

Cardiopatia hipertensiva: aspectos epidemiológicos, prevalência e fator de risco cardiovascular

Hypertensive cardiopathy: epidemiological aspects, prevalence and cardiovascular risk factors

Maria Teresa Nogueira Bombig¹, Rui Póvoa²

RESUMO

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é uma das complicações cardíacas da hipertensão arterial. É um importante fator de risco para a morbidade e a mortalidade dos pacientes com hipertensão independentemente do critério utilizado para seu diagnóstico. É também fator de risco independente da pressão arterial alta. Vários estudos epidemiológicos e clínicos forneceram evidências de que a prevalência de HVE, embora seja pequena na população geral, atinge em média 40% na população de hipertensos, variando de 20% a 90%, dependendo de severidade e duração do processo hipertensivo. Outros fatores como sexo, idade, etnia, presença de obesidade e diabetes também podem influenciar em seu aparecimento. O risco é proporcional à massa ventricular, independentemente de outros fatores. A HVE é muito importante do ponto de vista clínico por associar-se a aumentos na incidência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), arritmia ventricular, infarto do miocárdio (IM) e morte por causa cardiovascular (CV). Estudos com hipertensos demonstraram também que a HVE é fator de risco independente para a ocorrência de eventos cerebrovasculares. Evidências sugerem que a regressão da HVE associa-se à redução da mortalidade CV. Desse modo, a redução da pressão arterial para proporcionar reversão mesmo que parcial ou a prevenção do aparecimento da HVE é altamente benéfica para o hipertenso. Esta revisão foca-se em três aspectos de relevância clínica: a prevalência da HVE, os fatores relacionados ao seu desenvolvimento e os riscos associados à sua presença.

PALAVRAS-CHAVE

Epidemiologia, hipertrofia ventricular esquerda, fator de risco.

ABSTRACT

Left ventricular hypertrophy (LVH) is one of the cardiac complications in arterial hypertension. It's an important risk factor for morbidity and mortality of patients with hypertension independently of the criteria used for its diagnosis. It's also an independent risk factor for high blood pressure. Many epidemiological and clinical studies give evidences that the prevalence of LVH, although is small on general population, reaches about 40% on the hypertensive population, ranging from 20% to 90%, depending on the severity and duration of the hypertensive process. Other factors, such as gender, age, ethnic, obesity, diabetes, may also influence its appearance. The risk is proportional to the ventricular mass, irrespective to other factors. LVH is very important on the clinical point of view, because it's associated to elevations on the incidence of congestive cardiac failure (CCF), ventricular arrhythmia, myocardial infarction and death from cardiovascular cause. Studies involving hypertensive patients also indicated that LVH is an independent risk factor for the occurrence of brain vascular events. Evidences suggest that the regression of LVH is associated to the decrease of cardiovascular mortality. Thus, the decrease of blood pressure to provide reversion, even partial, or to prevent the forthcoming of LVH, is very positive for the hypertensive patient. This review focuses on three aspects of clinical relevance such as the prevalence of LVH, the related factors to its development and the associated risks to its presence.

KEYWORDS

Epidemiology, left ventricular hypertrophy, risk factor.

Recebido: 13/1/2008 Aceito: 25/2/2008

1 Mestre e doutora em Cardiologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM), médica-assistente da disciplina de Cardiologia da Unifesp/EPM, professora de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).

2 Professor adjunto da disciplina de Cardiologia da Unifesp/EPM, chefe do Setor de Cardiopatia Hipertensiva da Unifesp/EPM.

Correspondência para: Rui Póvoa. Rua Pedro de Toledo, 276, Vila Clementino – 04039-030 – São Paulo, SP.

INTRODUÇÃO

Estudos epidemiológicos têm mostrado que pacientes hipertensos possuem taxas de morbimortalidade para evento cardiovascular (CV) mais elevadas que normotensos¹.

A maioria dos pacientes hipertensos, particularmente os hipertensos de longa data, apresenta alterações estruturais no coração, como hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Essas alterações nem sempre guardam relação linear com os níveis pressóricos, sugerindo a participação de outros mecanismos em seu desenvolvimento, especialmente fatores neuro-hormonais².

A HVE representa um processo independente da hipertensão arterial (HA). Os estudos de Framingham identificaram a HVE como o mais importante fator de risco conhecido para a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), o acidente vascular cerebral (AVC), a doença coronária (DAC) e a claudicação intermitente, sendo um forte preditor de todas as causas de morte cardíaca em adultos acima de 40 anos³.

Há uma relação contínua entre a massa ventricular e o desenvolvimento de doença CV, não sendo possível estabelecer com precisão o limite entre a HVE compensatória e a patológica⁴.

