classes B e C (71,2% vs 58%) e uma menor participação dos indivíduos das classes D e E (18,7% vs 31,8%). A contribuição da classe E para o estudo foi pequena tanto na fase 1 do Projeto, quando apenas 3,8% dos indivíduos eram da classe E, como na presente etapa, onde apenas 0,5% pertencia a esta classe. Proporcionalmente, houve um maior comparecimento dos homens das classes A e B e um maior comparecimento das mulheres das demais classes sociais.

4.2. Características demográficas e clínicas da sub-amostra saudável

As características da sub-amostra de referência saudável estão mostradas na tabela II. Foram incluídos nesta sub-amostra os indivíduos assintomáticos e que tiveram todos os exames clínicos dentro dos valores normais, isto é, são indivíduos que não faziam uso crônico de medicamentos e não eram portadores de qualquer sinal clínico ou laboratorial de cardiopatia, nefropatia, doença metabólica ou neurológica.

Tabela II - Características do subgrupo de referência – saudável

	Homens n= 90	Mulheres n= 176
Idade, anos	47,7 ±9,6	48,3 ±9,70
Altura, cm	170,0 ±7,9	157,0 ±6,2*
Peso, Kg	71,4 ±10,4	59,2 ±9,1*
IMC, Kg/m ²	24,6 ±2,7	23,9 ±3,1
RCQ	0,87 ±0,1	0,79 ±0,09*
Circ cintura, cm	86,3 ±7,7	78,2 ±8,6*
SC, m ²	1,82 ±0,16	1,59 ±0,14*
PAS, mmHg	118,4 ±8,3	115,3 ±11,2*
PAD, mmHg	79,4 ±5,7	75,7 ±7,0*
SLR, mm	25,2 ±5,9	21,5 ±5,1*
Cornell, mm	13,4 ±4,0	11,1 ±4,0*
Tabagista, %	20 (19/90))	15,6 (26/176)

As variáveis contínuas são mostradas como média ±dp. (*) p<0,05 entre sexos (teste t para amostras independentes ; teste Z para comparação de proporções). Indivíduos do grupo de referência são assintomáticos e apresentam os seguintes critérios para inclusão : PA ≤ 140/ou ≤ 90 mmHg, sem uso de medicação cardiovascular, IMC ≤30 Kg/m², glicemia ≤ 110mg/dL ou sem uso de antidiabéticos, creatinina ≤2,0 mg/dL, índice de Sokolow e Lyon ≤ 3,5 mV; índice de MVE – Eco < 116/194 g/m² e ausência de lesões orovalvulares

Os valores das médias de todas as variáveis são significativamente maiores nos homens, exceto idade e IMC. As prevalências de tabagismo foram iguais entre os sexos.

4.3. Análise dos dados do ecocardiograma

4.3.1. Medidas da massa de VE da amostra total e da amostra saudável

A tabela III mostra as medidas das massas de VE da amostra total e do grupo de referência, obtidas pelo ecocardiograma e estratificadas por sexo, incluindo os valores não indexados e as medidas indexadas para superfície corpórea, altura e potência alométrica da altura, isto é, a altura em metros elevada à potência de 2,7.

Tabela III - Medidas ecocardiográficas da amostra total e do subgrupo saudável

	Amostra total		Amostra saudável	
	Homens (n = 277)	Mulheres (n = 364)	Homens (n = 86)	Mulheres (n = 165)
ECO-MVE, g	171,0 ±42,8	137,0 ±38,9*	152,9 ±28,1	117,8 ±25,2*
ECO-MVE/sc, g/m ²	92,6 ±21,3	82,9 ±20,4*	84,2 ±13,5	74,0 ±13,0*
ECO-MVE/alt, g/m	101,4 ±25,2	87,8 ±25,0*	90,1 ±15,8	75,0 ±15,3*
ECO-MVE/alt ^{2.7} g/m ^{2.7}	41,7 ±11,3	41,4 ±12,4	36,8 ±7,1	34,9 ±7,2*

Valores expressos em média ±dp. (*) p<0,05 entre sexos (teste t para amostras independentes). MVE= massa de ventrículo esquerdo; sc= superfície corporal; alt= altura; m= metro, g = grama

Em ambas as amostras, as mulheres apresentaram valores de massa de VE, indexados ou não, significativamente menores quando comparadas aos homens, exceto quando a comparação foi feita para as medidas das massas de VE indexada para altura elevada à potência de 2,7 na amostra total.

A figura 6 mostra a distribuição massa de VE não indexada e estratificada por sexo na amostra total.

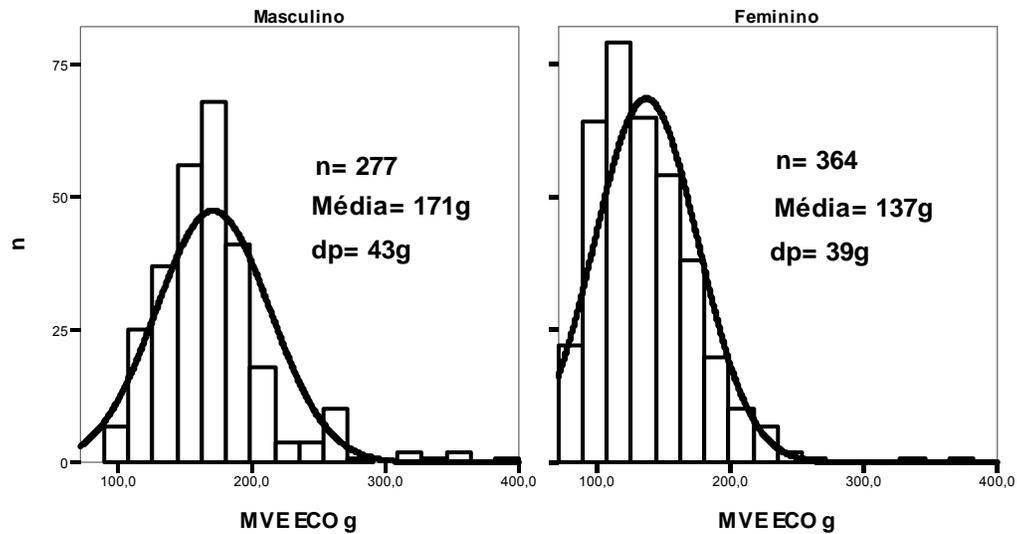


Figura 6- Distribuição da freqüência da massa de VE não indexada da amostra total, estratificada por sexo

Percebe-se o desvio para esquerda da massa de VE não indexada mais pronunciada nas mulheres, que se mantém quando a massa de VE é indexada para altura elevada à potência de 2,7 (figura 7).

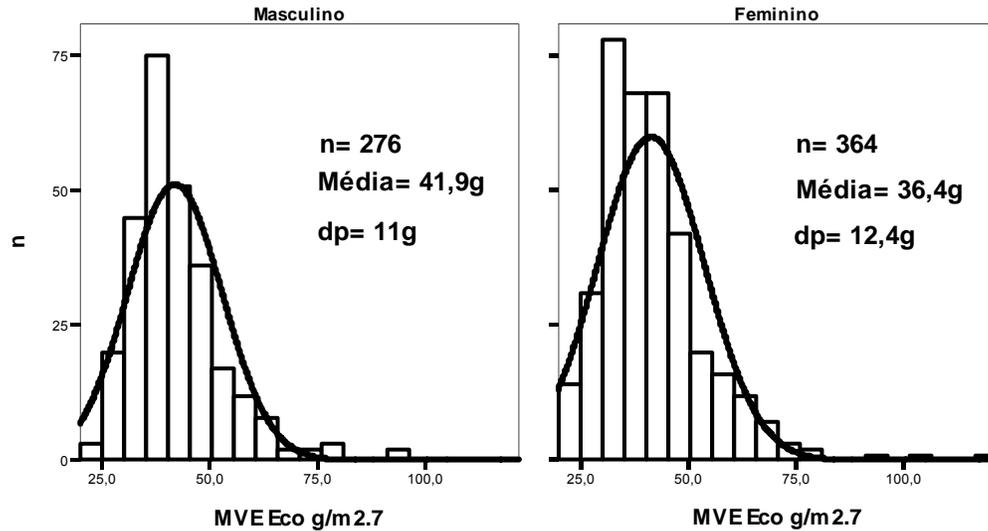


Figura 7- Distribuição da freqüência da massa de VE indexada para altura elevada à potência 2,7 da amostra total, estratificada por sexo.

Definimos o valor superior da normalidade da MVE como a medida correspondente ao P_{95} da curva de distribuição do ecocardiograma da amostra saudável. Os pontos de corte obtidos e indexados para altura, superfície corpórea e altura elevada à potência 2,7 foram 110 e 98,7 g/m; 105 e 95,3 g/m²; e 48 e 46 g/m^{2.7} para homens e mulheres, respectivamente.

As figuras 8 a 15 mostram as distribuições das freqüências das MVE brutas e indexadas, estratificadas por sexo, obtidas pelo ecocardiograma da amostra saudável.

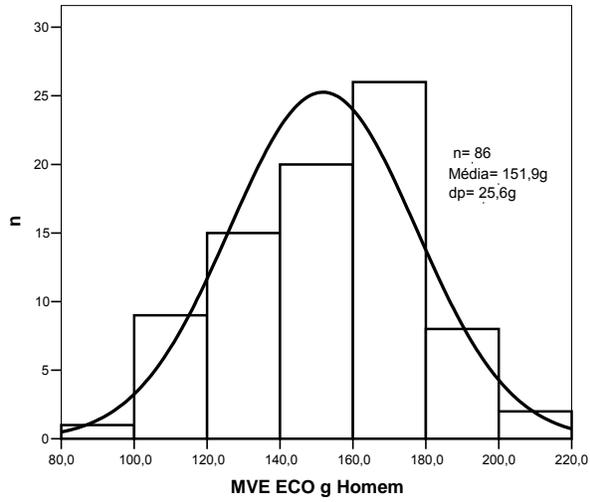


Figura 8- Distribuição da MVE não indexada nos homens da amostra saudável

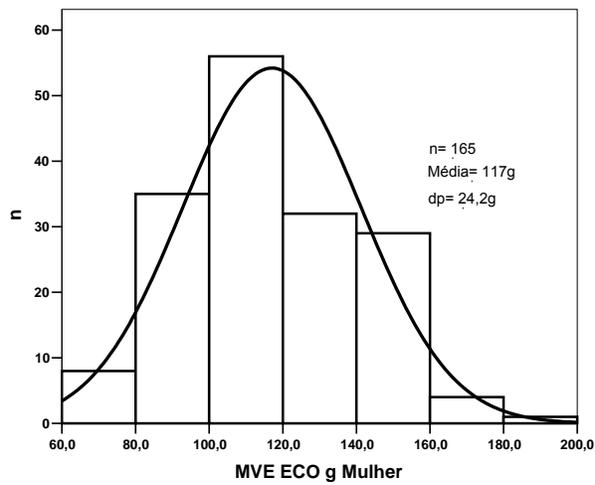


Figura 9- Distribuição da MVE não indexada nas mulheres da amostra saudável

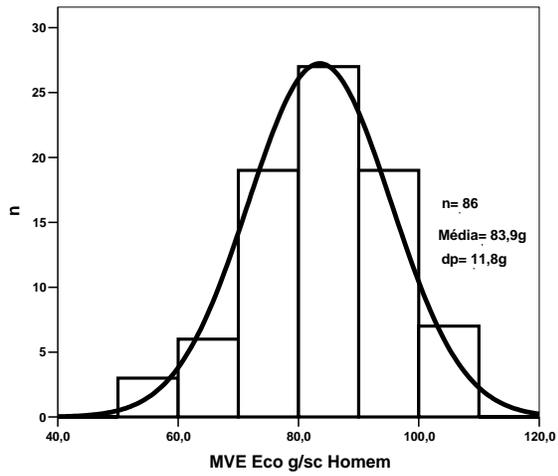


Figura 10- Distribuição da MVE indexada para sc nos homens da amostra saudável

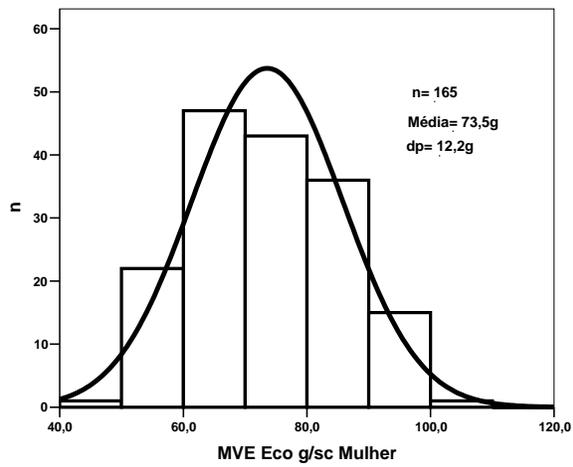


Figura 11- Distribuição da MVE indexada para sc nas mulheres da amostra saudável

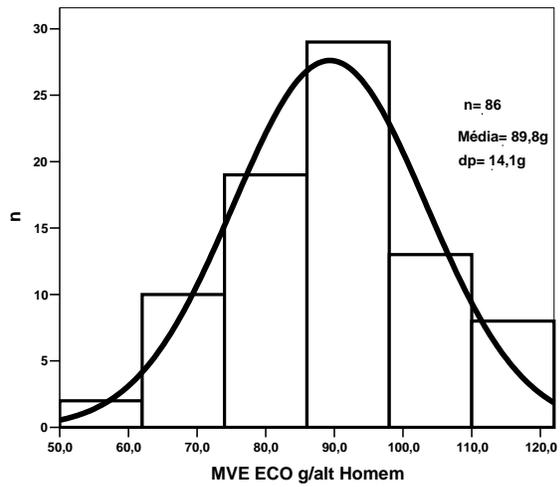


Figura 12- Distribuição da MVE indexada para altura nos homens da amostra saudável

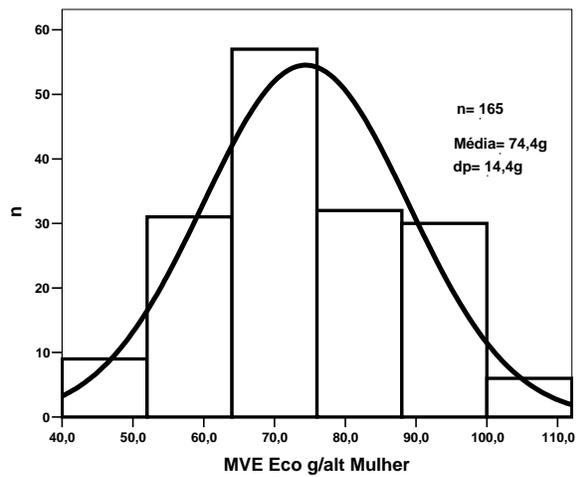


Figura 13- Distribuição da MVE indexada para altura nas mulheres da amostra saudável

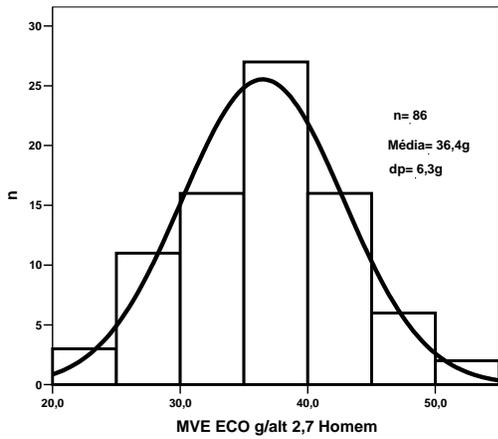


Figura 14- Distribuição da MVE indexada para altura elevado a 2,7 nos homens da amostra saudável

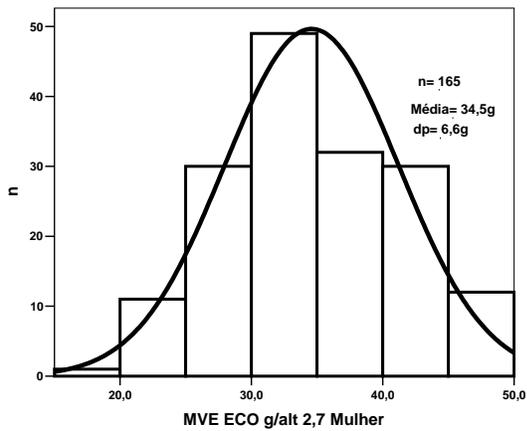


Figura 15- Distribuição da MVE indexada para altura elevada a potência de 2,7 nas mulheres da amostra saudável

Constatamos que, independente do sexo, a indexação da massa de VE pela altura elevada à potência de 2,7 foi a que apresentou um melhor ajuste à curva de Gauss. As dispersões relativas dos valores das médias das massas de VE, representadas pela análise dos coeficientes de variação seguindo a ordem de apresentação das figuras, foram: 16.8, 14.4, 15.7 e 17.3 para os homens e 20.6, 16.5, 19.3 e 19.1 para as mulheres. As distribuições das massas de VE, independente do modo de indexação e do sexo, aceitaram a normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov com $p < 0,01$, exceto a distribuição da massa de VE não indexada.

4.3.2. Prevalência de hipertrofia de VE (ECO)

Os critérios para distinção de indivíduos com HVE são significativamente diferentes se estratificados por sexo e modo de indexação. Os pontos de corte definidos como critérios internos, obtidos a partir do P_{95} da amostra saudável, diferiram substancialmente dos valores publicados na literatura, aqui demonstrados e denominados de critérios externos - (tabela IV).

Tabela IV - Prevalência hipertrofia de ventrículo esquerdo de acordo com critérios de corte internos e externos, na amostra total

Critérios de indexação e Pontos de corte para HVE (ECO)	Homens n = 277		Mulheres n = 364		Total n = 641	
	n	%	n	%	n	%
MVE/alt (g/m)						
Externo ^{a)} 143 (H)/102 (M)	21	7,5	83	22,2*	104	16,2
Interno 110 (H)/98,5(M)	73	26,3	99	27,1	172	26,8
MVE/sc (g/m²)						
Externo ^{b)} 134 (H)/110 (M)	13	4,6	32	8,8	45	7,0
Externo ^{c)} 116 (H)/104 (M)	29	10,5	45	12,3	74	11,5
Interno. 105 (H)/95,3(M)	48	17,3	78	21,4	126	19,6
MVE/alt^{2,7} (g/m^{2,7})						
Externo ^{d)} 49,2 (H)/46,7 (M)	51	18,4	86	23,6	137	21,4
Interno. 48,0 (H)/46,0 (M)	56	20,2	96	26,3	152	23,7

Massa de VE (MVE); hipertrofia de VE (HVE); m (metro) H= homem; M= mulher; eco= ecocardiograma. (*) = $p < 0,05$ teste Z para comparação de proporções. a) Levy e cols.,1987; b) Devereux e cols.,1984; c) Devereux e cols., 1996; d) Devereux e cols.,1992

A estimativa da prevalência de HVE variou de acordo com o tipo de indexação da massa cardíaca e do ponto de corte utilizado para a sua definição. Com a utilização de critérios internos, a prevalência de HVE variou de 17,3% a 26,3% nos homens e 21,4% a 27,1% nas mulheres. Utilizando os pontos de corte externos, a prevalência variou de 4,6% a 18,4% nos homens e 8,8% a 41,7% nas mulheres.

A prevalência de HVE detectada pelo critério interno (massa de VE $\text{g/m}^{2,7}$) foi de 23,7% (significativamente diferente entre os sexos, sendo 8,7 % nos homens e 15,0% nas mulheres, $Z = 3,05$ $p < 0,01$). Independente do critério de indexação utilizado, a prevalência de HVE foi significativamente maior nos indivíduos hipertensos (tabela V).

Tabela V - Prevalência de HVE de acordo com critérios de corte internos e externos

Pontos de corte	Amostra total n = (641/682)			Normotensos n = (322/346)			Hipertensos n = (319/336)		
	n	H/M)	%	n	(H/M)	%	n	(H/M)	%
MVEg/alt (g/m)									
>143 (H)/102 (M)	104	(21/83)	16,2%	16	(1/15)	5,0%	88	(20/68)	27,8%*
>110 (H)/98,5 (M)	172	(73/99)	26,8%	39	(12/27)	12,1%	133	(61/72)	42,0%*
MVE g/sc (g/m^2)									
>134 (H)/110 (M)	45	(13/32)	7,0%	05	(1/4)	1,5%	40	(12/28)	12,6%*
>116 (H)/104 (M)	74	(29/45)	11,5%	06	(1/5)	1,9%	67	(28/39)	21,2%*
>105 (H)/95,3(M)	126	(48/78)	19,6%	22	(5/17)	6,8%	104	(43/61)	32,9%*
MVE/alt^{2,7} ($\text{g/m}^{2,7}$)									
>49,2 (H)/46,7 (M)	137	(51/86)	21,4%	22	(4/18)	6,9%	115	(47/68)	36,3%*
>48,0 (H)/46,0 (M)	152	(56/96)	23,7%	26	(5/21)	8,1%	126	(51/75)	39,8%*

Massa de VE (MVE); m (metro) H= homem; M= mulher;
 (*) = $p < 0,05$ teste Z para comparação de proporções.

As diferenças nas médias da idade, pressão arterial, glicemia, IMC, relação cintura quadril e circunferência de cintura em indivíduos com e sem HVE pelos vários critérios de indexação de massa de VE estão mostrados na tabela VI. Os critérios de indexação de massa de VE para a superfície corpórea e para a altura elevada à potência 2,7 permitiram detectar diferenças significativas entre os grupos com e sem HVE para todas as variáveis estudadas, diferentemente do critério de indexação da MVE para a altura.

Tabela VI – Características clínicas de indivíduos portadores ou não de hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), segundo vários critérios de indexação

Indexação MVE-ECO	HVE	Idade (anos)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Glicemia (mg/dL)	IMC (Kg/m ²)	RCQ	Circ. Cintura (cm)
≥143/102 g/m	Sim	52 (10)	128 (20)	84 (12)*	98 (3)	27 (5)	0,83 (0,12)*	85,6 (12)*
	Não	51 (10)	131 (19)	86 (12)	95 (25)	26 (4)	0,87 (0,14)	88,2 (12,3)
≥110/98,5 g/m	Sim	51 (11)	129 (20)	85 (12)	98 (36)	27 (5)	0,84 (0,13)*	86,6 (12)
	Não	51 (10)	131 (19)	86 (12)	95 (24)	26 (5)	0,87 (0,13)	88,1 (12,4)
≥134/110 g/m ²	Sim	60 (7,8)&	149 (21)&	92 (14)#	105 (31)*	29 (5)&	0,93 (0,07)&	96 (10,8)&
	Não	51 (10)	129 (18)	85 (12)	95 (26)	26 (5)	0,85 (0,13)	87 (12,2)
≥116/104 g/m ²	Sim	60 (8)&	147 (22)&	92 (13)&	104 (27)#	29 (5)&	0,93 (0,07)&	96,1 (10,4)&
	Não	50 (10)	128 (18)	84 (11)	95 (26)	26 (5)	0,85 (0,13)	86,4 (12,2)
≥105/95,3 g/m ²	Sim	58 (9)&	144 (23)&	91 (15)&	105 (33)&	29 (5)&	0,91 (0,11)&	94,5 (11,3)&
	Não	50 (10)	127 (16)	84 (11)	93 (23)	26 (5)	0,85 (0,13)	85,8 (10,9)
49,2/46,7 g/m ^{2,7}	Sim	58 (9)&	144 (22)&	92 (14)&	108 (36)&	30 (5)&	0,92 (0,11)&	96,7 (10,7)&
	Não	49 (10)	126 (16)	84 (11)	92 (20)	25 (4)	0,84 (0,13)	85 (11,5)
≥48/46 g/m ^{2,7}	Sim	57 (9)&	144 (21)&	91 (13)&	109 (40)&	30 (5)&	0,91 (0,11)&	95,8 (11,1)&
	Não	49 (10)	126 (16)	83 (11)	92 (19)	25 (4)	0,85 (0,13)	85 (11,5)

Os dados são mostrados como média e (desvio padrão). (*) p<0.05; (#) <0.01; (&) <0.001;

Teste t para amostras independentes. ECO= ecocardiograma; HVE= hipertrofia de VE; MVE= Massa de VE; PAS e PAD= pressão arterial sistólica e diastólica; IMC= índice de massa corpórea; RCQ= relação cintura-quadril

A prevalência de HVE nos obesos foi significativamente maior do que nos indivíduos não obesos tanto com a indexação MVE para altura elevada a potência 2,7 (54,6% vs 15,7% $Z=5,52$ $p< 0,001$), quanto com a indexação da MVE pela superfície corpórea (36,7% vs 15,8% $Z= 2,57$ $p< 0,05$). Entretanto, percebe-se que a prevalência detectada nos obesos pelo primeiro critério foi significativamente maior do que o segundo (54,6% vs 36,7% $Z= 1,96$ $p\leq 0,05$).

Ainda no grupo de indivíduos obesos, quando a indexação da MVE foi feita pela altura elevada à potência 2.7 mostrou que as mulheres apresentaram prevalência significativamente maior de HVE do que os homens ($Z= 2,12$ $p<0,05$), mas não quando a MVE foi indexada para superfície corpórea ($Z= 1,57$ $p> 0,05$) (figuras 16 e 17). Quando a comparação das prevalências de HVE foi feita dentro do mesmo sexo, esta pareceu ser mais expressiva na indexação da MVE para altura elevada à potência 2,7 apesar de não alcançar significância estatística pelo teste Z para proporções quando comparada à MVE indexada pela superfície corpórea. Encontramos uma prevalência de HVE de 34,1% e 19,5% ($Z= 0,77$ $p>0,05$) nos homens e 64,3% e 44,8% ($Z= 1,90$ $p> 0,05$) nas mulheres, com a MVE indexada para altura elevada a potência 2,7 e para MVE indexada para superfície corporal, respectivamente.

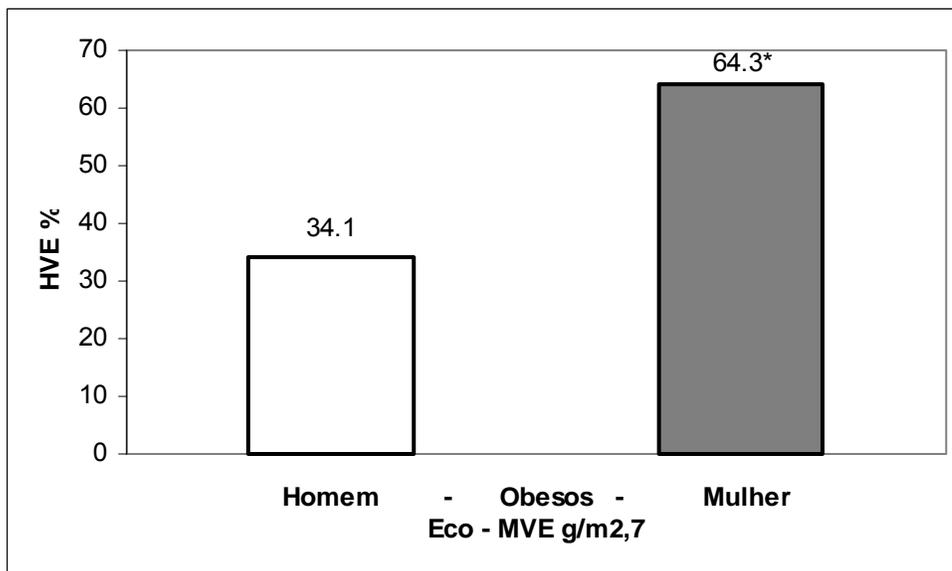


Figura 16- Prevalência de HVE pelo critério de ECO que indexa massa de VE $g/m^{2,7}$ em obesos ($IMC \geq 30$ Kg/m^2) $n= 14/41$ (H) e $56/87$ (M) * $p<0,05$ teste Z para comparações de proporção.

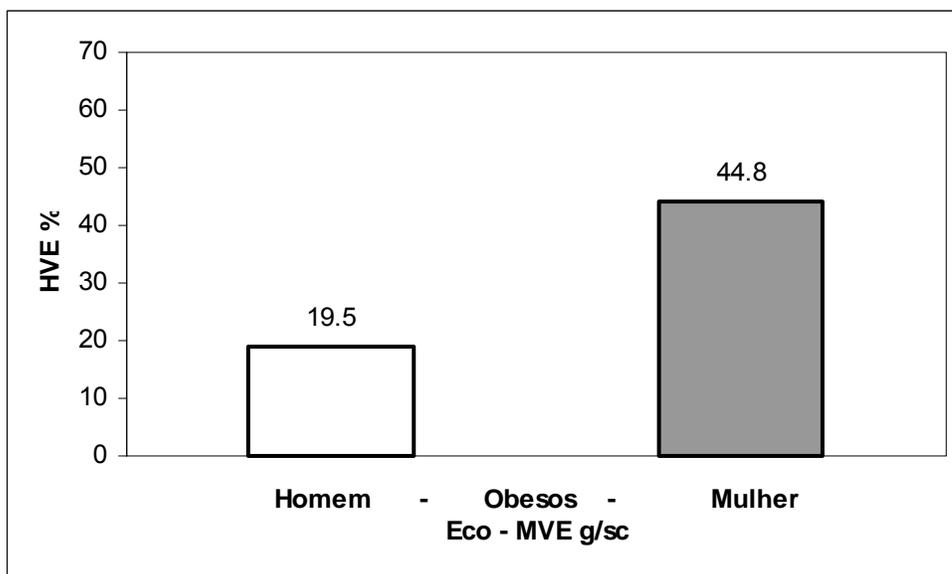


Figura 17- Prevalência de HVE pelo critério ecocardiográfico que indexa massa de VE g/sc em obesos (IMC ≥ 30 Kg/m²) n= 8/41 (H) e 39/87 (M)

4.3.3. Identificação dos determinantes na variabilidade da massa de VE no ecocardiograma.

A análise de regressão múltipla foi utilizada para investigar as relações independentes entre as variáveis com os coeficientes de correlação mais robustos associados à massa de VE não indexada (tabela VII). Constatamos que a circunferência de cintura foi a variável que apresentou o maior coeficiente de correlação com a MVE em ambos os sexos. Constatamos também por meio da análise de regressão linear múltipla que na amostra total, a circunferência da cintura apresentou uma associação forte e independente com a massa de VE, explicando 32.3% na sua variabilidade. A PAS, peso e idade foram responsáveis por 6.5%, 3.2% e 2.9% da variabilidade, respectivamente ($p < 0,05$). Entretanto, quando a amostra foi estratificada pelo sexo, a circunferência da cintura se mostrou como o maior determinante na variabilidade da massa de VE somente nas mulheres 36% ($p < 0,01$). A PAS, a

superfície corporal e a idade impactaram a massa de VE em 7.0%, 2.2% e 2.1%, respectivamente, r^2 ajustado= 0.47, $P < 0,001$ (tabela VIII).

Nos homens, a circunferência da cintura foi excluída do modelo e a variabilidade da MVE dependeu do peso (17.0%), PAS (9.0%) e da idade em (4.0%), r^2 ajustado= 0.30, $P < 0,001$ (tabela IX).

Tabela VII - Matriz de correlação da MVE não indexada com variáveis antropométricas e clínicas

Variável	Homens n= 277	Mulheres N= 364
	MVE g	MVE g
	R	r
Idade (anos)	,28**	,29**
PAS (mmHg)	,35**	,45**
Peso (Kg)	,42**	,55**
Estatuta (cm)	,15*	,08
IMC (Kg/m ²)	,37**	,55**
Superf. Corporal (m ²)	,38**	,50**
RCQ	,24**	,33**
Circ Cintura (cm)	,42**	,60**

(*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; r = coeficiente de Pearson; n= número de indivíduos; MVE= massa de ventrículo esquerdo.

Tabela VIII- Resultado da análise de regressão linear múltipla dos fatores associados a MVE-ECO em 277 homens

Variáveis	Coefficiente	Erro padrão	Valor de P
Constante	-153,0	29,7	< 0,001
PAS, mmHg	0,61	0,12	< 0,001
Superf. corpórea, m ²	104,7	13,2	< 0,001
Idade, (anos)	0,93	0,21	< 0,001

PAS= pressão arterial sistólica. r^2 ajustado= 0.31, $P < 0,001$

A equação preditora de MVE em homens em função do peso, pressão arterial sistólica e idade é: **$Y = 0,61 X PAS + 104,7 X \text{superf. corpórea} + 0,93 X \text{idade} - 153,0$**

Tabela IX- Resultado da análise de regressão linear múltipla dos fatores associados a MVE-ECO em 364 mulheres

Variáveis	Coefficiente	Erro padrão	Valor de P
Constante	-136	19,5	< 0,001
Circ. Cintura, (cm)	0,90	0,19	< 0,001
PAS, mmHg	0,49	0,08	< 0,001
Idade, (anos)	0,75	0,16	< 0,001
Superf. Corpórea, (m ²)	58,2	14,9	< 0,001

PAS= pressão arterial sistólica. r^2 ajustado= 0.47, $P < 0,001$

A equação preditora de MVE em mulheres em função da circunferência da cintura, PAS, superfície corpórea e a idade é a seguinte:

$y = 0,90 X \text{circ. cintura} + 0,49 X PAS + 0,75 X \text{idade} + 58,2 X \text{superf. corpórea} - 136$

4.4. Identificação de associações do perfil lipídico com circunferência abdominal.

As figuras 18 a 20 mostram as correlações da circunferência de cintura com as variáveis que compõem o perfil lipídico.

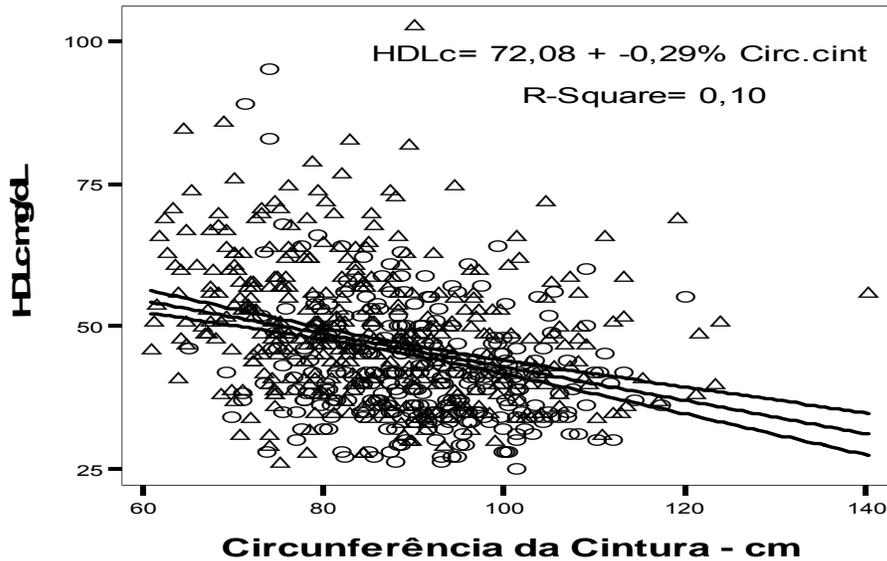


Figura 18- Correlação entre circunferência de cintura e níveis de HDLc na amostra total. Retas de regressão e intervalo de confiança de 95% foram traçadas em cada reta. n= 679 indivíduos, o= homem; Δ = mulher.

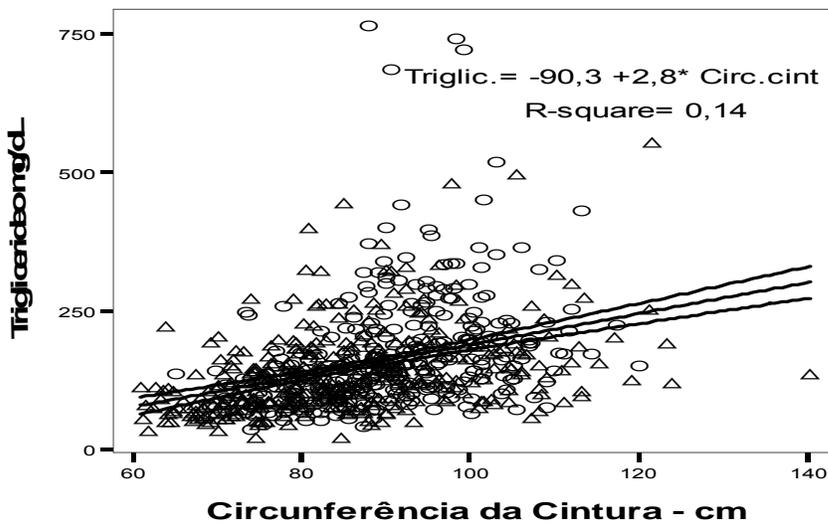


Figura 19- Correlação entre circunferência de cintura e níveis de triglicérides na amostra total. Retas de regressão e intervalo de confiança de 95% foram traçadas em cada reta. n= 679 indivíduos. o= homem; Δ = mulher.

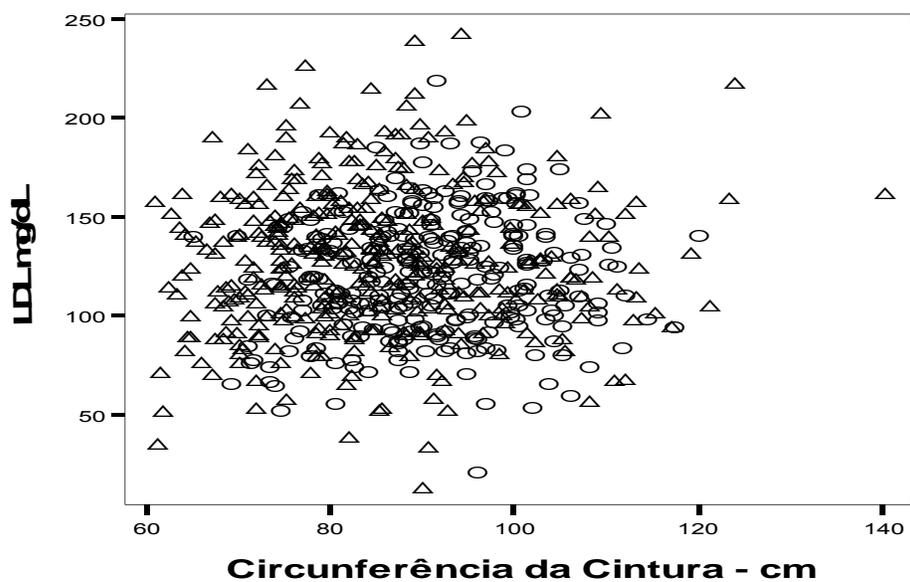


Figura 20-Correlação entre circunferência de cintura e níveis de LDLc na amostra total. n= 679 indivíduos.o = homem; Δ = mulher.

Constatamos na análise da amostra total, em ambos os sexos, correlação significativa das medidas da circunferência da cintura com os níveis de HDLc ($r= 0,31$ $p< 0,05$), com os níveis de triglicérides ($r= 0,37$ $p< 0,05$), e ausência de correlação com os níveis de LDLc.

4.5. Análise dos dados eletrocardiográficos

A massa de VE indexada para altura elevada à potência 2,7 se correlacionou significativamente com os critérios de SLR e Cornell ($r = 0,20$ e $r = 0,35$ $p < 0,01$), respectivamente. Quando estratificamos por sexo, os coeficientes de correlação das massas de VE com os índices de SLR passaram para $r = 0,17$ e $r = 0,24$ e com os índices de Cornell $r = 0,28$ e $r = 0,38$ para homens e mulheres, respectivamente (Figuras 21 e 22)

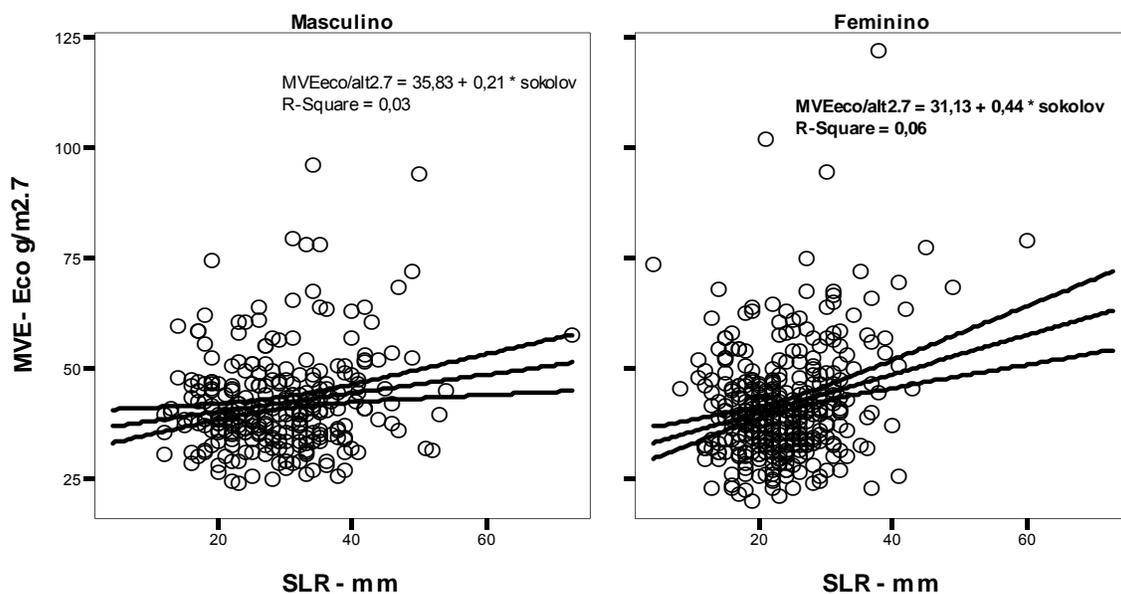


Figura 21- Correlação de massa de VE indexada para altura 2,7 e voltagens dos índices eletrocardiográficos de SLR. A reta de regressão e o intervalo de confiança de 95% da reta são traçados na figura.

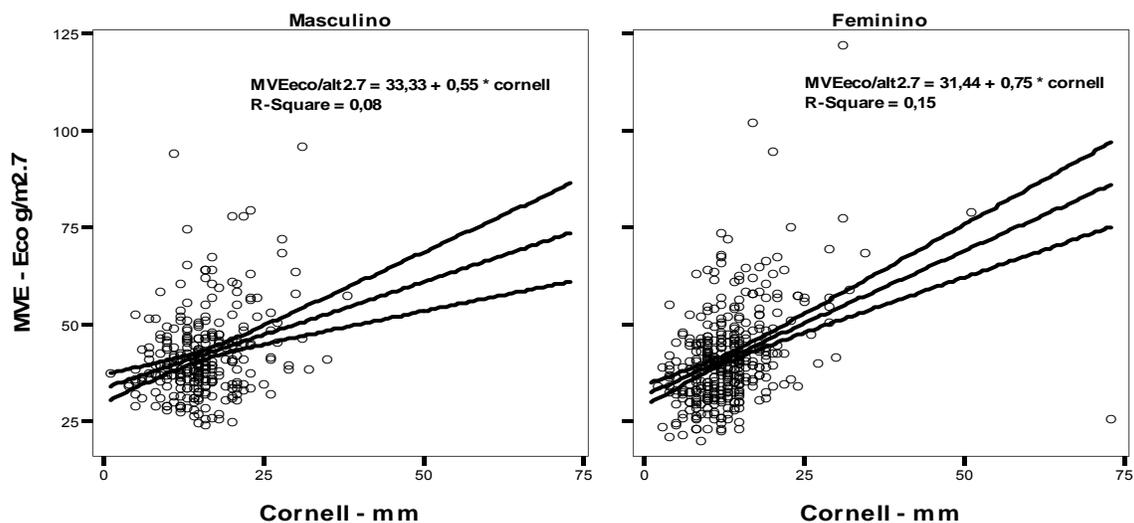


Figura 22- Correlação de massa de VE indexada para altura 2,7 e voltagens dos índices eletrocardiográficos de Cornell. A reta de regressão e o intervalo de confiança de 95% da reta são traçados na figura.

A tabela X mostra que os homens têm maiores valores de voltagem para os dois índices do ECG (SLR e Cornell) do que as mulheres nos grupos com e sem HVE (massa de VE indexada para altura elevada à potência 2,7 ≥ 48 e $46 \text{ g/m}^{2,7}$ para homens e mulheres, respectivamente) ($p < 0,05$), exceto para o critério de Cornell no grupo com HVE. Quando a amostra total é estratificada pela idade, constatamos que o critério de SLR se correlaciona negativamente com a massa de VE nos homens ($r = -0,22$ $p < 0,01$) e não se correlaciona nas mulheres ($r = -0,016$). O critério de Cornell se correlaciona positivamente nas mulheres ($r = 0,14$ $p < 0,01$) e não apresenta correlação nos homens ($r = -0,10$) (dado não demonstrado).

Tabela X

Valores das médias \pm dp das voltagens do complexo QRS de acordo com o sexo e presença de HVE definida pelo ECO, MVE indexada para altura >48 (H) e 46 (M) $\text{g/m}^{2,7}$

Critério do ECG	Sem HVE		Com HVE	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
SLR (mm)	28 \pm 8	23 \pm 6*	32 \pm 11	26 \pm 9*
Cornell (mm)	15 \pm 5	12 \pm 6*	18 \pm 7	17 \pm 7

$p < 0,05$ entre sexos (teste t para amostras independentes)

A construção da curva ROC demonstra que o desempenho global do critério de Cornell foi significativamente melhor do que o critério de SLR (área sob a curva de 0.679 vs 0.591 $Z= 2,8$ $p<0,05$) (figura 23)

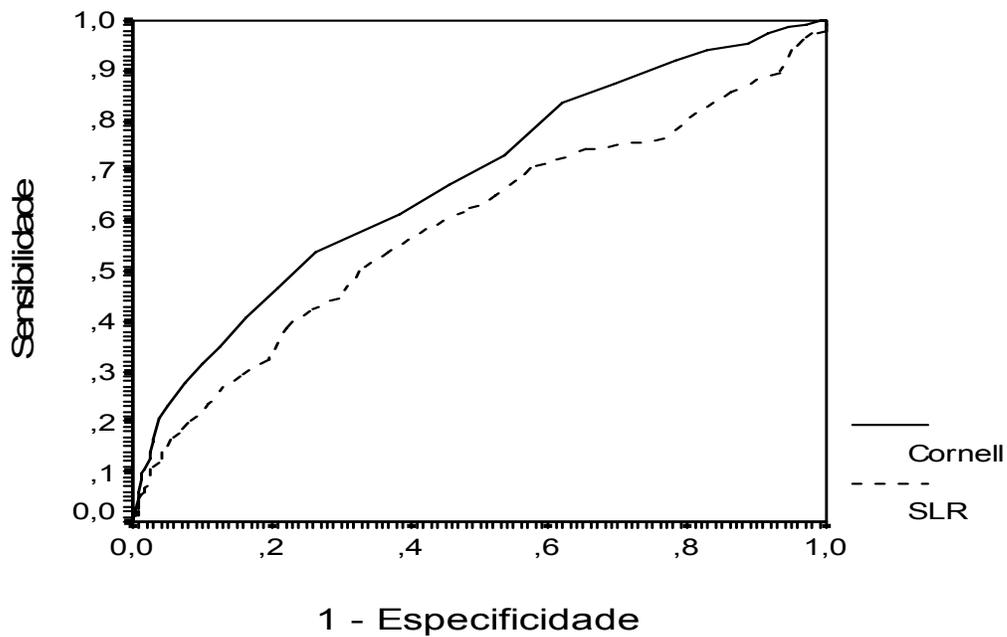


Figura 23 - Curva ROC comparando o desempenho dos critérios de SLR e Cornell, para o diagnóstico de HVE em relação ao ecocardiograma em 641 indivíduos de ambos os sexos, (MVE >48 (H)/46 (M) $g/m^{2,7}$).