Está bem estabelecida atualmente a relação entre a HVE e o aumento da íntima e da média das carótidas, a disfunção endotelial, a resistência à insulina, os níveis de HDL-colesterol, a glicemia, a viscosidade sanguínea e a microalbuminúria. Esta é considerada um marcador de aterosclerose, principalmente pela forte associação com o AVC, independentemente dos valores da pressão arterial (PA) no consultório ou à monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)⁵.

PREVALÊNCIA DA HVE

A prevalência da HVE varia de acordo com o método utilizado para sua detecção e aumenta progressivamente com a idade.

Os primeiros estudos de prevalência da HVE foram realizados com base no eletrocardiograma (ECG), em que os dados iniciais dos estudos de Framingham indicam aproximadamente 3% da população em geral⁶ e 5% da população de hipertensos⁷.

O ecocardiograma, exame mais sensível e específico que o ECG, na mesma população de Framingham, mostrou prevalência de HVE de 16% para os homens e 19% para as mulheres, cujos valores aumentaram após os 70 anos para 33% e 49%, respectivamente⁸.

A prevalência da HVE, além de aumentar progressivamente com a idade, é diretamente proporcional aos níveis pressóricos (20% na forma leve até 50% na grave)^{9,10}.

Em estudo norueguês, a prevalência de HVE pelo ecocardiograma foi de 14,9% e 9,1% para homens e mulheres, respectivamente. Nesse estudo, os valores utilizados como limites superiores da normalidade foram 145 g/m² para homens

e 125 g/m² para mulheres, correspondendo ao percentil 97,5 de uma população de 954 normotensos saudáveis¹¹.

Verdecchia *et al.*, no estudo italiano MAVI, encontraram prevalência da HVE de 19,7% pelo ECG e de 28,5% pelo ecocardiograma em hipertensos não-complicados¹².

No estudo LIFE, foi avaliada a prevalência de HVE e o remodelamento concêntrico pelo ecocardiograma em pacientes hipertensos com HVE diagnosticada pelo ECG. Nesse estudo, os critérios eletrocardiográficos utilizados identificaram prevalência acima de 70% de HVE anatômica¹³.

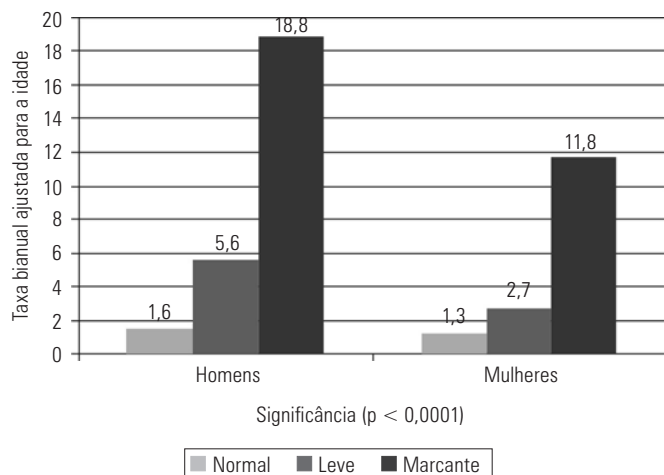
O estudo russo de St. Petersburg determinou a prevalência da HVE no ecocardiograma em hipertensos com diferentes valores de corte e a distribuição dos padrões geométricos do ventrículo esquerdo (VE). Avaliou também o impacto dos diferentes determinantes demográficos na prevalência da HVE e nos padrões de remodelamento. Sexo, grau e tipo de obesidade, níveis pressóricos e duração da hipertensão contribuíram para o grau de HVE e para o padrão de remodelamento. Nesse estudo, o uso de diferentes valores de corte influenciou significativamente a avaliação da prevalência da HVE. Critério menos rígido pode superestimar a prevalência do remodelamento estrutural do VE, e a implementação de critérios específicos em relação ao sexo para a definição da HVE aumenta a sensibilidade do método. Nesse estudo, em hipertensos, a HVE excêntrica foi tão comum quanto a HVE concêntrica, proporcional à idade e mais freqüentemente observada nos homens¹⁴.

DETERMINANTES DA HVE

Embora o estresse hemodinâmico desempenhe papel principal no desenvolvimento da HVE, outros fatores participam com intensidades variáveis. Idade, altura, PA sistólica e índice de massa corporal (IMC) são considerados determinantes independentes da massa ventricular¹⁵. A pressão aferida pela MAPA, mais do que a de consultório, tem sido identificada como determinante para a HVE¹⁶. Fatores ambientais como ingestão abusiva de álcool ou sal^{17,18}, obesidade¹⁹, diabetes e atividade física¹⁵, além de fatores humorais (catecolaminas, insulina, renina, angiotensina II e fator de crescimento) e genéticos²⁰, igualmente associam-se à HVE.