Para avaliarmos as sensibilidades dos critérios eletrocardiográficos de uma maneira mais efetiva, comparamos os índices de SLR e Cornell em uma especificidade fixa de 95%. As sensibilidades e os novos pontos de corte estratificados por critério e sexo são mostrados na tabela XI. O critério de Cornell apresenta sensibilidade similar ao critério de SLR nos homens e superior nas mulheres (28% vs 20%).

Tabela XI
Sensibilidades dos critérios de SLR e Cornell e pontos de corte para homens e mulheres na especificidade de 95%, em relação à HVE identificada pelo critério interno ecocardiográfico de massa de VE indexada para $alt^{2,7}$

Critérios do ECG	Sensibilidades (%)		Pontos de corte (mV)	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
SLR	21,4	20,0	≥4,1	≥3,1
Cornell	22,5	28,0	≥2,3	≥1,9

Quando comparamos os critérios de SLR e Cornell na amostra estratificada pelo sexo em especificidades acima de 70%, constatamos que o critério de Cornell apresentou um melhor desempenho nos homens (figuras 24 e 25).

A figura 26 mostra na amostra total, a comparação dos índices de SLR e Cornell entre as raças. Apesar do pequeno número de representantes da raça negra (39 indivíduos), pudemos verificar que os negros e os mestiços apresentaram a média dos valores do SLR significativamente mais alta do que os brancos ($p < 0,05$). Há uma tendência de aumento de valores para o índice de Cornell na raça negra, sem, entretanto, alcançar significância estatística.

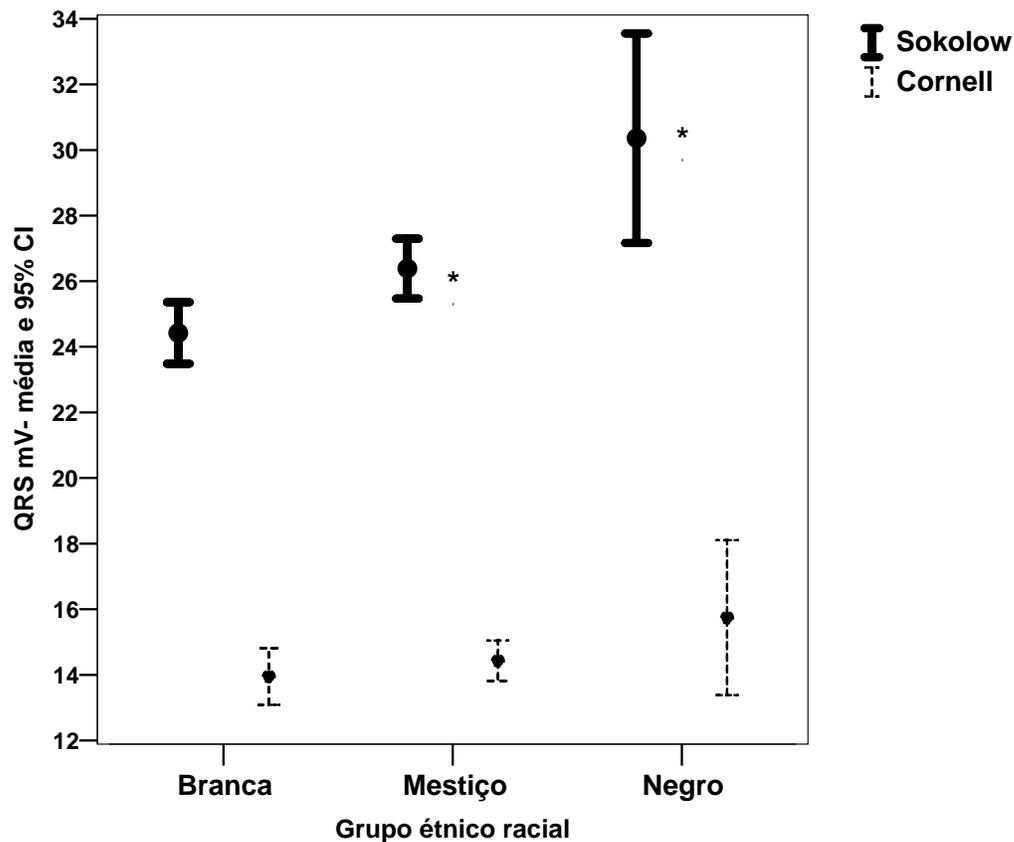


Figura 26- Comparação dos índices de SLR e Cornell entre os grupos étnicos raciais. Estão representadas as médias e as barras de erro representam o IC 95% das médias. * $p < 0,05$ (ANOVA com Post Hoc de Tukey) em relação à média da raça branca.

A tabela XII compara os valores das médias das massas de VE indexadas dos indivíduos com critérios de Cornell positivo para HVE ($\geq 2,3$ mV e $\geq 1,9$ mV, para homem e mulher, respectivamente), com as massas de VE indexadas dos indivíduos saudáveis, ou seja, sem HVE.

Tabela XII

Valores de média \pm dp de massa de VE indexada em relação a indivíduos com e sem HVE pelo critério interno de Cornell.

Massa de VE no ECO	Com HVE		Sem HVE	
	Homens n= 32	Mulheres n= 51	Homens n= 90	Mulheres N= 176
MVE/alt	120 \pm 32	110 \pm 34	90 \pm 16	75 \pm 15
MVE/sc	109 \pm 26	101 \pm 29	84 \pm 13	74 \pm 13
MVE/alt ^{2,7}	51 \pm 15	53 \pm 17	37 \pm 7	35 \pm 7

Percebe-se que em ambos os sexos o critério interno de Cornell ($\geq 2,3$ mV e 1,9 mV, para homens e mulheres, respectivamente) detectou indivíduos com massas de VE com valores entre 1,5 e 2 dp acima da média. Observamos os mesmos resultados para os índices de SLR também pelo critério interno ($\geq 4,1$ e 3,1 mV para homens e mulheres, respectivamente). Entretanto, quando utilizamos o ponto de corte do índice de Cornell da literatura (2,8 mV para homens e 2,0 mV para mulheres), este critério só detectou valores de massa de VE acima de 2,5 dp da média de MVE para homens e +3 dp da média de MVE para mulheres (dado não demonstrado). O critério clássico de SLR ($>3,5$ mV) detectou valores de massa de VE +2 dp da média para homens e em +3 dp da média da MVE para mulheres.

Na análise da curva ROC, considerando este ponto de corte ($>3,5$ mV) do critério de SLR na nossa amostra, constatamos uma especificidade de 75% e sensibilidade de 30% nos homens e especificidade de 85% e sensibilidade de 10% nas mulheres. Quando analisamos o ponto de corte de 2,8 mV do índice de Cornell para homens detectamos uma especificidade de 100% e sensibilidade inferior a 4,3%, enquanto o ponto de corte de 2,0 mV para mulheres apresentou uma especificidade de 84,8% e sensibilidade de 34,6% (dado não demonstrado). A presença do padrão “strain” foi

associada às sensibilidades de 52,5% e 29,4% e às especificidades de 88,2% e 94% em homens e mulheres, respectivamente (dato não demonstrado).

4.6. Análise dos dados da ressonância magnética

A tabela XVI mostra a comparação dos valores de MVE não indexada e indexada obtidos na RMC com as medidas relatadas na literatura. Constatamos uma grande discrepância nos registros dos valores obtidos em nosso estudo, sendo estas medidas inferiores em 65% para os homens e menores em 60 a 90% para as mulheres.

A figura 27 mostra a correlação entre a massa de VE não indexada e estimada pela RM com os valores registrados pelo ecocardiograma.

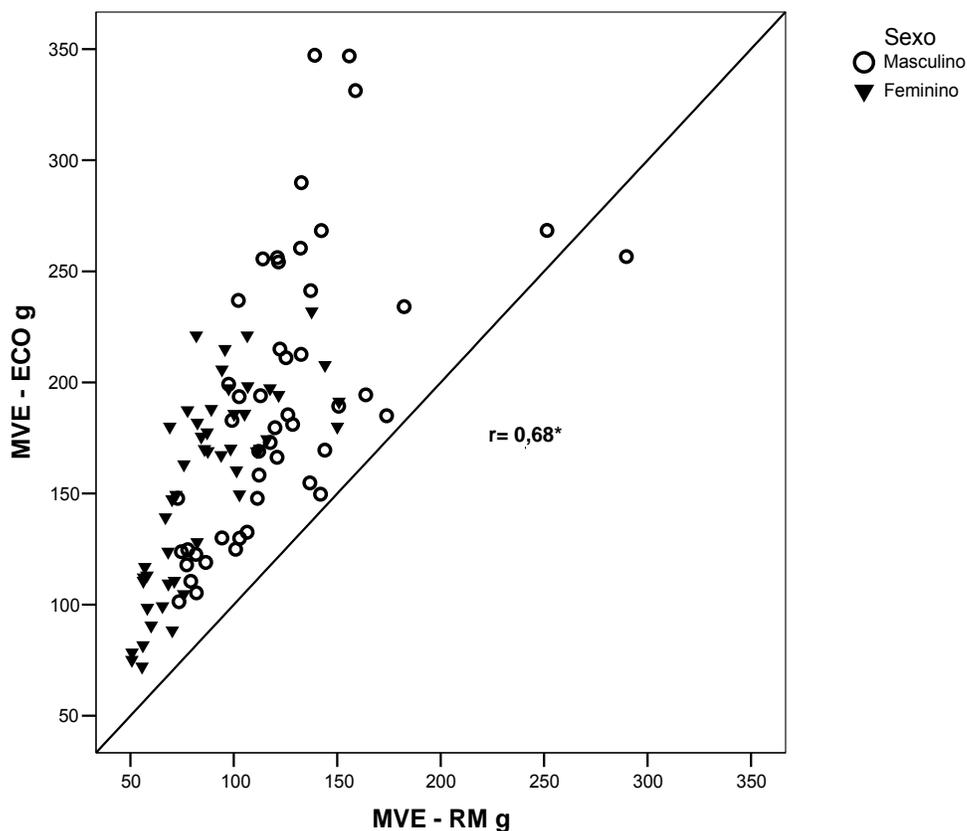


Figura 27- Valores de massa de VE não indexados e estimados pela RM e comparados aos obtidos pelo ecocardiograma em ambos os sexos. Linha de identidade está representada.

Percebe-se que apesar de uma boa correlação ($r = 0,68$ $p < 0,05$) houve uma discrepância nas medidas entre os dois métodos, que se tornou maior à medida que aumentaram os valores da massa cardíaca.

As figuras 28 e 29 mostram a ausência de correlação das medidas do septo interventricular e parede posterior de VE obtidas pela RMC com os valores registrados pelo ECO ($r = -0,056$ e $-0,06$), respectivamente.

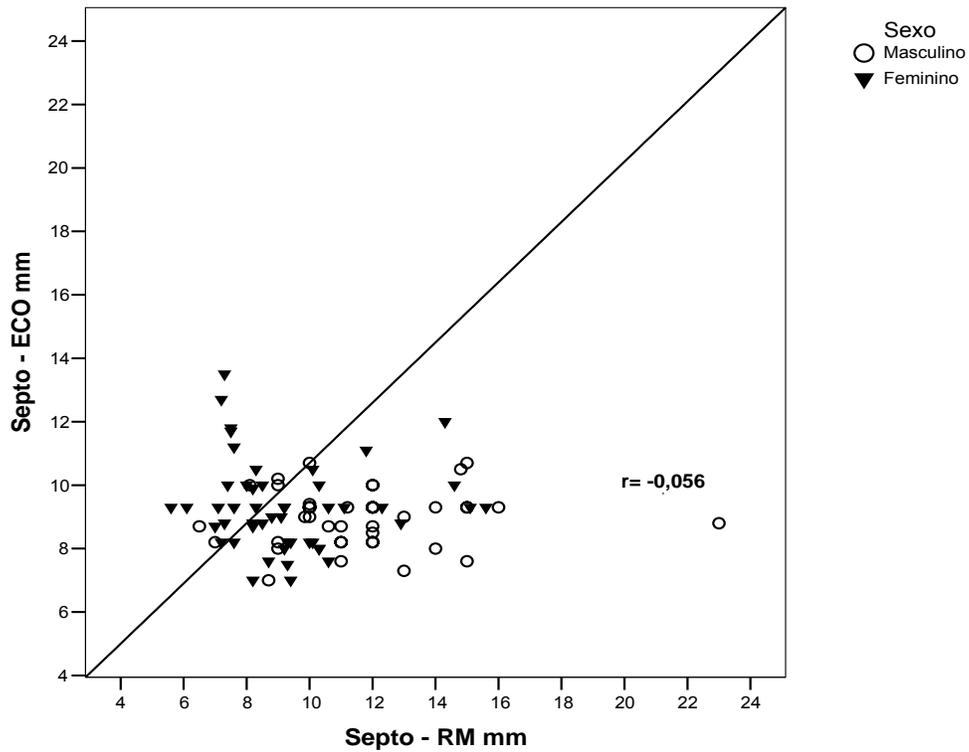


Figura 28- Valores de medida do septo interventricular estimado pela RMC e comparados aos obtidos pelo ECO em ambos os sexos. Linha de identidade está representada

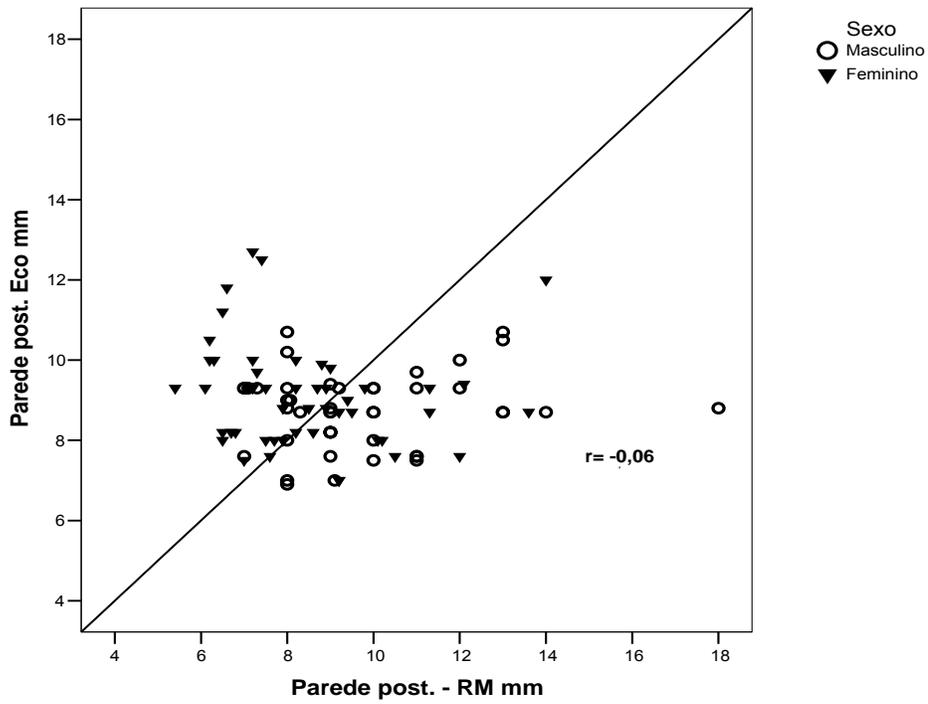


Figura 29- Valores de medida da parede posterior do VE estimado pela RMC e comparados aos obtidos pelo ECO em ambos os sexos. Linha de identidade está representada

A figura 30 mostra a correlação das medidas dos diâmetros diastólicos do VE. Apesar do ($r= 0,306$ $p< 0,05$), percebe-se também nesta variável a discrepância nos valores registrados entre os dois métodos.

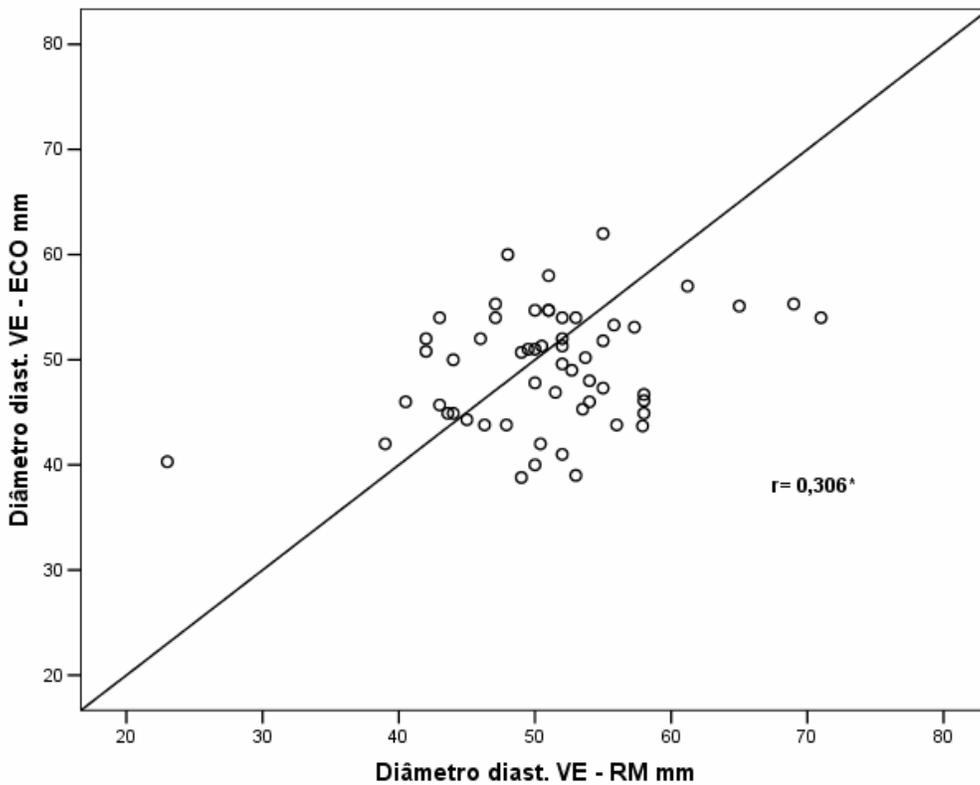


Figura 30- Valores de medida do diâmetro diastólico do VE estimado pela RMC e comparados aos obtidos pelo ECO em ambos os sexos. Linha de identidade está representada

4.7. Análise dos dados de necropsia

Examinamos 94 corações durante os procedimentos de rotina no IML. 12 corações foram excluídos (8 de homens e 4 de mulheres) em vista das informações obtidas referente a possível doença cardíaca prévia. Nestes corações as massas máximas encontradas foram de 270 g e 190 g para o VE e de 90 g e 60 g para o VD nos homens e mulheres, respectivamente. Desta forma, os dados apresentados a seguir referem-se a 82 corações, sendo 52 de homens e 30 de mulheres. Como não detectamos qualquer anormalidade que influenciasse a massa ventricular, os indivíduos foram classificados como “normais”.

A cor parda foi a predominante, tanto nos homens 33/52 (63,4%) quanto nas mulheres 20/30 (66,6%), seguida da branca 21(23%) e finalmente, da negra 13 (10%). Um indivíduo foi classificado como índio. A idade dos indivíduos variou de 14 a 68 anos. Todos os cadáveres foram necropsiados ainda no estado de “rigor mortis”, o que indica o tempo de morte entre 24 e 48 horas (Murphy e cols., 1988).

A tabela XIII mostra a causa das mortes, ficando flagrante a violência decorrente do uso de armas de fogo (59,6% em homens e 50% nas mulheres), seguida de mortes que envolvem veículos (17,2% nos homens e 23,3% nas mulheres)

Tabela XIII- Vítimas de mortes por causas externas incluídas no estudo.

Causas	Homens (n = 52)	Mulheres (n = 30)
Projéteis de arma de fogo	31 (59,6%)	15 (50%)
Arma branca	03 (5,7%)	02 (6,6%)
Acidente de carro	06 (11,5%)	04 (13,3%)
Atropelamento	02 (3,8%)	03 (10%)
Acidente aéreo	02 (3,8%)	----
Acidente com moto	01 (1,9%)	----
TCE	03 (5,7%)	03 (10%)
Afogamento	----	01 (3,3%)
Envenenamento	01 (1,9%)	02 (6,6%)
Enforcamento	01 (1,9%)	----
Espancamento	01 (1,9%)	----
Indeterminado	01 (1,9%)	----

n: número de indivíduos. TCE: traumatismo crânio-encefálico por queda ou material de contusão.

A tabela XIV mostra a idade, a altura, as massas ventriculares e as espessuras das paredes do ventrículo esquerdo dos corações incluídos na análise. Todas as variáveis se ajustaram a curvas de distribuição gaussiana, exceto a idade, que apresentou preponderância de indivíduos abaixo de 40 anos. Observou-se diferença significativa quanto ao sexo entre as médias de todas as variáveis analisadas, exceto para a idade e a relação da massa de VE/massa de VD. Os valores de P₉₅ para a massa do VE também apresentaram diferença importante entre sexos.

Tabela XIV

Características morfométricas dos corações de indivíduos normais vítimas de morte por causas externas.

	Homens (n = 52)				Mulheres (n = 30)			
	Média ± dp	Min	Max	P ₉₅	Média ± dp	Min	Max	P ₉₅
Idade (anos)	30 ±11	16	68	49	32 ±13	16	60	51
Altura (cm)	172 ±0,1	160	186	181	161 ±0,1*	150	172	169
MVE (g)	181 ±25	115	220	218	125 ±15 *	85	155	148
MVE/altura (g/m)	105 ±14	71	132	128	78 ±8 *	56	96	88
MVD (g)	54 ±7	35	65	65	38 ±6*	30	55	50
MVD/altura (g/m)	32 ±4	22	39	37	24 ±4 *	18	34	32
Septo (mm)	17 ±2	12	22	20	13 ±2 *	9	22	15
Pp (mm)	18 ±2	12	23	22	14 ±2 *	11	22	15
MVE/MVD	3,3 ±0,4	2,5	4,3	4	3,3 ±0,3	2,7	4,2	3,8

MVE: massa de ventrículo esquerdo, MVD: massa de ventrículo direito, Pp: parede posterior, Min: mínimo, Max: máximo, P₉₅ : percentil 95. (*)= p < 0,05 vs homens (teste t para amostras independentes); n= número de indivíduos.

A tabela XV mostra a comparação dos valores de massa de VE e massa de VD do nosso estudo com dados da literatura. A idade dos participantes foi diferente entre as amostras. Detectamos diferença significativa da MVE dos homens da nossa amostra com os dados do estudo de Londres (Hangartner e cols., 1985) e possivelmente com o estudo dos EUA (Murphy e cols., 1988). A MVD não variou.

Tabela XV

Peso dos ventrículos cardíacos de cadáveres de indivíduos normais necropsiados em Vitória e em outros estudos

	Vitória		Itália	Londres		EUA
N	52	30	35	32	24	53
Sexo	Masc	Fem	ND	Masc	Fem	ND
Idade (anos)	30 ±11	32 ±13	<i>61 ±14</i>	55 ±18	65 ±9	<i>54 ±14</i>
Altura (cm)	171 ±6	161 ±6	<i>ND</i>	170 ±6	162 ±9	<i>ND</i>
MVE (g)	181 ±25	125 ±15	<i>153 ±33</i>	164 ±38*	122 ±26	<i>135 ±20</i>
MVD (g)	54 ±8	38 ±6	<i>52 ±15</i>	56 ±14	40 ±8	<i>44 ±9</i>

Dados expressos como média ±dp. Os dados em itálico (EUA e Itália) representam à média das medidas de ambos os sexos. Mas: masculino, Fem: feminino. MVE: massa de ventrículo esquerdo, MVD: Massa de ventrículo direito. ND: não descrito. Itália, Corradi e cols, (2004); Londres, Hangartner e cols., (1985); EUA, Murphy e cols., (1988); n= número de indivíduos (*)= $P < 0,05$ com MVE Vitória, teste t

A figura 31 mostra que não houve correlação da massa de VE com a idade na amostra total ($r = 0,05$; $P > 0,05$). Notar o pequeno número de indivíduos com idade acima de 50 anos.

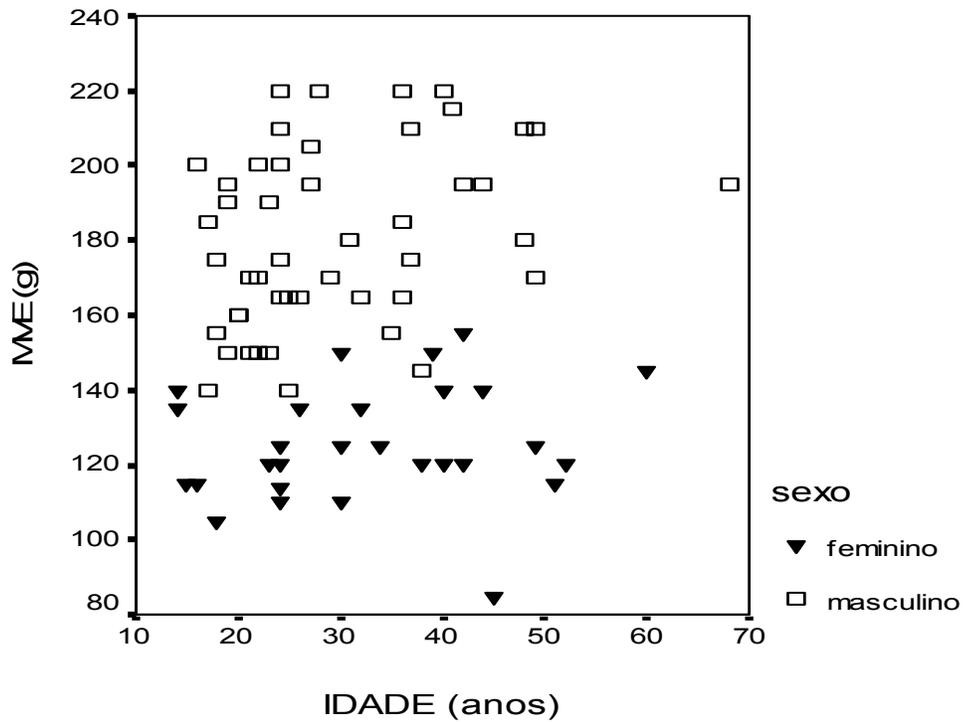


Figura 31- Massa de ventrículo esquerdo (MVE) em função de idade de todos os indivíduos da amostra.

Entretanto, como mostrado na figura 32, quando a amostra é estratificada por sexo, constatamos que a massa de VE se correlacionou significativamente com a idade nos homens ($r = 0,32$ $p < 0,05$), mas não nas mulheres ($r = 0,14$ $p > 0,05$)

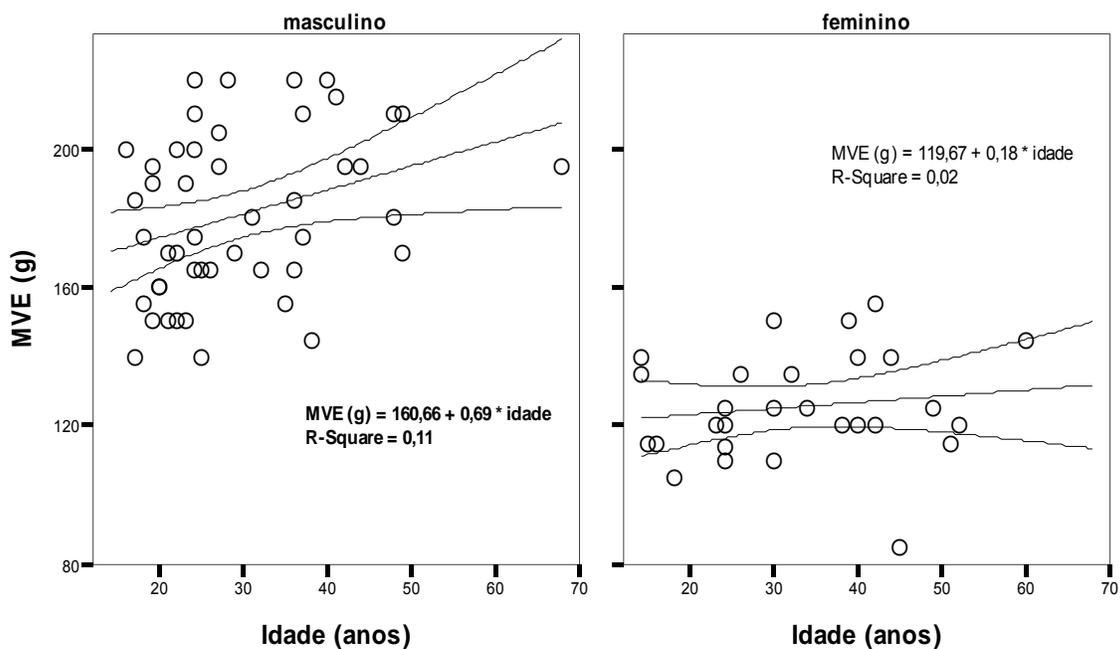


Figura 32- Massa de ventrículo esquerdo (MVE) em função de idade estratificada pelo sexo. A reta de regressão e o intervalo de confiança de 95% da reta são traçados na figura.

A figura 33 mostra que houve correlação robusta ($r = 0,66$; $P < 0,01$) entre massa de VE com a altura dos indivíduos, sendo que esta variável responde por cerca de 43% da variabilidade total da massa de VE na amostra ($r^2 = 0,43$).

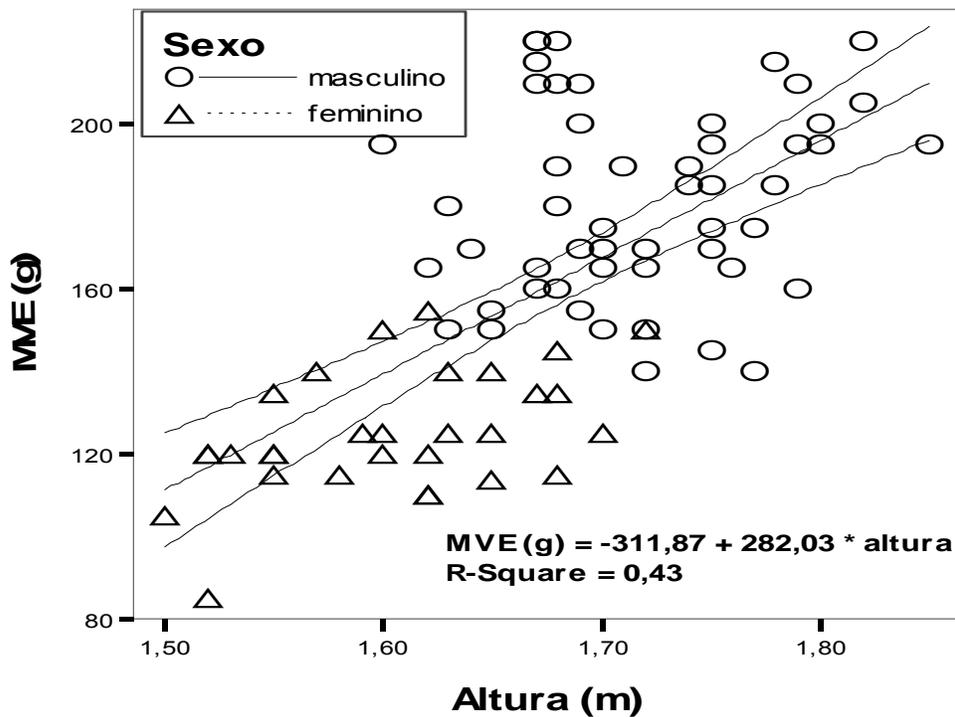


Figura 33- Correlação entre a massa de ventrículo esquerdo (MVE) e a altura dos indivíduos. A reta de regressão e o intervalo de confiança de 95% da reta são traçados na figura.

Entretanto, quando a massa de VE corrigida pela altura é estratificada por sexo (figura 34), constatamos o desaparecimento da correlação entre estas variáveis nos homens ($r = 0,17$). Mantém-se, entretanto, uma correlação significativa ($r = 0,46$; $p < 0,05$) entre as variáveis nas mulheres, dados estes que também relatados por Hangartner e cols. (1985). A massa de VE é significativamente menor nas mulheres.

Não detectamos correlação significativa entre a massa de VD com a idade ou com a altura.

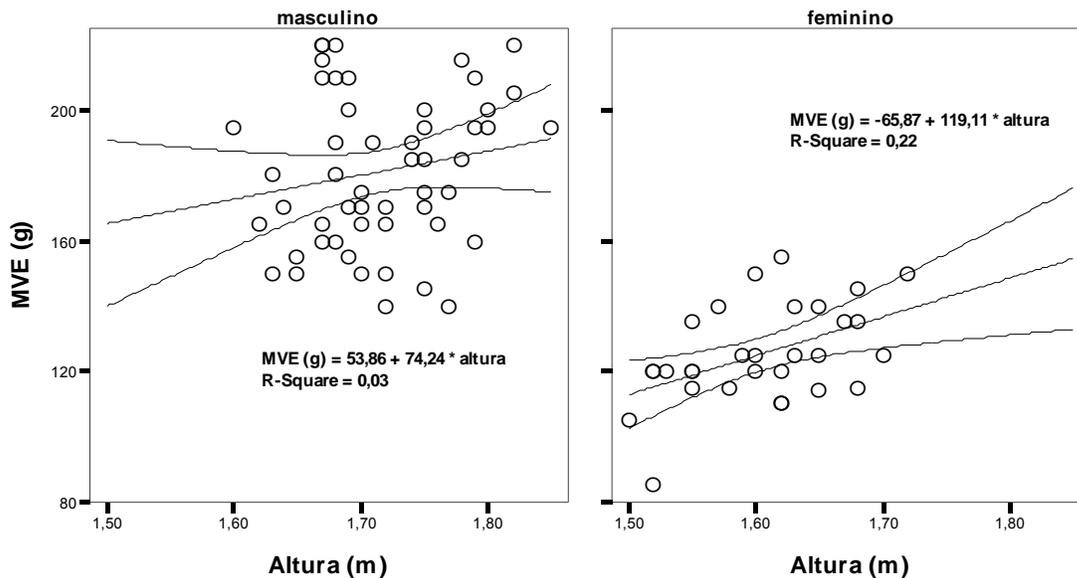


Figura 34 - Correlação entre a massa de ventrículo esquerdo (MVE) e a altura dos indivíduos estratificados por sexo. As retas de regressão, com os respectivos intervalos de confiança de 95%, foram calculadas pelo método dos mínimos quadrados.

A tabela XVI mostra as medidas de MVE estimada pelo ECO e pela RMC em homens e mulheres saudáveis do nosso estudo. Comparamos com as massas relatadas na literatura e com as massas miocárdicas medidas durante as necropsias em vítimas de morte violenta na nossa cidade.

Tabela XVI

Comparação da MVE estimada pelo ecocardiograma e pela RM em homens e mulheres saudáveis do Projeto MONICA – Vitória, com dados da literatura e com as massas medidas em vítimas de morte violenta.

HOMENS

	MONICA Vitória - ECO		MONICA Vitória - RMC[#]		Hudsmith RMC ^{&}		Salton RMC ^{&}		Drazner RMC ^{&}	Necropsia^{&}	
	n= 90		n= 20		n= 63		n= 63		n= 190	n= 52	
	Média	P ₉₅	Média	P ₉₅	Média	2 DP	Média	P ₉₅	P _{97,5}	Média	P ₉₅
MVE (g)	153,0	197,2	92,3	117,6	123	165	155,1	201,4	ND	180,6	218,0
MVE g/m ²	84,3	105,0	50,1	60,4	62,5	80,5	77,9	95,0	112	ND	ND
MVE g/m	90,2	110,0	54,6	70,9	ND	ND	88,6	114,0	ND	105,2	128,0
MVE g/m ^{2.7}	36,8	48,0	22,6	29,5	ND	ND	ND	ND	48	42,9	54,5

MULHERES

	MONICA Vitória - ECO		MONICA Vitória - RMC[#]		Hudsmith RMC ^{&}		Salton RMC ^{&}		Drazner RMC ^{&}	Necropsia^{&}	
	n= 176		n= 21		n= 45		n= 79		n= 190	n= 30	
	Média	P ₉₅	Média	P ₉₅	Média	2 DP	Média	P ₉₅	P _{97,5}	Média	P ₉₅
MVE (g)	117,8	159,4	57,0	65,8	96	150	103,0	134,0	ND	125,3	148,2
MVE g/m ²	74,0	95,3	42,5	52,5	54,6	78,6	60,8	74,7	89,0	ND	ND
MVE g/m	75,0	98,5	36,0	42,0	ND	ND	63,6	81,9	ND	78,0	88,5
MVE g/m ^{2.7}	34,9	46,0	16,6	19,4	ND	ND	ND	ND	39,0	34,5	41,4

& Os músculos papilares foram incluídos no cálculo de massa de ventrículo esquerdo

Os músculos papilares não foram incluídos no cálculo de massa de ventrículo esquerdo

Salton e cols., 2002; Drazner e cols., 2005; Hudsmith e cols., 2005; ND= Não determinada

Percebe-se que as medidas de massa de VE estimadas pelo ECO no P₉₅ são as que mais se assemelham às medidas obtidas pela necropsia, apesar de subestimar em 18% a massa cardíaca nos homens e sobreestimar em 11% a massa nas mulheres. Entretanto, quando se compara as medidas obtidas pelo ECO com os valores obtidos pela RMC do estudo de Salton e cols. (2002), percebe-se que os valores são semelhantes nos homens, enquanto nas mulheres, o ECO sobreestima a massa em 20 a 25%.

Quando comparamos os valores de massa de VE obtidos pela RMC no nosso estudo com os valores estimados pelo ECO nos homens da nossa amostra, constatamos que a RMC subestima as medidas em 55% (massa indexada para altura, g/m) a 73,8% (massa indexada para sc). Nas mulheres, a subestimação varia de 82% (massa indexada para sc) a 134% (massa indexada para altura, g/m).

5- DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

5.1. Discussão dos dados do ecocardiograma

A medida da massa de VE pela ecocardiografia tem sido fundamental para o entendimento da epidemiologia e fisiopatologia da HVE. A estimativa da massa miocárdica tem sido recomendada para estratificação do risco cardiovascular em pacientes hipertensos e na avaliação do prognóstico (Cifkova e cols., 2003). Há relatos de que a regressão da massa de VE com medidas terapêuticas está associada a uma diminuição da morbimortalidade (Devereux e cols., 1996 e 2004; Okin e cols., 2004). Casale e cols. (1986) relataram que indivíduos hipertensos com HVE desenvolveram quatro vezes mais eventos mórbidos comparados aos indivíduos sem aumento da massa cardíaca. Outros estudos expandiram estes achados, demonstrando que aumento de massa de VE é um forte preditor de morbimortalidade cerebral e cardiovascular, independente dos fatores de risco tradicionais (Levy^a e cols., 1990; Bikkina e cols., 1994). Levy e cols. (1990) reportaram dados do Framingham mostrando a associação de HVE com aumento de mortalidade por causa cardíaca, por todas as causas e aumento de eventos coronarianos.

A massa de VE estimada pela ecocardiografia está continuamente distribuída na população e qualquer ponto de corte para definir normalidade é arbitrário (figura 1 e 2). A utilização da média +2dp (desvio padrão) como ponto de corte para definir o limite superior da normalidade na distribuição da massa de VE em uma amostra com distribuição assimétrica, não causada por doença, pode resultar em erros na estimativa da prevalência de HVE (Schirmer e cols., 1999). Na nossa amostra, a média +2 (dp) da massa de VE indexada pela altura elevada à potência 2,7 é de 51 e 49,3 g/m^{2,7} e a definida no P₉₅ é de 48 e 46 g/m^{2,7} para homens e mulheres, respectivamente. Portanto, caso fosse utilizado o valor definido pela média +2 (dp), resultaria em uma subestimação da prevalência de HVE na nossa população, negando a estes indivíduos o benefício de um diagnóstico precoce e instituição adequada de tratamento.

Assim como Schirmer e cols. (1999) que relataram dados de um estudo de base populacional, Vasan e cols. (1997) reviram os dados de Framingham, utilizando pontos de corte estratificados por sexo e definidos por percentis e constataram um

melhor desempenho deste critério na identificação da HVE. Consideramos assim que a definição dos pontos de corte que utiliza percentis, na avaliação da normalidade de massa cardíaca na nossa população, como mais adequada e em sintonia com as prevalências reconhecidas de doença cardiovascular em homens e mulheres (Statistics Norway, 1997).

A massa de VE normalmente aumenta da infância para a idade adulta, à custa de hipertrofia dos cardiomiócitos. Há diferenças no crescimento ventricular de acordo com o sexo após a puberdade, com massas mais elevadas no sexo masculino, que reflete peso e altura maiores nos homens (De Simone e cols., 1995). O nosso estudo corrobora estes dados, já que tanto as massas de VE estimadas pelo ECO e RMC, como também as massas de VE quantificadas pela necropsia, mostraram que os homens têm MVE significativamente maiores do que as mulheres, independente dos critérios de indexação (tabela XIV).

As desigualdades das massas de VE nos adultos em relação ao sexo refletem as diferenças nas demandas hemodinâmicas e metabólicas entre homens e mulheres, resultantes das diferentes composições corporais (De Simone e cols., 1994 e 1995). Entretanto, há relato de que a massa de VE indexada pela massa magra não apresenta diferença entre os sexos (Hense e cols., 1998). A associação entre tamanho corporal e massa de VE é fraca entre adultos, devido aos fatores de confusão associados à idade mais avançada, tais como, hipertensão, diabetes e obesidade (Bella e cols., 1998).

De acordo com Lakatta e cols. (1987) e Wei (1992), a massa de VE aumenta com a idade em indivíduos normais. Por outro lado, Olivetti e cols. (1995) relataram que a massa de VE decresce com a idade em homens, mas permanece inalterada nas mulheres. Na nossa amostra de homens normotensos, a massa de VE não se correlacionou com a idade ($n=131$ e $r= 0,064$ $p>0,05$). Nas mulheres, tanto na amostra geral de normotensas ($n=215$; $r= 0,24$ e $y= 0,6956x + 89,152$) quanto nas amostras com $IMC < 27,8$ e < 25 kg/m^2 ($n= 176$; $r= 0,21$ e $y = 0,527x + 88,934$) e ($n= 133$ $r= 0,28$ e $y = 0,6944x + 77,741$), respectivamente, a massa de VE se correlacionou positivamente com a idade. Hees e cols. (2002) avaliaram indivíduos por meio da RMC e detectaram diminuição da massa de VE com a idade em homens, mas não em mulheres, enquanto o ECO possibilitou a detecção do aumento não significativo da massa de VE em ambos os sexos.

A limitação da propedêutica da ecocardiografia pelo modo M, além da presunção da geometria do VE, que está baseada na uniformidade das paredes do ventrículo (raramente encontrada, principalmente em corações remodelados), é também a não consideração da redução no comprimento do VE com o envelhecimento, que pode chegar a 10% do valor encontrado no adulto jovem (Hees e cols., 2002). Estas distorções prejudicam sua acurácia, que podem levar a sobreestimação da massa de VE por este método. Outros fatores podem causar confusão na avaliação pelo ECO; a variabilidade nas características da amostra estudada, a distribuição da massa de VE e as diferentes definições dos limites das paredes do miocárdio (convenções de Penn e da ASE). A utilização de recursos para melhorar a resolução das imagens, como a segunda harmônica, que melhora a razão sinal-ruído, pode, segundo relatos de McGavigan e cols. (2003), causar aumento da massa de VE em até 26%. O uso de fórmulas diferentes para cálculo da massa de VE (Troy, 1972; Devereux, 1977; Devereux corrigida, 1986), como também a utilização variada de indexadores (peso, altura e suas potências alométricas, superfície corporal e suas potências, massa magra e IMC), associada aos diferentes pontos de corte (definidos por diferentes métodos - percentis vs desvio padrão), podem agregar dificuldades na análise dos dados gerados pelo ECO. Entretanto, a ecocardiografia pelo modo M básico, guiado pelo bidimensional, ainda é a técnica mais utilizada para determinação de massa de VE (Levy e cols., 1990).

Na nossa amostra, diferentemente dos relatos da literatura que reportaram que o ECO sobreestimava a massa de VE em relação àquelas quantificadas pela necropsia (Casale e cols., 1987), a média das massas de VE estimadas pelo ECO nos homens e indexadas para altura foi menor em 16%, e a média das massas de VE das mulheres foi menor em 4%, em relação aos valores de referências de massa de VE obtidas pela necropsia. Este achado parece paradoxal, frente aos relatos de sobreestimação da massa de VE com a utilização de segunda harmônica (McGavigan e cols., 2003).

O modo M feito da maneira tradicional gera uma imagem básica, que é obtida por meio da emissão e recepção de uma frequência de ultra-som fixa, geralmente de 2,5 MHz. Comprimentos de onda da baixa frequência permitem maior penetração tecidual, mas as frequências mais altas possibilitam a obtenção de imagens de resolução mais nítida. O uso da segunda harmônica possibilita a utilização das

propriedades harmônicas do ultra-som. Ondas de baixa frequência são emitidas, promovendo boa penetração tecidual, e os sinais são recebidos duas oitavas acima, logo, com maior nitidez. Esta tecnologia está rapidamente substituindo na prática clínica os aparelhos que só dispõem da imagem básica.

McGavigan e cols. (2003) relataram aumento das medidas das espessuras do septo e da parede posterior, associadas à diminuição do diâmetro diastólico de VE. Como esperado, a resultante foi uma sobreestimação do cálculo da massa de VE (fórmula da ASE corrigida), quando foram comparadas as medidas obtidas com as imagens geradas pela segunda harmônica, em relação àquelas geradas com a imagem básica obtidas pelo modo M. As imagens obtidas com a segunda harmônica parecem sobreestimar a espessura das paredes do miocárdio devido à inclusão dos densos ecos do pericárdio e do lado esquerdo do septo, que normalmente são excluídos das medidas feitas com a imagem básica do modo M. Monaghan (2000) relatou também que os processos que filtram os sinais da harmônica fazem com que as estruturas cardíacas pareçam mais espessas.

No nosso estudo possivelmente aconteceu o contrário. Com o aumento da refringência das imagens com o uso da segunda harmônica, as espessuras das paredes ficaram mais nítidas, sem os artefatos dos sinais de eco, e tendendo a apresentar menor espessura, o que resultou em cálculo de massa de VE menor (tabela XIV). De fato, as medidas da espessura do septo e parede posterior da nossa amostra estão menores e as medidas da cavidade do VE na diástole, maiores, dos que as relatadas nos livros textos (Weiman, 1994; Otto, 2004). Estes valores estão concordantes com os estudos de Schwartzman e cols. (2000) e Ilercil e cols. (2001), apesar destes autores não terem usado o recurso da segunda harmônica.

Mais uma vez nos deparamos com as dificuldades em se comparar estudos que utilizaram metodologias diferentes. Vale a pena lembrar que a fórmula da ASE para cálculo da massa de VE foi definida na vigência de ecocardiógrafos que só dispunham do modo M com imagens básicas. Portanto, a utilização da mesma fórmula para cálculo da massa de VE em estudos que utilizaram a segunda harmônica pode não ser adequada e precisa ser validada, principalmente em estudos de necropsia, onde a massa de VE pode ser diretamente aferida.

Um dos mecanismos possíveis para se explicar o decréscimo da massa de VE com a idade, é o declínio da atividade dos hormônios sexuais - estrogênio e

testosterona (Hayward e cols., 2001) e do hormônio do crescimento (Colao e cols., 2001; Khan e cols., 2002). Finkelstein e cols. (1972) e Dudl e cols. (1973) relataram que tanto a secreção integrada quanto o pulso do hormônio do crescimento decrescem rapidamente durante a adolescência e continuam os declínios até a senescência, tanto em homens como em mulheres.

Vários métodos têm sido preconizados no ajuste de massa de VE em relação aos parâmetros antropométricos. O objetivo destes vários métodos de indexação é o de definir padrões de referência de normalidade e quantificar o impacto da hipertensão, diabetes e obesidade na massa miocárdica. Entretanto, apesar de numerosos estudos, o melhor método de relacionar a massa de VE com o tamanho corporal está para ser definido. Os estudos iniciais utilizaram a indexação da massa de VE para altura e superfície corporal. De Simone e cols. (1995) relataram que a indexação de massa de VE pela altura elevada a potência 2,7 ($\text{g}/\text{alt}^{2,7}$) identificou mais precisamente a HVE em indivíduos obesos. Estes autores relataram em estudo posterior (De Simone e cols., 2005), que a indexação da MVE pelas potências alométricas da altura ($\text{g}/\text{alt}^{2,7}$ e $2,13$) ampliou a predição do risco CV nestes indivíduos. O estudo realizado em São Paulo por Rosa e cols. (2002) utilizando a massa de VE indexada pela altura elevada a potência 2, permitiu a identificação mais adequada de HVE em obesos.

O nosso estudo demonstrou que a variação dos critérios de indexação de massa de VE exerceu uma influência importante na proporção de indivíduos identificados como tendo HVE. Identificamos diferentes prevalências de HVE na nossa população, dependendo do método de indexação de massa cardíaca e comparamos com estudos de base populacional que foram publicados recentemente (Kuch e cols., 2000; Ilercil e cols., 2001; Ferrara e cols., 2005). Como mostrado na tabela IV, aplicando-se os critérios externos de indexação de massa cardíaca na nossa amostra total, a prevalência de HVE variou de 7,0% a 21,4%. Com a aplicação dos critérios internos, a prevalência variou mais homogeneamente, entre 19,6% e 26,8%. Entre os normotensos (tabela V) a prevalência de HVE variou de 6,8% a 12,1% com os critérios internos e de 1,5% a 6,9% com os critérios externos. Na amostra de indivíduos hipertensos, a prevalência de HVE com o uso dos critérios internos variou de 32,9% (g/sc) a 42,0% na indexação g/m , também mais homogeneamente. Com a aplicação dos critérios externos a variação foi de 12,6% (g/sc) a 36,3% ($\text{g}/\text{altura}^{2,7}$) (tabela V). Frente à ampla variação na prevalência de

HVE, dependente do critério utilizado, fica claro a importância e necessidade da definição do melhor critério para o diagnóstico de HVE, que seja estratificado por sexo, e que represente a população avaliada. A HVE detectada pela massa indexada pela altura elevada à potência 2,7 (critério interno) no nosso estudo foi de 23,7%. Isto implica dizer que analisando os dados do censo 2000 (FBDGE, 2001) da cidade de Vitória, que identificou 143.539 indivíduos que estão na faixa etária correspondente à estudada na nossa pesquisa (27 a 72 anos), 35.000 indivíduos, aproximadamente, são portadores de HVE (não aplicamos a correção populacional para o ano de 2006). Encontramos prevalências de HVE similares à da nossa pesquisa no estudo Strong Heart (Ilercil e cols., 2001) e MONICA Augsburg (Kuch e cols., 2000), realizados em populações também semelhantes à nossa, e mostradas na tabela a seguir.

Prevalência de HVE em estudos baseados em amostras populacionais utilizando vários métodos de indexação ecocardiográficos

Ecocardiograma Tipos de Indexação	MONICA Vitória n= 641	Estudo Gubbio n= 707	Strong Heart N= 281	MONICA Augsburg N= 1371
MVE g/m >143 (H)/102 (M)	16,2	19,1	ND	23,1*
MVE g/sc >134 (H)/110 (M)	7,6	3,8*	ND	ND
MVE g/sc >116 (H)/104 (M)	11,5	15,0	10,5	16,8*
MVE g/m^{2,7} >49,2 (H)/46,7 (M)	21,4	31,6*	27,6*	25,2
MVE g/m^{2,7} >48,0 (H)/46,0 (M)	23,7	ND	ND	ND

H= Homem, M= Mulher, ND= não determinado. (*) = p< 0,05 teste Z para comparação de proporções, em relação ao MONICA Vitória (21,4%); n= número de indivíduos.

Estamos conscientes de que estas comparações sofrem de legitimidade científica, já que estamos comparando prevalências geradas por metodologias diferentes. Nos estudos MONICA Augsburg e Gubbio foram utilizadas a convenção de Penn e a fórmula de Devereux (1977) e a amostra do estudo Gubbio apresentava maior prevalência de obesidade e hipertensão. Já no estudo Strong Heart com amostra e metodologia semelhante à nossa (exceto a utilização da segunda harmônica), as prevalências de HVE foram similares.

Em relação à definição do melhor critério de indexação da MVE na nossa amostra, apesar da MVE ter sido indexada para superfície corpórea, esta (MVE),

ainda apresentou correlação positiva (variabilidade) em relação à superfície corpórea (m^2). Por outro lado, quando examinamos a MVE indexada para altura elevada à potência 2,7 em relação à estatura (m), constatamos ausência de correlação, logo, menor variabilidade dos resíduos, assim também como reportado por De Simone e cols. (1992) (dados não demonstrados).

Portanto, a indexação da MVE para altura elevada à potência 2,7 apresentou um melhor desempenho para o diagnóstico de HVE-ECO na nossa população, com alta prevalência de hipertensão, sobrepeso e obesidade em ascensão.

Os pontos de corte definidos pelos critérios internos diferiram dos critérios de Framingham (tabela IV). Vasan e cols. (1997) reportando dados do Framingham, relataram que as mulheres apresentaram maior prevalência de HVE (28 vs 23%) do que os homens. Na nossa amostra, apesar da diferença não alcançar significância estatística, encontramos prevalências de HVE nas mulheres de 26,3 vs 20,2% nos homens (critério de indexação de massa de VE para altura elevada a potência 2,7) e diferença significativa, somente, para a indexação de MVE para altura no ponto de corte de 143 (H) e 102 g/m (M).

Ainda na análise da nossa amostra, a prevalência de HVE foi significativamente superior nos hipertensos, independente do critério de indexação e ponto de corte utilizado (tabela V), estando em sintonia com os dados relatados na literatura (Coca e cols., 1999). Levy e cols. (1988) relataram que a amostra de Framingham, quando estratificada por sexo, mostrou que a HVE foi mais prevalente nas mulheres hipertensas (57% vs 31%), como também foi maior o risco de desenvolver insuficiência cardíaca neste grupo. O grupo de hipertensos da nossa amostra quando avaliado pelo critério interno (MVE indexada para altura 2,7) apresentou prevalência de HVE nas mulheres de 46,3 vs 32,5% nos homens, sem, entretanto, alcançar significância estatística ($Z= 1,58$ $p> 0,05$). Em relação aos obesos, assim como também relatado por De Simone e cols. (1995), encontramos uma maior prevalência de HVE nestes indivíduos, comparada ao grupo de não obesos, principalmente quando a indexação da MVE foi feita pela altura elevada à potência 2,7 (54,6% vs 36,7% $Z= 1,96$ $p=0,05$), em comparação a massa de VE indexada pela superfície corporal. Nossos dados diferem dos achados de Ferrara e cols. (2005), que não encontraram diferenças entre os grupos (obesos vs não obesos) com a MVE indexada pela superfície corporal, provavelmente, devido a

maior prevalência de obesidade (25%) na amostra estudada por estes autores. Já na análise estratificada por sexo entre os obesos, a prevalência de HVE foi significativamente maior nas mulheres somente quando a massa de VE foi indexada para altura elevada à potência 2,7 (figuras 16 e 17), ou seja, a indexação da massa de VE para superfície corpórea não apresentou sensibilidade suficiente para o diagnóstico de HVE, provavelmente devido a maior prevalência de obesidade nas mulheres (23,3 vs 14,4%).

Quando as amostras com e sem HVE foram analisadas (tabela VI), os critérios que indexaram as massas de VE pela superfície corpórea e pela altura elevada à potência 2,7 (critérios internos) permitiram diferenciar as duas populações, já que as características investigadas foram significativamente diferentes entre os dois grupos.

Os critérios que utilizam a massa de VE indexada para superfície corpórea subestimam a massa miocárdica em obesos (que têm maior superfície corpórea), porque consideram a obesidade como uma variável fisiológica contínua, que determinaria aumentos da massa de VE também em uma escala fisiológica (Levy e cols., 1988). Portanto, a indexação da MVE pela superfície corpórea parece corrigir os aumentos de MVE resultantes da obesidade, conseqüentemente, identifica mais adequadamente a associação da HVE com a hipertensão arterial. Por outro lado, a indexação da massa de VE pelas potências alométricas da altura, permite a detecção de aumentos da massa de VE resultante da obesidade, em adição ao aumento da massa cardíaca devido à hipertensão. Logo, estes critérios de indexação parecem ter aplicabilidades diferentes em estudos epidemiológicos, dependendo do objetivo da investigação, ou seja, da participação da hipertensão arterial ou da obesidade na associação com a HVE (Ferrara e cols., 2005).

Para se identificar os determinantes da massa de VE, utilizamos análise de regressão múltipla para investigar as relações independentes entre as variáveis com os coeficientes de correlação mais robustos associados à massa de VE não indexada (tabela VII). Na análise da amostra total constatamos que a circunferência da cintura apresentou uma associação forte e independente com a massa de VE, explicando 32.3% na sua variabilidade. A PAS, o peso e a idade foram responsáveis por 6.5%, 3.2% e 2.9% das variabilidades, respectivamente ($p < 0,05$). Entretanto, quando a amostra foi estratificada por sexo, a circunferência da cintura se mostrou como o maior determinante na variabilidade da massa de VE somente nas mulheres

(36% < 0,01). A PAS, superfície corpórea e idade impactaram a MVE em 7.0, 2.2 e 2.1%, respectivamente. Nos homens, a circunferência da cintura foi excluída do modelo e a variabilidade da massa de VE dependeu da PAS, superfície corporal e idade.

Devereux^a e cols. (1983) estudaram uma amostra de 19 indivíduos normotensos e 81 com hipertensão essencial e relataram uma fraca relação entre MVE e pressão arterial (aferida em domicílio ou na clínica), como também reportado por Abi-Samra e cols. (1982). Cain e cols. (2005) ratificaram estes dados em um estudo de 102 indivíduos saudáveis submetidos a RMC. Estes autores concluíram que a MVE aumenta na adolescência e diminui entre os adultos com o avançar da idade, apesar do aumento da pressão arterial sistólica e dos níveis de atividade física. Identificaram como determinantes da MVE nesta amostra; a superfície corporal, a idade e o sexo. Não encontraram associação com fatores hemodinâmicos, exercício e estresse de parede miocárdica. Por outro lado, Olsen e cols. (2002) estudaram 43 indivíduos do subestudo LIFE (hipertensão e HVE ao ECG) e constataram que o remodelamento cardiovascular (MVE e vasos) se associou com a hipertensão como também com os altos níveis de adrenalina, aldosterona e angiotensina II.

Provavelmente, o pequeno impacto da PA como determinante da massa de VE nesta população seja devido à associação de alta prevalência (69%) de sobrepeso/obesidade, sendo 40% de sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 Kg/m²) e 29% de obesidade (IMC ≥30 Kg/m²). Mais importante ainda, a nosso ver, é a prevalência de 35,4% de adiposidade visceral aumentada (medidas da circunferência de cintura acima dos limites da normalidade), já que na análise da regressão múltipla, não encontramos redução da relação da MVE com cintura abdominal quando inserimos no modelo o peso, o IMC ou a superfície corporal (dados indiretos de adiposidade generalizada). Portanto, podemos inferir que a MVE associada ao aumento da gordura abdominal é um processo independente da adiposidade corporal (extra-visceral), e que a fisiopatologia do aumento da massa cardíaca, provavelmente, depende de fatores metabólicos e humorais, como relatado mais adiante.

Este achado é de fundamental importância no planejamento das políticas pública. A hipertensão não deve ser vista somente como uma doença de números (reduzir pressão abaixo de determinada cifra pressórica), e sim, como uma complexa síndrome associada a fatores de risco cardiovascular, sendo que destes fatores,

muitos, possivelmente geneticamente transmitidos, contribuem para o desenvolvimento da doença cardíaca nestes indivíduos (Neutel e cols., 1998).

Recentemente, muita ênfase tem sido dada à importância dos fatores de risco na predição da morbimortalidade das doenças cardiovasculares, no entendimento da progressão da doença e na sua história natural (Smith e cols., 2004). Mais marcante ainda tem sido a busca pelo entendimento de como os fatores de risco cardiovascular podem ser influenciados por características físicas que podem ser modificadas pelas alterações no estilo de vida, dentre elas, principalmente, o aumento do percentual de gordura corporal e o baixo condicionamento cardiovascular (Eckel, 1997).

Há algumas décadas, pesquisadores europeus relataram que a adiposidade abdominal estava relacionada a um maior risco de eventos cardiovasculares (Vague e cols., 1980; Bjorntorp, 1988). No início das investigações, o foco de atenção foi para a relação cintura-quadril. Entretanto, informações distorcidas foram geradas com a utilização desta medida antropométrica, já que aumentos simultâneos na circunferência da cintura e do quadril forneceram valores dentro da faixa da normalidade, apesar do acúmulo excessivo de gordura abdominal (Després e cols., 2001). Estudos têm mostrado que o melhor dos índices antropométricos para se avaliar a adiposidade visceral abdominal é a medida da circunferência (perímetro, cintura) abdominal, que apresenta uma correlação excelente com os padrões ouro, que são a tomografia computadorizada ou ressonância magnética do abdômen (Marin e cols., 1992; Pouliot e cols., 1994).

A medida da cintura abdominal está diretamente relacionada a aumento de eventos cardiovascular, níveis de insulina de jejum mais elevados, resistência à insulina e no incremento da gordura intra-abdominal (Despres, 1992). O tecido adiposo funciona como uma glândula endócrina ativa, incluindo um SRAA local (Karlsson e cols., 1998). Além deste sistema local, o tecido adiposo contribui para aumentar os níveis de angiotensina II circulante, agregando assim, mais mecanismos para o aumento da MVE, por meio de sua ação como fator regulador pressórico e de crescimento miocárdico (Dzau, 1993).

A atividade lipolítica exacerbada deste depósito de gordura está relacionada a uma expressão aumentada de adrenoreceptores β (principalmente β_3) e está também associada a uma atividade diminuída dos adrenoreceptores α_2 (antilipólise), que resultam em uma maior mobilização de ácidos graxos livres para o fígado. Os

ácidos graxos diminuem a extração hepática de insulina, como também inibem a supressão da produção hepática de glicose pela insulina, resultando em hiperinsulinemia. Os ácidos graxos livres também aceleram a gliconeogênese e aumentam a secreção de VLDL. Logo, o excesso de ácidos graxos livres é o elo entre obesidade central e resistência a insulina, que é condição comumente encontrada precocemente, mesmo em indivíduos que ainda não foram classificados como obesos (Wajchenberg, 2000). Indivíduos obesos com acúmulo de gordura abdominal tendem a ter hipertrigliceridemia e baixas concentrações de HDLc (Després e cols., 1990). A redução dos níveis de HDLc é a maior responsável pelo aumento na razão Colesterol total/HDLc sendo esta relação uma poderosa preditora de risco de doença arterial coronariana (Castelli, 1984). Encontramos uma correlação (negativa) do perímetro abdominal com níveis de HDLc na amostra total (figura 18) e correlação positiva com os níveis de triglicerídeos (figura 19). Assim como descrito por Tchernof e cols. (1996), não encontramos associação do LDLc com as medidas da cintura abdominal (figura 20).

O excesso de peso está associado com anormalidades da estrutura e função do coração (Alpert, 2001), cuja gravidade está relacionada ao grau e curso temporal da obesidade (Alpert e cols., 1995). A obesidade está associada a um aumento do volume sanguíneo total, do débito cardíaco e da resistência vascular periférica (Kasper e cols., 1992). Neste contexto, a pressão de enchimento ventricular está aumentada e se reflete no aumento do estresse de parede, disfunção diastólica, HVE e, finalmente, insuficiência cardíaca e morte (Contaldo e cols., 2002). Corroboram estes achados o estudo de Verdecchia e cols. (1999) que analisaram 101 hipertensos não diabéticos e relataram que a insulina e o fator 1 de crescimento tipo insulina (IGF-1) se mostraram como determinantes robustos e independentes da massa e geometria do VE. A insulina parece exercer suas ações sobre a estrutura cardíaca agindo como um fator de crescimento (Hill e cols., 1985). Os efeitos tróficos da insulina sobre o tecido miocárdico já foram demonstrados em cultura de células (Ito e cols., 1993) e em modelos animal (Holmang e cols., 1996). Além disto, Reaven e cols. (1996) relataram que a hiperinsulinemia estimula a atividade do sistema nervoso simpático, e este por sua vez, pode afetar a estrutura cardíaca diretamente (efeito estimulante do crescimento), ou indiretamente, por meio do aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial.

Como relatado na literatura (Alpert 1995, 2001; Karason e cols., 2003), também encontramos diferenças nas médias das MVE entre os grupos de indivíduos obesos e não obesos. A média das massas de VE indexadas pela altura elevada à potência 2.7 foi significativamente maior no grupo de obesos em relação aos indivíduos com sobrepeso, e estes, apresentaram média das MVE também significativamente maior do que os indivíduos com IMC normal. Por outro lado, não encontramos diferenças nas médias das MVE entre os indivíduos pertencentes às diferentes classes de obesidade. Em relação à geometria do VE, nossos dados também diferem dos dados reportados pelos autores acima citados, já que não encontramos diferenças no valor da espessura relativa de parede ($ERP = 2 \times \text{parede posterior} / \text{diâmetro diastólico de VE}$) e nas medidas do diâmetro diastólico do VE entre os indivíduos pertencentes as diferentes classes de IMC, talvez devido à pequena representatividade de graus mais avançados de obesidade na nossa amostra, mostrados a seguir:

Classe	n	Média IMC	dp
Obesidade I - $IMC \geq 30 < 35 \text{ Kg/m}^2$	102	32,2	$\pm 1,4$
Obesidade II - $IMC \geq 35 < 40 \text{ Kg/m}^2$	25	36,4	$\pm 1,3$
obesidade III - $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$	8	43,0	$\pm 3,0$

Vale a pena lembrar que os dados de Alpert e cols. (1995) foram gerados de uma amostra de indivíduos com obesidade mórbida, e a amostra de Karason e cols. (2003) apresentava média de IMC de $39 \pm 4 \text{ Kg/m}^2$.

O 3º ATP (2001) propôs como critério de obesidade central os pontos de corte de cintura abdominal associados a risco de síndrome metabólica, e que foram definidos como perímetro abdominal $\geq 88 \text{ cm}$ para mulheres e $\geq 102 \text{ cm}$ para homens. Encontramos no nosso estudo uma prevalência de medida da circunferência de cintura superior a estes valores em 13,7% dos homens e em 36,7% das mulheres. A prevalência de HVE neste grupo, de acordo com o critério interno de indexação massa de VE por altura elevada à potência 2,7 (48 e $46 \text{ g/m}^{2,7}$ para homens e mulheres, respectivamente), foi de 42% nos homens e 50,7% nas mulheres. Portanto, a obesidade visceral está caracterizada como um importante fator de risco de doença cardiovascular e um robusto preditor de HVE.

Em resumo, constatamos com o nosso estudo que:

- O critério de massa de VE indexada para altura elevada à potência 2,7 foi o que apresentou o melhor desempenho para o diagnóstico de HVE, tanto na amostra total quanto no subgrupo de obesos.
 - A massa de VE se correlaciona com a idade em mulheres saudáveis.
 - A estimativa da prevalência de HVE depende da escolha do indexador de massa cardíaca e da seleção dos pontos de corte.
- A prevalência de HVE variou consideravelmente em relação à aplicação dos critérios externos e se apresentou mais homogênea com a utilização dos critérios internos.
 - A prevalência de HVE é maior em hipertensos, independente do critério de indexação de massa de VE utilizado.
 - A adoção indiscriminada de critérios externos na estimativa de massa de VE para o diagnóstico de HVE parece ser inadequada.
 - Nas mulheres, a variabilidade da massa de VE está principalmente relacionada com adiposidade visceral abdominal, que é passível de correção por medidas higieno-dietéticas, logo de fundamental importância na prevenção primária das doenças cardiovasculares.
 - A adiposidade visceral está associada a um perfil lipídico de risco para as doenças cardiovasculares, como também para a HVE.

5.2. Discussão dos dados eletrocardiográficos

Apesar de o eletrocardiograma ser recomendado na avaliação de todo indivíduo hipertenso (NHBPEP 1997; NIH 2003 The Seventh Joint of HBP), o seu uso para o diagnóstico de HVE é limitado pela baixa sensibilidade (Devereux e cols., 1977). Como consequência, a baixa prevalência de HVE em estudos de base populacional levou à exclusão do ECG como método para identificação de HVE em algumas equações para avaliação do risco cardiovascular (Anderson e cols., 1991). Somente uma pequena fração de indivíduos com HVE definida pelo ECO pode ser detectada pelo ECG em altos níveis de especificidade (Levy^b e cols., 1990). Entretanto, devido à sua grande disponibilidade e baixo custo, há necessidade de se implementar esta metodologia para melhor identificação de indivíduos com alto risco de doença cardiovascular (Simon e cols., 1995).

Procuramos estudar os critérios de voltagem dos índices de SLR e Cornell por serem os mais utilizados na literatura e também por dispensarem uso da computação para suas análises, tornando-os assim mais realistas e de fácil aplicabilidade em nossas condições de trabalho em clínica. Levy^b e cols. (1990) relataram que com os critérios de Framingham, a sensibilidade do ECG para detecção de HVE foi de 6,9%, com um pequeno incremento para 10% em homens (98% especificidade) e para 22% em mulheres, apesar da perda de especificidade (95%), quando o critério de voltagem sexo específico de Cornell foi aplicado.

A prevalência de critérios de HVE pelo índice clássico de SLR ($\geq 3,5$ mV) no MONICA I foi de 4,6% (Silva, 2002) e no MONICA II foi de 13,7%, com sensibilidades (32% e 10%) e especificidades (75% e 85%) em homens e mulheres, respectivamente. O aumento na prevalência de HVE encontrado na segunda etapa pode ser, em parte, devido à diferença nos métodos utilizados. O registro do ECG na primeira fase do MONICA foi feito em papel com tinta, menos sensível, podendo ter dificultado a captação e impressão correta das voltagens dos complexos QRS, resultando em sub-dimensionamento do índice de SLR. Na segunda etapa da pesquisa, além do registro do ECG ter sido computadorizado, houve maior retorno de indivíduos hipertensos e com sobrepeso/obesidade, o que pode ter favorecido o achado de maior prevalência de HVE nesta fase do MONICA. Quando aplicamos o ponto de corte padrão do critério de Cornell (2,8 e 2,0 mV para homens e mulheres respectivamente), encontramos sensibilidade de 4,3% e 34,6%, e especificidades de

97% e 84,8% em homens e mulheres, respectivamente. Ratificamos assim os relatos da literatura, em que os critérios eletrocardiográficos padrões são pouco sensíveis na triagem de HVE na nossa comunidade. Os estudos que têm relatado valores altos de sensibilidades dos critérios eletrocardiográficos foram feitos em pacientes com doenças cardiovasculares (Reichek e cols., 1981; Devereux, 1984; Casale e cols., 1985) e que eram portadores de valores mais altos de massa de VE. Gasperin e cols. (2002) estudaram uma amostra de 306 indivíduos oriundos do ambulatório de ecocardiografia do hospital da UFP, incluídos 75 pré-púberes e 40 pacientes com valvulopatias. A prevalência de HVE ao ECO nesta amostra foi de 27,7% ($MVE/sc \geq 131/100 \text{ g/m}^2$). Estes autores detectaram pelo critério de Cornell 2,8 mV (H) e 2,0 mV (M), sensibilidades de 54,9% e 38,2% e especificidades de 81,6% e 90,6% para homens e mulheres, respectivamente. Já o critério de SLR (3,5 mV) apresentou sensibilidades de 41,8% e 73,5% e especificidades de 76% e 40,6% para homens e mulheres, respectivamente. Percebe-se que apesar dos indivíduos estudados por Gasperin e cols. (2002) ser de uma amostra de conveniência e com critério de inclusão de massa de VE elevado (ponto de corte para diagnóstico de HVE de 131 e 100 g/m^2 vs 105 e 95,3 g/m^2 no nosso estudo para homens e mulheres, respectivamente), o desempenho geral dos critérios estudados foi pobre, com o critério SLR tendo um desempenho ainda pior do que o critério de Cornell.

A relação entre voltagens no ECG e estimativas de massa de VE é fraca (Casale e cols., 1985; Molloy e cols., 1992). Schillaci e cols. (1994) estudaram 923 indivíduos hipertensos e encontraram coeficientes de correlação de 0,48 e 0,27 para os critérios de Cornell e SLR com a MVE. No nosso estudo a massa de VE indexada pela altura elevada à potência 2,7 da amostra total se correlacionou significativamente com os critérios de Cornell e SLR ($r = 0,35$ e $r = 0,20$ $p < 0,01$), respectivamente (figuras 21 e 22).

Pelo que pesquisamos, nosso estudo é o primeiro no Brasil de base populacional, que avaliou o desempenho global dos critérios de voltagem do ECG para o diagnóstico de HVE por meio da curva ROC, tomando como referência a MVE estimada pelo ECO, cuja definição do melhor modo de indexação utilizado (MVE pela altura elevada à potência 2,7), foi feito pela análise de regressão múltipla (apresentou a melhor relação com variáveis antropométricas e menor variabilidade dos resíduos) e, os pontos de corte utilizados, obtidos no P_{95} da curva de distribuição gerados do estudo de uma amostra de referência saudável ($n = 251$).

A análise da sensibilidade e especificidade de um método depende do ponto de corte escolhido. A análise da área sob a curva ROC permite a avaliação do desempenho de um teste ou mais testes, sob uma ampla margem de possíveis pontos de corte, possibilitando assim a identificação e comparação das diferenças nos desempenhos entre os métodos, independentemente de critérios empiricamente definidos (Hanley e cols., 1982 e 1983). Confirmamos assim a superioridade do critério de Cornell em relação ao SLR (área sob a curva de 0,679 vs 0,591 respectivamente $Z=2,8$ $p<0,05$) (figura 23) no diagnóstico da HVE pelo ECO ($n=641$), corroborando os achados de vários estudos (Levy e cols., 1990; Schillaci e cols., 1994).

Para uma análise mais elucidativa do desempenho dos critérios estudados, as sensibilidades foram comparadas em relação a uma especificidade fixa de 95%, que é a mais usada na literatura (Molloy e cols., 1992; Norman e cols., 1993). Os novos pontos de corte encontrados foram mostrados na tabela IX. O critério de Cornell apresentou sensibilidade similar ao critério de SLR nos homens e superior nas mulheres (28% vs 20%). Entretanto, quando comparamos os critérios de SLR e Cornell na amostra estratificada pelo sexo em especificidades acima de 70%, percebemos que o critério de Cornell apresentou um melhor desempenho nos homens (figuras 24 e 25), como também foi demonstrado por Schillaci e cols. (1994). Utilizando estes novos pontos de corte, detectamos um total de 83 indivíduos com HVE, ou seja, uma prevalência de 12% na nossa amostra (4,6% e 7,4% ou, 32 homens e 51 mulheres, respectivamente). Dos 152 indivíduos (23,7%) diagnosticados como portadores de HVE pelo critério do ECO (MVE indexada pela altura $2.7 \geq 48$ e $46 \text{ g/m}^{2.7}$), 29% também apresentaram HVE pelo novo critério de Cornell, (definido internamente, como sendo de 2,3 e 1,9 mV para homens e mulheres, respectivamente). Constatamos assim uma boa sensibilidade em ótima especificidade deste critério.

Este dado é de fundamental importância, haja vista o relato de Kohsaka e cols. (2005), que encontraram um aumento de 3,5 vezes no risco de AVC isquêmico em indivíduos portadores de HVE ao ECO, mesmo quando ajustados para os fatores de risco para AVC (hipertensão, diabetes, fumo, doença coronariana, ICC e fibrilação atrial) e que também apresentaram evidência de HVE pelo critério eletrocardiográfico de Cornell (2,8 e 2,0 mV para homens e mulheres, respectivamente). Parece que o dado obtido pelo ECG detecta anormalidades elétricas do miocárdio induzidas pelo

processo hipertrófico, que são independentes, e não são detectadas pelo ECO. Além disto, o uso do ECG pode ser útil na detecção de indivíduos que apresentam aumento da massa miocárdica que excede o necessário para sustentar o aumento do trabalho cardíaco, já que o ECO é insensível para adequadamente diferenciar este aumento “patológico” do VE, da adaptação anatômica, que compensa a sobrecarga crônica (De Simone e cols., 2002). Parece que o ECO e ECG medem características miocárdicas diferentes e devem ser consideradas como variáveis clínicas independentes e não paralelas. Portanto, Kohsaka e cols. (2005) concluíram que o risco de AVC isquêmico poderia ser mais bem avaliado, se o ECG fosse obtido e interpretado em conjunto com os dados fornecidos pelo ECO.

Alfakih e cols. (2004) utilizaram a análise das áreas sob a curva ROC e propuseram uma redefinição nos pontos de corte estratificados por sexo para vários critérios do ECG para diagnóstico de HVE, tomando como referência a massa de VE estimada pela RMC em uma amostra composta de 288 indivíduos hipertensos e 60 normotensos. Em uma especificidade fixa de 95%, definiram novos valores para o critério de SL de $\geq 3,8$ e $3,4$ mV (sensibilidades 18,5% e 23,3%) e para o critério de Cornell de $2,5$ e $2,1$ mV (sensibilidades 26,2% e 16,3%) para homens e mulheres, respectivamente.

Os pontos de corte sexo específico para o critério de Cornell ($2,8$ mV para homens e $2,0$ mV para mulheres) foram baseados na evidência de que há diferença significativa na magnitude das voltagens entre sexos (Casale e cols., 1985). Entretanto, a análise da curva ROC na nossa amostra, como também os valores das médias $\pm dp$ das voltagens dos complexos QRS (tabela VIII), indicam que esta diferença parece excessiva. Uma diferença menor entre as voltagens de $2,3$ mV (H) e $1,9$ mV (M) foi associada a uma sensibilidade de 22,5% nos homens e 28% nas mulheres, mantendo ainda uma ótima especificidade (95%) (tabela IX). Este achado foi mais similar ao estudo de Schillaci e cols. (1994) que propuseram valores de $2,4$ mV e $2,0$ mV para homens e mulheres, respectivamente. Estas discrepâncias nos critérios de voltagem podem ser devido a diferenças nas idades dos indivíduos estudados, já que os valores de corte gerados nos estudo de Casale e cols. (1987) e Devereux e cols. (1984), foram extraídos de uma amostra de indivíduos jovens e normotensos. A média das idades da nossa amostra foi de 48 ± 9 anos. Quando correlacionamos os critérios de ECG com idade na amostra total, constatamos que o critério de SLR se correlacionou negativamente em homens ($r = -0,22$ $p < 0,01$) e não

apresentou correlação nas mulheres ($r = -0,016$). O critério de Cornell se correlacionou positivamente nas mulheres ($r = 0,14$ $p < 0,01$) e não apresentou correlação nos homens ($r = -0,10$).

As diferenças relativas ao sexo na magnitude da voltagem do complexo QRS são em parte atribuídas ao menor volume miocárdico nas mulheres como também à maior distância entre a massa cardíaca e os eletrodos precordiais devido ao tecido mamário. O potencial elétrico registrado na superfície corporal pode ser atenuado por diversos fatores extra-cardíacos tais como, constituição física, adiposidade, volume pulmonar, derrame pericárdico e gordura epicárdica. O melhor desempenho do critério de Cornell pode ser explicado pela análise das anormalidades vetocardiográficas induzidas pela HVE. Com o aumento de massa do VE, as forças elétricas tornam-se orientadas horizontalmente (correspondem a onda R em aVL) e posteriormente (onda S em V_3). Além disto, a derivação V_3 está mais perto do ventrículo esquerdo, e possivelmente deve ser menos influenciada pela variação na distância entre o miocárdio e os eletrodos (Noble e cols., 1984)

A alta especificidade deve ser um importante requisito de qualquer critério eletrocardiográfico para avaliação da HVE com o propósito de se limitar o diagnóstico falso negativo. Conseqüentemente, a escolha de valores mais baixos para pontos de corte pode ser sacrificada pela perda de especificidade. Entretanto, apesar da nossa amostra apresentar uma prevalência alta de sobrepeso (57%) com 20% de obesidade (tabela I), os critérios definidos como internos (2,3 mV para homens e 1,9 mV para mulheres) apresentaram uma ótima especificidade (95%), para sensibilidades de 22,5% e 28% para homens e mulheres, respectivamente.

Okin e cols. (2002) investigaram os valores das voltagens e do produto (voltagem X duração QRS) dos critérios do ECG (Sokolow-Lyon, Σ das 12 derivações e Cornell) entre raças. Examinaram indivíduos hipertensos (120 afroamericanos e 751 brancos). Constataram que os critérios de SL e o Σ das 12 derivações sobreestimaram, e o critério do produto Cornell subestimou a presença e a gravidade da HVE nos negros em relação aos brancos. Estes achados foram resultantes das diferenças nas médias das voltagens, sendo o índice de SL ($39,0 \pm 12,3$ vs $31,7 \pm 10,2$, $p < 0,01$) maior nos negros enquanto o índice de Cornell ($22,7 \pm 9,1$ vs $25,1 \pm 7,8$ $p < 0,05$) foi menor em relação aos brancos. Apesar do pequeno número de representantes da raça-etnia negra ($n = 39$) no nosso estudo, pudemos verificar que os negros apresentaram a média dos valores de voltagem do critério de

SLR significativamente mais alta do que os mestiços, que por sua vez apresentaram valores da média mais alta do que os brancos ($p < 0,05$). Houve uma tendência de aumento dos valores da média para o índice de Cornell na raça negra, portanto, sem alcançar significância estatística (figura 26). Pelo fato de estarmos comparando critérios de voltagens intra-raças e termos encontrado valores diametralmente opostos, não nos ocupamos em fazer quaisquer ajustamentos. Não encontramos explicação para estas diferenças dos índices de SLR e Cornell dentro da mesma raça constatadas no nosso estudo e, principalmente, para as diferenças entre os critérios aplicados, já que ambos são critérios de voltagem.

Chapman e cols. (1999) e Okin e cols. para o Estudo LIFE (2002) reportaram que as diferenças na amplitude dos complexos QRS entre raças não puderam ser explicadas tomando como base os maiores valores de MVE nos afroamericanos, já que as diferenças persistiram mesmo após ajustamento para as diferentes massas de VE. Relataram também que as diferenças dos dados do ECG não foram devidas às variações no IMC, já que nos EUA, os negros tendem a ter maior massa gorda, o que resultaria em diminuição da magnitude, e não, incremento das voltagens do ECG. No nosso estudo não encontramos diferenças nas médias das massas de VE estimadas pelo ECO entre as raças-etnias, como também não encontramos diferenças no IMC, talvez devido à pequena amostra representativa da raça negra ($n = 8$ na amostra de referência). Fica claro que há necessidade em se definir pontos de corte para o critério de SLR para o diagnóstico de HVE e que sejam específicos para raça-etnia. Entretanto, o critério de Cornell se adequou melhor para este fim, já que é independente de estratificação étnico-racial. Portanto, este critério pode ser utilizado para o diagnóstico de HVE em populações que apresentem alto grau de miscigenação, como encontrado na nossa amostra.

As médias $\pm dp$ das massas de VE estimadas pelo ECO diferiram significativamente entre indivíduos com critérios de voltagem (Cornell) para HVE em relação aos indivíduos saudáveis (tabela X). Constatamos que em ambos os sexos o critério de Cornell detectou indivíduos com massa de VE $+2 dp$ acima da média do grupo de referência. Observamos os mesmos resultados para os índices de SLR pelo critério interno. Entretanto, quando utilizamos o ponto de corte de Cornell 2,8 mV para homens e 2,0 mV para mulheres, este critério só detectou valores acima de 2,5 dp da média da massa de VE para homens e acima de 3 dp da média para mulheres (dado não demonstrado). O critério clássico de SL ($>3,5$ mV) detectou

massa de VE de +2 dp da média de massa de VE para homens e +3 dp da média de massa de VE para mulheres. Portanto, o ponto de corte internamente definido está em sintonia com a necessidade de critérios de diagnóstico que detectem a HVE nas fases mais precoces. Quando associamos a identificação do padrão “strain” à nossa análise, a sensibilidade se elevou para 40% e especificidade para 95,4%. O padrão “strain” é um sinal importante de HVE mesmo na ausência de aumento de voltagem do complexo QRS (Sokolow e cols., 1949; Devereux e cols., 1982). Estas alterações na repolarização podem ser um marcador de isquemia subendocárdica, tanto pelo aumento desproporcional da massa de VE e espessura de paredes sem que haja aumento proporcional do fluxo coronariano (Devereux e cols., 1986) ou pela redução do suprimento sanguíneo devido à estenose das artérias coronárias. Entretanto o padrão “strain” pode ainda refletir um aumento de massa de VE mesmo na ausência de isquemia miocárdica (Diamond, 1989).

Sugerimos novos pontos de corte específicos por sexo, para o critério de Cornell (2,1 e 1,9 mV) e para o critério de Sokolow-Lyon-Rappaport (4,1 e 3,1 mV, apesar de não estratificado por raça-etnia) para homens e mulheres, respectivamente.

5.3. Discussão dos dados da RM

Valores de referência da anatomia e funções de VE são importantes para a precisa identificação de doenças, estratificação de risco e seleção de terapêutica (Ghali e cols., 1992; Koren e cols., 1991; Levy e cols., 1990; White e cols., 1987). A RM permite uma determinação exata e imparcial da geometria cardíaca, sem as suposições presentes em outros métodos (Sakuma e cols., 1993). A avaliação da morfologia e função de ambos os ventrículos é altamente acurada e reproduzível, principalmente se o ventrículo é anormal (Soulen, 1991; Pattynama, 1995). A RMC é altamente reproduzível e de particular vantagem para pacientes com janela acústica ruim, tais como obesos, pneumopatas e pacientes que sofreram intervenções cirúrgicas no tórax, tais como mastectomizados ou portadores de próteses mamárias (Chuang e cols., 2000).

Os padrões de referência obtidos na RMC devem ser apropriados para a idade (Lorenz e cols., e Marcus e cols., 1999) e sexo (Kitzman e cols., 1988; Gardin e cols., 1995). Salton e cols. (2002), referem-se a duas publicações recentes (Lorenz e cols., e Marcus e cols., 1999) em que os autores registraram valores de referência diferentes dos encontrados por eles e, concluíram ser devido a amostra estar constituída de indivíduos mais jovens (28 e 22 anos em média para os estudos de Lorenz e cols., e Marcus e cols., 1999, respectivamente) e, preconizam o uso destes valores como complementares aos valores encontrados no seu estudo. A acurácia da RMC tem sido validada com imagens obtidas em corações humanos ex-vivo (Katz e cols., 1988; Bottini e cols., 1995) e também em estudos animais in vivo (Florentine e cols., e Keller e cols., 1986; Caputo e cols., e Maddahi e cols., 1987; Shapiro e cols., 1989; McDonald e cols., 1992).

Entretanto, conforme mostrado na tabela XIV, encontramos uma grande discrepância nas médias de massa de VE obtidas pela RMC no nosso estudo, quando comparadas com os valores relatados na literatura. As medidas do nosso estudo chegaram a ser inferiores em 65% para os homens e menores em 60 a 90% para as mulheres. Valores da média de massa de VE no sexo masculino (n= 30), obtidos através de RMC em outro estudo brasileiro (Ghorayeb e cols., 2005), foram superiores em 15% aos encontrados na nossa amostra, mas ainda inferiores aos valores das médias de massa de VE da literatura internacional, em até 40%. Quando comparamos a massa cardíaca estimada pela RMC com a massa de VE obtida pelo

ecocardiograma, percebemos que, apesar de uma boa correlação ($r= 0,68$ $p < 0,05$), houve uma grande discrepância nas medidas entre os dois métodos, que se tornou maior à medida que os valores da massa cardíaca aumentavam (figura 28), como também foi relatado por Missouriis e cols. (1996) e Stewart e cols. (1999).

Levy e cols. (1987) e Schub e cols. (1994), também encontraram em adultos normotensos de ambos os sexos, valores de massa de VE registrados pelo ECO, superiores aos valores obtidos pela RMC. As massas de VE indexadas pela altura, estimadas pelo ECO no P_{95} foi de 143g/m para homens e 123 g/m para mulheres. Estes valores estavam bem acima dos valores obtidos pela RMC no estudo de Salton e cols. (2002) também no P_{95} , de 114g/m para homens e 81,9 g/m para mulheres.

Constatamos também no nosso estudo discrepâncias marcantes entre os dois métodos em relação às medidas do septo, parede posterior e do diâmetro diastólico final de VE (figuras 29 a 31). Entretanto, as medidas registradas por Lauer e cols. (1995), que analisaram 914 indivíduos saudáveis pelo ECO, foram similares às medidas obtidas pela RMC no estudo de Salton e cols. (2002).

Para definirmos o impasse entre os valores de MVE obtidos pelo ECO e as medidas da MVE estimadas pela RM, ou seja, se o ECO sobreestimava ou se a RM subestimava a massa miocárdica, precisávamos ter uma medida real da massa ventricular na nossa população. Para isto, examinamos os corações obtidos em autópsias de indivíduos saudáveis, vítimas de morte acidental. Ficou constatado que os valores de massa de VE medida por este método (autopsia), estavam muito superiores aos valores estimados pela RMC, e mais semelhantes às medidas obtidas pelo ECO (tabela XVI). A explicação para esta discordância é uma possível subestimação sistemática da massa de VE pela RMC (algoritmos que diferem entre fabricantes, ou pela não inclusão de todo o miocárdio, ou por uma dificuldade técnica de se medir alguma área que não seja ampla o suficiente), e também como já mencionado no caso do ECO, uma falsa suposição geométrica da estrutura do coração, principalmente do ventrículo remodelado, e conseqüente erro no desenvolvimento da fórmula utilizada pelo modo M para calcular a massa de VE.

5.4. Discussão dos dados de necropsia

Tafuri e Chapadeiro (1966) relataram o peso cardíaco de adultos normais há mais de 40 anos usando para isso uma amostra de 230 indivíduos aparentemente saudáveis com idade de 20 a 70 anos e submetidos à autópsia. Os valores médios do peso cardíaco total foram de 329,9 g para homens e 258,9 g para mulheres. Não houve diferença significativa entre as médias dos valores para as diferentes raças/cor. Registraram diferenças de peso de massa cardíaca entre sexos somente para corações de indivíduos na faixa etária abaixo de 40 anos. Concluíram que o peso cardíaco total dos homens brasileiros era maior do que o relatado na literatura, enquanto o peso dos corações das mulheres era semelhante. A literatura usada para comparação dos dados destes autores (Tafuri e Chapadeiro 1966) foi publicada entre 1879 e 1960.

A técnica usada por estes e vários patologistas para avaliar hipertrofia cardíaca por meio do peso total do coração apresenta restrições em relação ao uso atual na ecocardiografia ou RMC, já que não reflete com exatidão a massa dos ventrículos. Existe uma ampla variação do peso dos ventrículos para um determinado peso cardíaco total. Por outro lado, um determinado peso ventricular pode estar associado a uma ampla variação da massa cardíaca total. Na avaliação do peso total do coração estão inseridos outros componentes, sendo não desprezível o peso dos átrios e da gordura epicárdica.

Corradi e cols. (2004) relataram as relações de gordura epicárdica com a massa ventricular. Analisando 117 corações, conseguiram identificar uma sub-amostra de 13 homens e 22 mulheres normais que apresentaram massa média de gordura epicárdica de 54 g, correspondendo, em média, a 14,7% da massa cardíaca ou 20,7% da massa dos ventrículos. Na totalidade dos cadáveres examinados em nosso estudo, o máximo de massa de gordura epicárdica constatada foi de 75 gramas, em um coração que foi posteriormente excluído por se tratar de indivíduo hipertenso. Em 8 corações de mulheres normais em que pesamos a gordura epicárdica separadamente, o valor máximo encontrado foi de 25 g.

Outro dado fundamental a ser considerado é que as diferenças nos valores das massas cardíacas relatadas na literatura possivelmente refletem diferenças na seleção dos indivíduos normais, já que o condicionamento físico, a composição corporal e hipertensão arterial não identificadas podem influenciar a massa cardíaca

total, como também diferenças nas técnicas utilizadas, resultando em publicações de valores de normalidade discrepantes.

O material de referência no qual a normalidade é baseada deve ser definido para que se estabeleçam comparações consistentes. A amostra de referência deve ser específica para cada população e atualizada, já que os valores da normalidade de peso de órgãos modificam-se com o tempo, sob a influência de fatores genéticos e ambientais, tais como os hábitos higieno-dietéticos (Grandmaison e cols., 2001). Corrobora esta afirmação o estudo de Dadgar e cols. (1979) que, após o exame de 140 corpos sem anormalidade cardíaca (116 homens e 24 mulheres), relataram que o peso total médio dos corações de indianos (236,1g para homens e 206,6g para mulheres) era menor dos que o relatado na literatura para outros grupos raciais (massa cardíaca para homens entre 290 e 384 g). No estudo destes autores, a massa ventricular representava 50 a 80% da massa cardíaca, não era influenciada pela idade ou altura, mas sim pela composição corporal e sexo.

Objetivando atualizar os dados de literatura nesta área, Grandmaison e cols. (2001) publicaram uma tabela de pesos de órgãos de uma população de 684 indivíduos caucasóides com idade média de 45 anos, segundo dados coletados em necropsias feitas entre 1987 e 1991. Infelizmente estes autores não relataram os pesos individualizados dos ventrículos, somente a média e o desvio padrão da massa cardíaca total ($365 \pm 71g$ e $312 \pm 78g$ para homens e mulheres, respectivamente). Portanto, o nosso estudo vem preencher essa lacuna em relação a dados da população brasileira, já que temos medidas de massa de ventrículos em indivíduos saudáveis e estratificados por sexo. Com metodologia parecida à nossa, estão os estudos mais recentes de Corradi e cols. (2004) e Hangartner e cols. (1985) (tabela XV). Os primeiros analisaram dados de um grupo de cadáveres italianos aparentemente saudáveis, sendo 13 do sexo masculino e 22 do sexo feminino, com média de idade de 61 anos. A massa cardíaca total (ambos os sexos) foi de $365 \pm 49g$, a massa de VE $153 \pm 33g$ e a massa de VD de $52 \pm 15g$. Apesar da diferença de idade, a média das massas ventriculares para ambos os sexos desta pesquisa são semelhantes às do nosso estudo. Hangartner e cols. (1985) determinaram o peso de corações fixados em uma amostra de 32 homens e 24 mulheres saudáveis e residentes em Londres, com média de idade de 55 e 65 anos, peso 67 e 51 Kg e altura 170 e 162 cm, respectivamente. A massa cardíaca total foi de 375 e 311g, a massa de VE de 164 e 122g e a massa de VD de 56 e 40g para homens e mulheres,

respectivamente. A MVE dos homens deste estudo é significativamente menor do que a encontrada no nosso grupo. Esta diferença de cerca de 10% entre as MVE dos dois estudos pode ser explicada pela técnica utilizada para separação do VD, já que no trabalho de Hangartner e cols. (1985), como também no de Fulton e cols. (1952), as trabéculas do lado direito do septo foram removidas na sua base, enquanto nós permitimos que as que estavam incrustadas no septo, ali permanecessem. Adotamos esse procedimento já que nos exames ecocardiográficos esta região permanece como pertencente ao septo interventricular, sendo referida como “ecos do endocárdio”. Segundo Geiser e cols. (1974), a metodologia neste tipo de estudo deve ser bem especificada, pois a fração de músculo inserida nas trabéculas pode representar de 9 a 19% da massa ventricular esquerda.

A tabela XIV mostrou os valores de espessura do septo e da parede posterior do VE. As medidas da espessura das paredes cardíacas podem variar de acordo com a área em que foram obtidas, devido as trabeculações do endocárdio (Reiner e cols., 1959) . Estas medidas refletem o estado do tônus do miocárdio, que se apresenta no seu estado de contração, resultante do “*rigor mortis*”. Portanto, por ser uma medida linear que reflete o estado de contração e por ter baixa reprodutibilidade, é ineficiente para ser utilizada na estimativa de massa de uma estrutura tridimensional como é o VE. Logo os dados em necropsia não são comparáveis aos obtidos *in vivo*.

A comparação de nosso estudo, que utiliza corações frescos com estudos que utilizam corações fixados está respaldada pelo estudo de Geiser e cols. (1974). Estes autores estudaram 51 corações de vários tamanhos e concluíram que o peso específico do músculo cardíaco é independente do estado de contração/relaxamento do miocárdio e que provavelmente, se modifica muito pouco pelo processo de fixação. Portanto, assumiram que as alterações agônicas ou *post mortem* das fibras musculares cardíacas, como também o grau do *rigor mortis* e a fixação com formalina, não tiveram nenhum efeito importante sobre o cálculo da massa ventricular. Hangartner e cols. (1985), reportaram também não encontrar diferenças importantes no peso cardíaco total em corações fixados com formalina por até três meses.

O valor da relação massa de VE/massa de VD tem sido recomendado por alguns autores, entre eles Bove e cols. (1966), como importante para o

reconhecimento de hipertrofias isoladas de ventrículos, principalmente quando a medida da massa ventricular estiver dentro dos limites de normalidade. Na nossa série esta relação variou de 2,5 a 4,3 nos homens (com média de 3,3) e 2,7 a 4,2 nas mulheres (com média também de 3,3). Na série de Bove e cols. (1966), esta relação foi de 2,1 a 3,6 em ambos os sexos. Vale ressaltar que estes autores usaram metodologia diferente da nossa, já que separaram os componentes ventriculares em parede livre de VD, septo e parede livre de VE. Não comentaram sobre a técnica de excisão das trabéculas do lado direito do septo interventricular, o que pode ser uma margem importante de discrepâncias na massa final, como mencionado acima.

Fulton e cols. (1952), estudaram 202 corações e em 43 classificados como normais relataram que a massa total ventricular foi de, no máximo, 250g, sendo os limites superiores da normalidade da massa de VE (incluindo o septo interventricular) de 190g, da massa de VD de 65g e a relação massa de VE/massa de VD variou de 2,3 a 3,3. Concluíram que “em corações com HVE a massa ventricular total está sempre acima do limite máximo, ou seja, 250g”.

Vários autores já analisaram as correlações de dados antropométricos e composição corporal com o tamanho e estrutura do coração. Dentre eles, afirma Zeek e cols. (1942), “a altura é um componente da composição corporal muito mais estável do que o peso e é muito menos influenciado pelos processos patológicos”. Hangartner e cols. (1985), mostraram uma correlação significativamente positiva de massa de VE, massa de VD e massa cardíaca total com peso e composição corporal. Entretanto, só mostraram correlação positiva de massa de VE com altura para mulheres. Por outro lado Zeek e cols. (1942), relataram que altura e estado nutricional do indivíduo têm efeito na massa cardíaca. Relataram um coeficiente de correlação (r) de 0,33 para um grupo de 357 homens e de 0,29 para um grupo de 224 mulheres, e concluíram haver correlação significativa entre essas variáveis, porém imperfeita. Não encontraram nenhuma correlação com raça ou idade na massa cardíaca.

Sumarizando, os dados de literatura são consistentes e corroboram os nossos, em dois pontos principais: 1) As variáveis sexo e altura são fatores determinantes da massa dos ventrículos; 2) O diagnóstico quali-quantitativo de hipertrofia ventricular só poderá ser feito se houver valores de referência da

normalidade da massa ventricular obtidos por técnica adequada, estratificada pelo sexo e corrigida para a altura.

Tendo em vista que os pesos dos ventrículos de indivíduos normais seguem uma distribuição normal, pode-se sugerir o valor correspondente ao P_{95} como limite superior da normalidade para esse parâmetro. Segundo os nossos achados esses valores foram de 218 g e 148 g para o VE e 65 e 50 g para o VD de homens e mulheres, respectivamente. Ajustando-se o peso pela estatura, correção essa que encontra aceitação crescente na avaliação ecocardiográfica, os valores do P_{95} foram de 128 g/m e 88 g/m para o VE e 37 g/m e 34 g/m para o VD de homens e mulheres, respectivamente.

6- CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Apesar do conhecimento de que o risco cardiovascular associado ao aumento da massa miocárdica é contínuo, e que, a definição e aplicação de quaisquer pontos de corte são arbitrárias, do ponto de vista da praticidade clínica há necessidade de se definir um critério. Sendo assim, recomendamos que sejam utilizados critérios definidos internamente sempre que possível, como também recomendamos que estes sejam examinados prospectivamente para validação do melhor critério para predição do risco cardiovascular.

a) Na nossa população, com altas prevalências de hipertensão e sobrepeso, associada à obesidade em ascensão, a indexação de massa de VE pela altura na potência de 2,7 ($\text{g}/\text{m}^{2,7}$) foi a que apresentou o melhor desempenho para o diagnóstico de HVE pelo ECO. O ponto de corte definido por imagens geradas pelo modo M guiado pelo bidimensional, com uso da segunda harmônica, foi de ≥ 48 e $\geq 46 \text{ g}/\text{m}^{2,7}$ para homens e mulheres, respectivamente.

b) A adiposidade visceral foi o mais forte preditor de HVE nas mulheres, e está associada ao perfil lipídico de risco para as doenças cardiovasculares e HVE em ambos os sexos. Portanto, uma ferramenta de fácil aplicabilidade como instrumento de saúde pública.

c) O critério de Cornell apresentou superioridade em relação ao critério de SLR, no desempenho para diagnóstico de HVE pelo ECO em ambos os sexos. Os novos pontos de corte específicos por sexo são de 2,3 e 1,9 mV para o critério de Cornell, e de 4,1 e 3,1 mV para o critério de Sokolow-Lyon-Rappaport, para homens e mulheres, respectivamente. O critério de SLR deveria ser específico por sexo.

d) A RMC subestimou a massa de VE quando comparada às medidas obtidas pelo ECO como também com as medidas quantificadas na necropsia.

e) Os valores das massas de VE obtidos por autopsia nos homens saudáveis da nossa comunidade são superiores às medidas relatadas na literatura. Os valores das MVE das mulheres são semelhantes.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS

Abi-Samra F, Fouad FM, Tarazi RC, Bravo EL (1982). Determinants of left ventricular hypertrophy and function in hypertension. *Am J Cardiol* 49: 951.

Alfakih K, Kevin Walters, Tim Jones, John Ridgway, Alistair S. Hall, Mohan Sivananthan (2004). New Gender-Specific Partition Values for ECG Criteria of Left Ventricular Hypertrophy. Recalibration Against Cardiac MRI. *Hypertension* 44:175-179.

Alpert MA, Lambert CR, Panayiotou H, Terry BE, Cohen MV, Massey CV, Hashimi MW, Mukerji V (1995). Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function, and diastolic filling, and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 76:1194–1197.

Alpert MA (2001). Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 321:225–236.

Anderson KM, Kannel WB (1991). An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 83:356-362.

Antman EM, Green LH, Grossman W (1979). Physiologic determinants of the electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 60:386-396

Arnsdorf MF (1978). Electrophysiology of the heart. Electrocardiography: Fundamental Theory. Part 1. *American Physiological Society* p 1108.

ATP, 3^o (2001). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486 –2497.

Bachenberg TC, Shub C, Hauck AJ, Edwards WD (1991). Can anatomical left ventricular mass be estimated reliably by M-mode echocardiography? A clinicopathological study of ninetythree patients. *Echocardiography* 8:9-15.

Baker KM, Aceto JF (1990). Angiotensin II stimulation of protein synthesis and cell growth in chick heart cells. *Am J Physiol* 259:H610-618.

Barth W, Deten A, Bauer M (2000). Differential remodeling of the left and right heart after norepinephrine treatment in rats: Studies on cytokines and collagen. *J Mol Cell Cardiol* 32:273-284.

Bella JN, Devereux RB, Roman MJ, O'Grady M, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV (1998). Relations of left ventricular mass to fat-free and adipose body mass: The Strong Heart Study. *Circulation* 98:2538 –2544.

Bellenger^a NG, Davies LC, Francis JM, Coats ACS, Pennell DJ (2000). Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2:271–278.

Bellenger^b N, Gatehouse P, Rajappan K, Keegan J, Firmin D, Pennell D (2000). Left ventricular quantification in heart failure by cardiovascular MR using prospective respiratory navigator gating: comparison with breath-hold acquisition. *J Magn Reson Imaging* 11:411–417.

Bellenger^c NG, Burgess MI, Ray SG (2000). Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 21:1387–96.

Bikkina M, Levy D, Evans JC, Larson MG, Benjamin EJ, Wolf PA, Castelli WP (1994). Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. *J Am Med Assoc* 272:33–36

Bjorntorp P (1988). The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl*;723:121–134.

Bottini P, Carr A, Prisant L, Flickinger F, Allison J, Gottdiener J (1995). Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. *Am J Hypertens* 8: 221–228.

Bove K, Scott R (1966). Observations on the assessment of cardiac hypertrophy utilizing a chamber partition technique. *Circulation* 33: 558-567

Brazilian Guidelines (IV) in Arterial Hypertension, Work Groups (2004). IV Brazilian guidelines in arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol* 82 Suppl 4:7-22

Briest W, Holzl A, Ragler B (2001). Cardiac remodeling after long term norepinephrine treatment in rats. *Cardiovasc Res* 52:256- 273.

Brilla CG, Matsubara L, Weber KT (1996). Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis. *Hypertension* 28:269- 275.

Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT (1993). Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 71:12A-16A.

Brody DA (1956).The theoretical analysis of intracavitary blood mass influence on the heart-lead relationship. *Circ Res* 4: 731-8.

Brush E, Canon III RO, Schenke JC (1988). Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without LVH. *New Engl J Med* 319:1302- 1307.

Cain P, Ahl R, Hedstrom E, Ugander M, Arheden H (2005). Physiological determinants of the variation in left ventricular mass from early adolescence to late adulthood in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging* 25, pp332–339

Caputo G, Tscholakoff D, Sechtem U, Higgins C (1987). Measurement of canine left ventricular mass by using MR imaging. *Am J Roentgenol* 148: 33–38.

Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P (1987). Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation* 75:565-72.

Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG, Laragh JH (1986). Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 105(2):173-8.

Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, Eisenberg RR, Miller DH, Chaudhary BS, Phillips MC (1985). Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol* 6:572–580.

Castelli WP (1984). Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 76:4-12.

Chapman JN, Poulter NR (1999). Ethnic differences in the identification of left ventricular hypertrophy in the hypertensive patient. *Am J Hypertens* 12:437-442

Cherry Dk, Woodwell D (2002). National Ambulatory Medical Care Survey: 2000 Summary. *Adv Data* p 328.

Chevalier B, Heudes D, C. Heymes, A. Bassett, T. Dakhli, Y. Bansart, S. Jouquey, Swynghedauw B, Carré F (1995). Trandolapril decreases prevalence of ventricular ectopic activity in middle-aged SHR. *Circulation* 92: 1947-1953.

Chuang ML, Hibberd MG, Salton CJ (2000). Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: assessment by two- and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 35:477–84.

Cifkova R, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Heagerty AM, Kiowski W, Kjeldsen S, ESH/ESC Hypertension Guidelines Committee (2003). Practice guidelines for primary care physicians. *J Hypertens* 21:1779–1786.

Coca A, Gabriel R, de la FM, Lopez-Sendon JL, Fernandez R, Sagastagoitia JD, Garcia JJ, Barajas R (1999). The impact of different echocardiographic diagnostic criteria on the prevalence of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: the VITAE study. *J Hypertens* 17:1471-1480.

Cohen G, Pietrolungo J, Thomas J (1996). A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 27:1753–1760.

Cohn, J (1995). Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 91: 2504-2507.

Cohn, J (1995). Critical review of heart failure: the role of left ventricular remodeling in the therapeutic response. *Clin Cardiol* 18, Suppl. IV: IV4-12.

Colan S (1997). Mechanics of left ventricular systolic and diastolic function in physiologic hypertrophy of the athlete's heart. *Cardiol Clin* 15:355–372.

Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G (2001). Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol* 54: 137–154.

Contaldo F, Pasanisi F, Finelli C, de Simone G (2002). Obesity, heart failure and sudden death. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 12:190 –197.

Corradi D, Maestri R, Bordi C (2004). The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovas Pathol* 13: 313-316

Cuspidi C, Macca G, Sampieri L (2001). Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens* 19:1539- 1545.

Cuspidi C, Meani S, Salerno M (2004). Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 22:273-280.

Dadgar SK, Tyagi SP, Singh RP, Hameed S (1979). Factors influencing the normal heart weight – a study of 140 hearts. *Jpn Circ J* 43:77-82.

Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H (2002). Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet* 359:995–1003

Dannenber AL, Levy D, Garrison RJ (1989). Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 64: 1066–8.

Datasus (<http://w3.datasus.gov.br/datasus>)

Dawson, Trapp (1994). Basic & Clinical Biostatistics. Second edition. Appleton & Lange p 148

De Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, Alderman MH (1992). Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 20:1251–1260.

De Simone G, Devereux RB, Roman MJ (1994). Relation of obesity and gender, to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 23:600–606.

De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Meyer R (1995). Gender differences in left ventricular growth. *Hypertension* 26:979 –983

De Simone G, Palmieri V, Koren MJ, Mensah GA, Roman MJ, Devereux RB (2001). Prognostic implications of the compensatory nature of left ventricular mass in arterial hypertension. *J Hypertens* 19:119-125.

De Simone G, Pasanisi F, Contaldo F (2001). Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 38:13-18.

De Simone G, Verdecchia P, Pede S, Gorini M, Maggioni AP (2002). Prognosis of inappropriate left ventricular mass in hypertension: the MAVI Study. *Hypertension* 40:470-476.

De Simone G, Kizer JR, Chinali M, Roman MJ, Bella JN, Howard BV, Best L, Lee ET, Devereux RB (2005). Normalization for body size and population attributable risk of left ventricular hypertrophy: The Strong Heart Study. *Am J Hypertens* 18:191–196

Dellsperger KC, Estham CL, Harrison DG (1982). Increased size of myocardial infarction in dogs with chronic hypertension and LVH. *Circ Res* 50:55-58

Deschepper CF, Boutin-Ganache I, Zahabi A, Jiang Z (2002). In search of cardiovascular candidate genes: interactions between phenotypes and genotypes. *Hypertension* 39:332–336.

Després JP, Lemieux I, Prud'homme D (2001). Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 322:716–20.

Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C (1990). Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 10:497-511.

Despres JP (1992). Abdominal obesity and the risk of coronary artery disease. *Can J Cardiol* 8:561–562.

Devereux RB, Reichek N. (1977). Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 55: 613–8

Devereux RB, Reichek N (1982). Repolarization abnormalities of left ventricular hypertrophy. Clinical, echocardiographic and hemodynamic correlates. *J Electrocardiol* 15:47-54.

Devereux RB, Phillips MC, Casale PN (1983). Geometric determinants of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Circulation* 67:907-912

Devereux^a RB, Pickering TG, Harshfield GA (1983). Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: Importance of blood pressure response to regulatory recurring stress. *Circulation* 68:470-476.

Devereux RB, Casale PN, Eisenberg RR (1984). Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy using echocardiographic determination of left ventricular mass as the reference standard. comparison of standard criteria, computer diagnosis and physician interpretation. *J Am Coll Cardiol* 3:82-7

Devereux R, Alonso D, Lutas E, Gottlieb G, Campo E, Sachs I, Reichek N (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 57:450-458.

Devereux RB, Casale PN, Wallerson DC (1987). Cost-effectiveness of echocardiography and electrocardiography for detection of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Hypertension* 9(2):1169-76.

Devereux RB, Agabiti-Rosei E, Dahlof B, Gosse P, Hahn RT, Okin PM, Roman MJ (1996). Regression of left ventricular hypertrophy as a surrogate end-point for morbid events in hypertension treatment trials. *J Hypertens* 14 Suppl:S95-S101.

Devereux RB, Dahlof B, Levy D, Pfeffer MA (1996). Comparison of enalapril versus nifedipine to decrease left ventricular hypertrophy in systemic hypertension (the PRESERVE trial). *Am J Cardiol* 78:61-65

Devereux RB, Reicheck N (1997). Echocardiographic determination of left ventricular mass in man:anatomic validation of the method. *Circulation* 55:613-618

Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E (2004). Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 110:1456-1462

Devereux RB, Wachtell K, Gerds E (2004). Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 292:2350-2356.

Diamond GA (1989). Limited assurances. *Am J Cardiol* 63:99-100.

Di Cesare, E (2001) MRI of the cardiomyopathies. *Eur J Radiol* 38, 179-184.

Diez J, Querejeta R, Lopez B (2002). Losartan dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 105: 2512- 2517.

Doba N, Tomiyama H, Kushiro T (1993). Electrocardiographic changes in two difference evolutionary patterns of left ventricular hypertrophy extending more than 3 years in unmedicated patients. *Hypertens Res* 16:65

Domingos H, Luzio J, Leles G, Sauer, Ovando L (1998). Correlação Eletro-Ecográfica no Diagnóstico da Hipertrofia Ventricular Esquerda. *Arq Bras Cardiol* 71 (nº 1), 31-35.

Drazner MH, Dries DL, Peshock RM (2005). Left ventricular hypertrophy is more prevalent in blacks than whites in the general population: The Dallas Heart Study. *Hypertension* 46:124-129.

Dubois D, Dubois EF (1916). A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 17:863-871.

Dudl RJ, Ensinnck JW, Palmer HE, Williams RH (1973). Effect of age on growth hormone secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 37:11–16.

Dzau VJ (1993). The role of mechanical and humoral factors in growth regulation of vascular smooth muscle and cardiac myocytes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2:27–32.

Eckel RH (1997). Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 96:3248–3250.

Eichhorn P, Grimm J, Koch R (1982). Left ventricular relaxation in patients with left ventricular hypertrophy secondary to aortic valve disease. *Circulation* 65:1395–1404.

Einthoven W (1906). Telecardiogramme. *Arch Int Physiol* 4: 132-63.

Falkner (1968). Physiology of swimming and diving. In: Falls H (Editors). *Exercise physiology*. Baltimore Academic Press.

Farb A, Devereux RB, Kligfield P (1990). Day-to-day variability of voltage measurements used in electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 15: 618-23.

Feldman T, Borow KM, Neumann A, Lang RM, Childers RW (1985). Relation of electrocardiographic R-wave amplitude to changes in left ventricular chamber size and position in normal subjects. *Am J Cardiol* 55: 1168-74.

Feigenbaum H (1993). Echocardiography 5th Edition ed. Philadelphia: Lea & Febiger

Ferrara L, Olga Vaccaro, Ondina Cardoni, Martino Laurenzi, Mario Mancini, Alberto Zanchetti (2005). Indexation Criteria of Ventricular Mass and Predictive Role of Blood Pressure and Body Composition. *AJH* 18:1282–1287

FBDGE; Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2001). Dados de população referentes ao Estado do Espírito Santo e da cidade de Vitória.

Finkelstein JW, Roffwarg HP, Boyar RM, Kream J, Hellman L (1972). Age related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 35: 665–670.

Florentine M, Grosskreutz C, Chang W, Hartnett J, Dunn V, Ehrhardt J, Fleagle S, Collins S, Marcus M, Skorton D (1986). Measurement of left ventricular mass in vivo using gated nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 8:107–112.

Francis JM, Pennell DJ (2000). The treatment of claustrophobia during cardiovascular magnetic resonance: use and effectiveness of mild sedation. *J Cardiovasc Magn Reson* 2:139–141.

Friedrich Sp, Lorell Bh, Rousseau M (1994). Intracardiac angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis. *Circulation* 90:2761–2771.

Friedrich M.G (2000). Magnetic resonance imaging in cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson* 2, 67-82.

Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson (1972). Estimation of the concentration of low-density cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* 18:449-502.

Fuenmayor AJ, Vasquez CJ, Fuenmayor AM, Winterdaal DM, Rodriguez D (1993). Hemodialysis changes the QRS amplitude in the electrocardiogram. *Int J Cardiol* 41: 141-5.

Fulton R, Jones M (1952). Ventricular weight in cardiac hypertrophy. *Br Heart J* 14:413-420

Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, De Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH (1992). Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 19:1550-1558

Gardin JM, Arnold A, Gottdiener JS, Wong ND, Fried LP, Klopfenstein HS, O'Leary DH, Tracy R, Kronmal R (1997). Left ventricular mass in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Hypertension* 29:1095-1103.

Gardin JM, Siscovick D, Anton-Culver H (1995). Sex, age and disease affect echocardiographic left ventricular mass and systolic function in the free-living elderly. The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 91:1739-48.

Gasperin C, Germiniani H, Facin C, Souza A, Cunha C (2002). Analysis of electrocardiographic criteria for determining left ventricular hypertrophy. *Arq Bras Cardiol* 78 (nº 1), 72-83.

Geiser E, Bove E (1974). Calculation of left ventricular mass and relative wall thickness. *Arch Pathol* 97:13-21

Gerdes A, Capasso M (1995). Structural remodeling and mechanical dysfunction of cardiac myocytes in heart failure. *J Mol Cell Biol* 27: 849-856.

Germain P, Roul G, Kastler B, Mossard J, Bareiss P, Sacrez (1992). A. Inter-study variability in left ventricular mass measurement: comparison between M-mode echocardiography and MRI. *Eur Heart J* 13: 1011-1019.

Ghali JK, Liao Y, Simmons B (1992). The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med* 117:831-6.

Ghorayeb N, Batlouni M, Pinto I, Dioguardi G (2005). Hipertrofia ventricular esquerda do atleta. Resposta adaptativa fisiológica do coração. *Arq Bras Cardiol* 85 (3):191-197.

Gosse P, Roudaut R, Dallochio M (1990). Is echocardiography an adequate method to evaluate left ventricular hypertrophy regression? *Eur Heart J* 11:107–112.

Gottdiener J, Livengood S, Meyer P, Chase G (1995). Should echocardiography be performed to assess effects of antihypertensive therapy? test-retest reliability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function. *J Am Coll Cardiol* 25:424–430.

Gradman A and Fadi Alfayoumi (2006). From Left Ventricular Hypertrophy to Congestive Heart Failure: Management of Hypertensive Heart Disease. *Progr Cardiovasc Dis* 48,(5):326-341

Grandmaison GL, Clairand I, Durigon M (2001). Organ weight en 684 adult autopsies: new tables for a Caucasoid population. *Forensic Sci Int* 119: 149-154

Grothues F, Klein H, Collins P, Pennel D (2002). Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 90:29-34.

Gubner R, Ungerleider HE (1943). Electrocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy. *Arch Intern Med* 72: 196-209.

Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D (1998). Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 32:1454-1459.

Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST (2000). Attenuated coronary flow reserve in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 35:1645-1660.

Hangartner JR, Marley NJ, Whitehead A, Thomas AC, Davies MJ (1985). The assessment of cardiac hypertrophy at autopsy. *Histopathology* 9:1295-1306.

Hanley JA, McNeil BJ (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143: 29–36

Hanley JA, McNeil BJ (1983). A method of comparing the areas under receiver operating characteristic (ROC) curves derived from the same cases. *Radiology* 148: 839-843

Hayward CS, Webb CM, Collins P (2001). Effect of sex hormones on cardiac mass. *Lancet* 357: 1354–1356.

Heart Disease and Stroke Statistics Update (2005). American Heart Association <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=1928>.

Heart Disease and Stroke Statistic Update (2006). Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 113:e85-e151.

Hense HW, Gneiting B, Muscholl M (1998). The associations of body size and body composition with left ventricular mass: impacts for indexation in adults. *J Am Coll Cardiol* 32:451– 457

Hees PS, Fleg JL, Lakatta EG, Shapiro EP (2002). Left ventricular remodeling with age in normal men versus women: novel insights using threedimensional magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 90:1231–1236.

Hess Om, Villari B, Krayenbuehl H (1993). Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation* 87(suppl 5):73–76.

Hill DJ, Milner RD (1985). Insulin as a growth factor. *Pediatr Res* 19:879-886

Homang A, Yoshida N, Jennische E (1996). The effects of hyperinsulinemia on myocardial mass, blood pressure regulation and central hemodynamics in rats. *Eur J Clin Invest* 26:973-978

Hudsmith, L, Neubauer S (2005). Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 7:775-782

Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group (1979). Five year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program: reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 242: 2562-71.

Ilercil A, Michael J. O'Grady, Mary J. Roman, Mary Paranicas, Elisa T. Lee, Thomas K. Welty, Richard R. Fabsitz, Barbara V. Howard, Devereux R (2001). Reference Values for Echocardiographic Measurements in Urban and Rural Populations of Differing Ethnicity: The Strong Heart Study. *J Am Soc Echocardiogr* 14:601-11

Ito H, Hiroe M, Hirata Y (1993). Insulin growth factor 1 induces hypertrophy and enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation* 87:1715-1721

Jálil J, Doering Cw, Janicki J, Pick R, Shroff S, Weber K (1989). Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle. *Circ Res* 64:1041-50.

Jones RS (1953). The weight of the heart and its chambers in hypertensive cardiovascular disease with and without failure. *Circulation* 7: 357–69.

Kannel WB (1991). Left ventricular hypertrophy as a risk factor: The Framingham experience. *J Hypertens* (Suppl 2): S3–S9.

Kannel WB, Gordon T, Offit D (1969). Left ventricular hypertrophy by ECG. Prevalence, incidence and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 71: 89-105

Kannel WB (1996). Blood pressure as a cardiovascular risk factor. Prevention and treatment. *JAMA* 275: 1571–6.

Karlsson C, Lindell K, Ottosson M (1998). Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3925–9.

Karason K, Peltonen M (2003). Impact of blood pressure and insulin on the relationship between body fat and left ventricular structure. *Eur heart J* 24:1500-1505

Kasper EK, Hruban RH, Baughman KL (1992). Cardiomyopathy of obesity: a clinicopathologic evaluation of 43 obese patients with heart failure. *Am J Cardiol* 70:921–924.

Katz J, Milliken M, Stray-Gundersen J, Buja L, Parkey R, Mitchell J, Peshock R (1988). Estimation of human myocardial mass with MR imaging. *Radiology* 169:495–498.

Keller A, Peshock R, Malloy C, Buja L, Nunnally R, Parkey R, Willerson J (1986). In vivo measurement of myocardial mass using nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 8:113–117.

Khan AS, Sane DC, Wannenburg T, Sonntag WE (2002). Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 54: 25–35.

Kilner PJ, Yang GZ, Wilkes AJ (2000). Asymmetric redirection of flow through the heart. *Nature* 404:759–61.

Kitzman DW, Scholz DG, Hagen PT (1988). Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part II (Maturity): A quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old. *Mayo Clin Proc* 63:137–46.

Knutsen K, Stugaard M, Michelsen S. (1989). M-mode echocardiographic findings in apparently healthy, non-athletic Norwegians aged 20-70 years. Influence of age, sex, and body surface area. *J Intern Med* 225: 111-15.

Kohsaka S, Sacco R, Homma S, Di Tullio M (2005). Additional impact of electrocardiographic over echocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy for predicting the risk of ischemic stroke. *AHJ* Volume 149, Issue 1, 181-186

Koren MJ, Devereux RB, Casale PN (1991). Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 114:345–52.

Krumholz HM, Larson M, Levy D (1995). Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 25:879-884.

Kuch B, Hense H, Gneiting B; Doring A, Muscholl M; Brohckel U, Schunkert H (2000). Body Composition and Prevalence of Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation* 102:405-410

Lakatta EG, Mitchell JH, Pomerance A, Rowe GG (1987). Human aging: changes in structure and function. *J Am Coll Cardiol* 10: 42A–47A.

Lauer KM, Levy D (1995). Gender specific reference M mode values in adults. *J Am Coll Cardiol* 26:1093-46

Lauer KM, Anderson A, Levy D (1991). Influence of contemporary versus 30-year blood pressure levels on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 18: 1287-1294.

Lee DK, Marantz PR, Devereux RB (1992). Left ventricular hypertrophy in black and white hypertensives. *JAMA* 267:3294

Levy D, Garrison RJ, Savage DD (1990). Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 322:1561–6.

Levy^b D ,Castelli WP (1990). Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 81:815-820

Levy D, Anderson KM, Savage DD (1988). Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: Prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 108:7- 13.

Levy D, Bailey J, Garrison RJ (1987). Electrocardiographic changes with advancing age. *J Electrocardiol* 20 (suppl): 44-7.

Levy^b D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Feinlieb M, Castelli WP. (1987). Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 59:956–960

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360:1903-13

Liao Y, Cooper RS, Durazo-Arvizu R, Mensah GA, Ghali JK (1997). Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 29:641-647.

Little W, Downes T (1990). Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis* 32:273–290.

Liu JE, Devereux RB (1998). Clinical assessment of cardiac hypertrophy. In: Sheridan DJ, (ed). *Left Ventricular Hypertrophy*. London: Churchill Livingstone, 1998: 11-6.

Lorell B, Carabello B (2000). Left Ventricular Hypertrophy. Pathogenesis, Detection, and Prognosis. *Circulation* 102:470-479.

Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL (1999). Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 1:7–21.

Ludwig J (1979). Current methods of autopsy practice. Saunders, Philadelphia; 647-689.

MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J (1990). Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilutional bias. *Lancet* 335:765-774.

Maddahi J, Crues J, Berman D, Mericle J, Becerra A, Garcia E, Henderson R, Bradley W (1987). Noninvasive quantification of left ventricular myocardial mass by gated proton nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 10:682–692.

Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E (1997). Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 95:1464-1470.

Manolio TA, Levy D, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB (1991). Relation of alcohol intake to left ventricular mass: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 17: 717–21.

Marcus JT, DeWaal LK, Gotte MJW (1999). MRI-derived left ventricular function parameters and mass in healthy young adults: relation with gender and body size. *Int J Card Imaging* 15:411–9.

Marin P, Andersson B, Ottosson M, Olbe L, Sjostrom L, Bjorntorp P (1992). The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism* 41:1242–1248.

McDonald K, Parrish T, Wennberg P, Stillman A, Francis G, Cohn J, Hunter D (1992). Rapid, accurate and simultaneous noninvasive assessment of right and left ventricular mass with nuclear magnetic resonance imaging using the snapshot gradient method. *J Am Coll Cardiol* 19: 1601–1607.

McGavigan AD, Dunn FG, Goodfield NE (2003). Secondary harmonic imaging overestimates left ventricular mass compared to fundamental echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 4:178-181.

McLechanan JM, Henderson E, Morris KI (1988). Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy: influence of body build. *Clin Sci* 75:589

Messerli F, Hector O. Ventura, David J. Elizardi, Francis G. Dunn, Frohlich E (1984). Hypertension and sudden death: Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 77:18- 22.

Messerli FH, Nunez BD, Nunez MM (1989). Hypertension and sudden death: Disparate effects of calcium entry blocker and diuretic therapy on cardiac dysrhythmias. *Arch Intern Med* 149:1263–1267.

Mill JG, MCB Molina, IO Silva AJ Marquezini, AVL Ferreira, RS Cunha, FL Herkenhoff (2004). Epidemiologia da hipertensão arterial na cidade de Vitória, Espírito Santo. *Hipertensão* 7: 109-116.

Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB (1978). Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 795 – 797.

Mion D Jr., Machado CA, Gomes M, Nobre F, Kohlmann O., Amodeo C, Praxedes J (2004). Grupo executivo da Diretriz Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 82, (supplement IV).

Missouris CG, MacGregor GA (1996). Echocardiography overestimates LV mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. *J Hypertens* 14:1005-1010

Mirvis DM (1998). What's wrong with electrocardiography? *J Electrocardiol* 31: 313-316.

Molloy TJ, Okin PM, Devereux RB, Kligfield P (1992). Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage duration product. *J Am Coll Cardiol* 20:1180–1186

Monaghan M (2000). Second harmonic imaging: a new tune for an old fiddle? *Heart* 83;131-132

Morcerf F, Thevenard R, Fuks J (1976). Ecocardiografia. Método e valores normais. *Arq Bras Cardiol* 29:459-465

Morris JJ, Dunlap WH, Thompson HK, McIntosh HD (1965). P-wave analysis in the electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 32 (suppl II): II-154.

Multiple Risk Factor Intervention Research group (1990). Findings related to a priori hypotheses of the trial. Mortality rates after 10.5 years for participants in the Multiple Risk Factor Intervention trial. *JAMA* 263:1795-1801.

Murphy ML, White HJ, Meade J, Straub KD (1988). The relationship between hypertrophy and dilatation in the postmortem heart. *Clin Cardiol* 11:297-302.

National High Blood Pressure Education Program (1997). The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 157:2413-46.

Neubauer S, Horn M, Cramer M (1997). Myocardial phosphocreatine to ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 96:2190-6.

Neutel J, Smith D (1998). Hypertension: Where have we gone wrong and how can we fix it? *Am J Hypertens* 11:150S-157S

NIH Publication No 03-5233 (2003). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure U.S. Department Of Health and Human Services National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute National High Blood Pressure Education Program.

Noble LM, Mongham GB (1984). Left ventricular hypertrophy in left bundle block. *J Eletrocardiol* 17:157-160

Norman JE, Jr., Levy D, Campbell G, Bailey JJ (1993). Improved detection of echocardiographic left ventricular hypertrophy using a new electrocardiographic algorithm. *J Am Coll Cardiol* 21:1680–1686

Ogden Lg, He J, Lydick E, Whelton Pk (2000). Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification. *Hypertension* 35:539-43.

Okin PM, Devereux RB, Dahlof B for the LIFE Study Investigators (2002). Ethnic differences in electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *AJH* 15:663-671.

Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Dahlof B (2003). Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The LIFE Study. *Circulation* 108:684–690.

Okin PM, Roman MJ, Devereux RB (1996). Time-voltage area of the QRS for the identification of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 27:251

Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P (1995). Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage duration products. *J Am Coll Cardiol* 25:417–423.

Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Lindholm LH, Dahlof B; LIFE Study Investigators (2004). Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 292(19):2343-9

Olivetti G, Giordano G, Corradi D, Melissari M, Lagrasta C, Gambert SR, Anversa P (1995). Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol* 26:1068–1079.

Olsen M, Wachtell, Devereux R, Ibsen H (2002). Is cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? A LIFE substudy. *Am Heart J* 144;530-7

Osler W (1892). The principle and practice of medicine. New York: D. Appleton and Company, 628-635

Paczek A, Gardin JM, Hardin JM, Anton-Culver H, Kurosaki T, Hsu C, Bild DE (1995). Comparison of M-mode and two-dimensional echocardiographic algorithms used to estimate left ventricular mass: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *J Am Soc Echocardiogr* 8:780-792.

Pahor M, Bernabei R, Sgardari A (1991). Enalapril prevents cardiac fibrosis and arrhythmias in hypertensive rats. *Hypertension* 18:148-157.

Pattynama, P.M., Lamb, H.J., Van der Velde, E.A., Van der Geest, R.J., Van der Wall, E.E., Roos A (1995). Reproducibility of MRI-derived measurements of right ventricular volumes and myocardial mass. *Magn Reson Imaging* 13, 53-63.

Pennell D (2001). Imaging Techniques: Cardiovascular magnetic resonance *Heart* 85;581-589

Pereira F (1993). Hipertrofia cardíaca: aspectos morfológicos e ontogenético. Em Contratilidade miocárdica. Aspectos básicos e clínicos. São Paulo, 13 -28.

Perticone F, Maio R, Ceravolo R (1999). Relationship between left ventricular mass and endothelium-dependent vasodilatation in never-treated hypertensive patients. *Circulation* 99:1991- 1996.

Phillips RA, Goldman ME, Ardeljan M (1989). Determinants of abnormal left ventricular filling in early hypertension. *J Am Coll Cardiol* 14:979-985.

Piuma Study (1999). Schillaci G, Verdecchia P, Sacchi N. Influence of cigarette smoking on the electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension. *G Ital Cardio*;29:34–8.

Pluim Bm, Lamb Hj, Kayser H (1998). Functional and metabolic evaluation of the athlete's heart by magnetic resonance imaging and dobutamine stress magnetic resonance spectroscopy. *Circulation* 97:666–672.

Pluim, B.M, Beyerbacht H.P, Chin J.C., Zwinderman, A., Van der Wall E (1997). Comparison of echocardiography with magnetic resonance imaging in the assessment of the athlete's heart. *Eur Heart J* 18,1505-1513.

Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay (1994). Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 73:460

Prineas R, Pentti M. Rautaharju, Greg Grandits, MS, Richard Crow, for the MRFIT Research Group (2001). Independent Risk for Cardiovascular Disease Predicted by Modified Continuous Score Electrocardiographic Criteria for 6-year Incidence and Regression of Left Ventricular Hypertrophy Among Clinically Disease Free Men: 16-year Follow-up for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *J Electrocardiol* 34 No. 2:91

Reaven GM, Lithell H, Landsberg L (1996). Hypertension and associated metabolic abnormalities- the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 334:374-381

Reichek N, Devereux RB (1981). Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and eletrocardiographic findings. *Circulation* 63:1391-1398

Reichek N (1987). Standardization in the measurement of left ventricular wall mass. M-mode echocardiography. *Hypertension* 9:II27-II29.

Reiner L, Freudenthal R (1959). The weight of the human heart. *Arch Pathol* 68:68-83

Rodrigues S (2003). Efeitos da espironolactona e do losartam sobre a estrutura e função do coração de SHR. Dissertação de mestrado – UFES.

Romhilt DW, Estes EH Jr (1968). A point score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 75: 752-8.

Roos, A, Reiber, J.H (1997). Comparison between manual and semiautomated analysis of left ventricular volume parameters from short-axis MR images. *J Comput Assist Tomogr* 21, 756-765.

Rosa E C, Moysés V, Sesso R, Plavnik F, Ribeiro F, Kohlmann N, Ribeiro A, Zanella M, Kohlmann O (2002). Left Ventricular Hypertrophy Evaluation in Obese Hypertensive Patients. Effect of Left Ventricular Mass Index Criteria. *Arq Bras Cardiol* volume 78 (4):347-51

Rosendorff C (1996). The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 28:803- 812.

Sadoshima^a J, Xu Y, Slayter HS (1993). Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell* 75:977-984.

Sadoshima^b J, Izumo S (1993). Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res* 73:413-423.

Safar ME, Levy B, Struijker-Boudier H (2003). Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 107 (22):2864-9

Sahn Dj, DeMaria A, Weyman A (1978). The committee on M-Mode Standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-Mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 58:1072-1083

Sakuma H, Fujita N, Foo TK (1993). Evaluation of left ventricular volume and mass with breath-hold cine MR imaging. *Radiology* 188:377–80.

Salton C, Michael L. Chuang, Christopher J. O'Donnell, Michelle J. Kupka, Martin G. Larson, Daniel Levy, Warren J. Manning (2002). Gender Differences and Normal Left Ventricular Anatomy in an Adult Population Free of Hypertension A Cardiovascular Magnetic Resonance Study of the Framingham Heart Study Offspring Cohort. *JACC* 39 (6):1055–60

Savage DD, Drayer JIM, Henry WL (1979). Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. *Circulation* 59: 623-32.

Schvartzman R, Fuchs F., Mello A, Coli M, Moreira L (2000). Normal values of echocardiographic measurements .A population based study. *Arq. Bras. Cardiol* 75, (2) 111-114.

Schelers (1994). Coronary flow reserve in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 73:478- 482.

Schelling P, Ganten D, Speck G (1979). Effects of angiotensin II and angiotensin II antagonist saralasin on cell growth and renin in 3T3 and SV3T3 cells. *J Cell Physiol* 98:503-513.

Scheuer J, Buttrick P (1987). The cardiac hypertrophy responses to pathological and physiological loads. *Circulation* 75:63- 68, (Suppl. I)

Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C (1994). Improved eletrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 74;714-719.

Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F (2000). Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 35:580-586

Schirmer H, Lunde P, Rasmussen K (1999). Prevalence of left ventricular hypertrophy in a general population The Tromsø Study *Eur Heart J* 20, 429–438.

Schussheim Ae, Diamond J, Jhang JS (1998). Midwall fractional shortening is an independent predictor of left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 82:1056 –1059.

Shapiro E, Rogers W, Beyar R, Soulen R, Zerhouni E, Lima J, Weiss J (1989). Determination of left ventricular mass by magnetic resonance imaging in hearts deformed by acute infarction. *Circulation* 79:706–711.

Shigematsu Y, Hamada M, Mukai M, Matsuoka H, Sumimoto T, Hiwada (1995). Clinical evidence for an association between left ventricular geometric adaptation and extracardiac target organ damage in essential hypertension. *J Hypertens* 13:155-160

Shub C, Klein A, Zachariah P (1994). Determination of left ventricular mass by echocardiography in a normal population: effect of age and sex in addition to body size. *Mayo Clin Proc* 69: 205-11

Silva I (2002). Influência dos fatores socioeconômicos no risco cardiovascular no município de Vitória – ES. Tese de doutorado – UFES

Simek CL, Fledman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S (1993). Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 8:318–25.

Simon A, Giral P, Levenson J (1995). Extracoronary atherosclerotic plaque at multiple sites and total coronary calcification deposit in asymptomatic men: association with coronary risk profile. *Circulation* 92:1414 –1421.

Smith SC, Jr, Jackson R, Pearson TA, Grundy SM (2004). Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. *Circulation* 109:3112–3121

Sokolow M, Lyon TP (1949). The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 37: 161-86.

Soulen, R.L (1991). Magnetic resonance imaging of great vessel, myocardial, and pericardial disease. *Circulation* 84, 1311-321.

Statistics Norway. Causes of Death (1994). Oslo/Kongsvinger: Statistics Norway, 1997

Stewart GA, Foster J, Cowan M, Rooney E, McDonagh T, Dargie HJ, Rodger RS, Jardine AG (1999). Echocardiography overestimates left ventricular mass in hemodialysis patients relative to magnetic resonance imaging. *Kidney Int* 56:2248–2253.

Sugihara N, Genda A, Shimizu M (1988). Diastolic dysfunction and its relation to myocardial fibrosis in essential hypertension. *J Cardiol* 18:353-361.

Sun Y, Weber Kt (1998). Cardiac remodeling by fibrous tissue: Role of local factors and circulating hormones. *Ann Med* 30:3-8, (Suppl. 1).

Tafuri WL, Chapadeiro E (1966). O peso do coração no brasileiro adulto normal. *O Hospital* 70:(4) 947-957.

Takahashi N, Calderone A, Izzo Jr NJ (1994). Hypertrophic stimuli induce transforming growth factorbeta 1 expression in rat ventricular myocytes. *J Clin Invest* 94:1470-1476.

Talbot S, Kilpatrick D, Jonathan A, Raphael MJ (1977). QRS voltage of the electrocardiogram and Frank vectorcardiogram in relation to ventricular volume. *Br Heart J* 39: 1109-13.

Tchernof A, Lamarche B, Prud'homme D, Nadeau A, Moorjani S, Labrie F (1996). The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 19:629-37

Trivedi S, Gupta O, Jain A (1993). Left ventricular M-mode echocardiographic measurements of Indian population. *J Assoc Physicians India* 41: 14-16.

Troy BL, Pombo J, Rackley CE (1972). Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation* 45:602-611.

Vague J, Vague P, Tramon M (1980). Obesity and diabetes. *Acta Diabetol Lat* 17:87-99.

Vancheri F, Barberi (1989). Relationship of QRS amplitude to left ventricular dimensions after acute blood volume reduction in normal subjects. *Eur Heart J* 10: 341-5.

Van der Geest, R.J., Buller, V.G., Jansen, E., Lamb, H.J., Baur, L.H., van der Wall, E.E., de Roos A, Reiber JH (1997). Comparison between manual and semiautomated analysis of left ventricular volume parameters from short-axis MR images. *J Comput Assis Tomogr* 21, 756-765.

Vasan RS, Larson MG, Levy D, Evans JC, Benjamin EJ (1997). Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits: the Framingham Heart Study: formulation of a height- and sex-specific classification and its prospective validation. *Circulation* 96:1863-73

Vasan R, Larson M, Leip E (2001). Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 345: 1291-1297

Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, De Simone G, Devereux RB, Porcellati C (2003). Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a metaanalysis. *Am J Hypertens* 6:895-899.

Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, Solinas P, Gorini M, Maggioni AP (2001). Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 38:1829-1835

Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M (1990). Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1: 528-536,

Verdecchia P, Reboldi G, Santeusano F, Brunetti P (1999). Circulating Insulin and Insulin Growth Factor-1 Are Independent Determinants of Left Ventricular Mass and Geometry in Essential Hypertension. *Circulation* 100:1802-1807.

Villari Bm, Campbell S, Hess O (1993). Influence of collagen network on left ventricular systolic and diastolic function in aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 22:1477-1484.

Vitolo E, Madoi S, Palvarine M (1987). Relationship between changes in R wave voltage and cardiac volumes. A vectorcardiographic study during hemodialysis. *J Electrocardiol* 20: 138-46.

Wachtell K, Bella JN, Liebson PR, Gerds E, Dahlof B, Aalto T, Roman MJ, Papademetriou V, Ibsen H, Rokkedal J (2000). Impact of different partition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population: the LIFE study. *Hypertension* 35:6-12.

Wajchenberg BI (2000). Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocr Rev* 21:697-738.

Weber KT, Brilla CG (1991). Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 83: 1849-65.

Weber Kt, Pick R, Silver Ma, Moe Gw, Janicki Js, Zucker I, Armstrong P (1990). Fibrillar collagen and remodeling of dilated left ventricle. *Circulation* 82:1387-401.

Wei JY (1992). Age and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 327:1735-1739.

White HD, Norris RM, Brown MA (1987). Left ventricular endsystolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 76:44–51.

White WB, Dey HM, Schulman P (1989). Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J* 118:782- 795.

Wilson P, Kannel (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97:1837-47

Wolf HK, Burggraf GW, Cuddy E (1991). Prediction of left ventricular mass from the electrocardiogram. *J Electrocardiol* 24:121

Yamaoka O, Yabe T, Okada M, Endoh S, Nakamura Y, Mitsunami K, Kinoshita M, Mori M, Murata K, Morita R (1993). Evaluation of left ventricular mass: comparison of ultrafast computed tomography, magnetic resonance imaging, and contrast left ventriculography. *Am Heart J* 126:1372–1379.

Yang T & Macfarlane PW (1994). New sex dependent normal limits of signal average electrocardiogram. *Br Heart J* 72:197-200.

Zamorano MMB (1994). Características anatomopatológicas da hipertrofia ventricular. *Rev Soc Cardiol Est S P* 4: 320-7

Zeek P (1942). Heart weight. The weight of the normal human heart. *Arch Pathol* 34:820-832.

Zile MR, Brutsaert DL (2002). New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, measurements of diastolic function. *Circulation* 105:1393- 1487.

Zoccali C, Benedetto FA, Cataliotti A, Seminara G, Stancanelli B, Malatino LS (2001). Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 12:2768-2774.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)