O risco do desenvolvimento de HVE diagnosticada pelo ECG relacionou-se fortemente com os níveis pressóricos em ambos os sexos. A HVE apareceu dentro de 12 anos na metade dos participantes do estudo de Framingham com HA sistólica acima de 180 mmHg, entretanto, os hipertensos leves com HA sistólica de 140 a 160 mmHg tinham mais que o dobro do risco de desenvolvimento de HVE²¹.

A magnitude da HVE pode ser determinada em parte por herança genética. Em gêmeos, evidenciou-se que os monozigóticos exibiam menores variações da massa ventricular esquerda



Modificado de Kannel WB. *Am J Cardiol* 1996;60:86-93.

Figura 1. Desenvolvimento de HVE no ECG conforme níveis pressóricos no Estudo de Framingham (indivíduos de 35 a 84 anos em 30 anos de seguimento).

que os dizigóticos²². A massa ventricular esquerda correlaciona-se melhor em irmãos negros do que em brancos, sugerindo que o controle genético da massa ventricular esquerda pode ser diferente, dependendo do grupo étnico²³. A participação desses genes pode ser direta, envolvidos na fisiopatologia da HA, ou atuando diretamente no aumento dos miócitos por mecanismos independentes da hipertensão.

Genes podem participar no desenvolvimento da HVE sem envolvimento com os níveis pressóricos e, nesse contexto, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é a importante via de estimulação do crescimento celular e da fibrose²⁴. Em jovens descendentes de pais hipertensos, o aumento da massa ventricular esquerda já pode ser detectado pelo ecocardiograma, mesmo quando a PA ainda não se tornou definitivamente aumentada²⁵.

Alguns estudos relacionam a idade com o desenvolvimento da HVE²⁶, relatando-a como um processo intrínseco do envelhecimento, porém, uma análise mais apurada dos estudos de Framingham não mostrou tal associação²⁷. Existem fatores que podem colaborar com o aumento da massa durante o envelhecimento: o aumento dos níveis pressóricos, mesmo dentro da faixa de normalidade, o aumento progressivo da resistência arterial periférica, a substituição gradual dos miócitos por tecido conectivo e os processos degenerativos como a amiloidose²⁸.

Em relação ao sexo, para qualquer nível pressórico, a mulher tem massa cardíaca menor que o homem, fato talvez relacionado ao aspecto hormonal. O andrógeno endógeno tem ação trófica no músculo cardíaco, e o estrógeno, além da ação protetora em relação ao desenvolvimento da HVE²⁹, produz efeitos de

vasodilatação periférica, diminuindo a pós-carga e aumentando a contratilidade ventricular.

Os indivíduos de raça negra, além de apresentarem maior prevalência de HA, apresentam para o mesmo nível pressórico maior intensidade de lesões em órgãos-alvo³⁰. De maneira similar, a HVE é mais prevalente, ocorrendo duas vezes mais para o mesmo nível pressórico³¹.

A presença de diabetes aumenta significativamente o aparecimento da HVE associada à HA. O risco de desenvolvimento de HVE entre diabéticos é de 1,7 vez a duas vezes maior que os não-diabéticos para o mesmo nível pressórico.

A prevalência da HVE aumenta progressivamente com o IMC, sendo nos obesos 1,5 vez a duas vezes maior³². A obesidade, particularmente a abdominal, aumentou significativamente a prevalência de HVE em pacientes hipertensos no estudo russo de St. Petersburg¹⁴.

O aspecto anatômico da HVE, mais freqüentemente encontrado na obesidade, é o tipo excêntrico¹⁰. O aumento da massa adiposa, além da associação com a HA, provoca aumento da volemia e, dessa forma, aumento da pré-carga. Essa adaptação cardíaca está associada com aumento da mortalidade CV.

Em estudo realizado no Brasil (RJ), Brandão *et al.*²⁵ observaram que o IMC bem como a PA sistólica foram os melhores preditores de desenvolvimento de HVE em adolescentes. Revisão dos dados do estudo de Bogalusa demonstrou que a obesidade infantil tem impacto sobre a ocorrência de HVE. O índice de massa ventricular na infância, obesidade e PA na fase adulta, e a combinação de obesidade e PA, tanto na infância quanto na fase adulta, foram preditores de HVE nos adultos jovens avaliados³³.

HVE COMO FATOR DE RISCO

A HVE diagnosticada por diferentes métodos é um importante marcador independente de risco de evento CV.

A HVE relaciona-se mais fortemente com o prognóstico do que outros fatores clássicos de risco, como a hipertensão e a dislipidemia²⁰.

Dados de Framingham em população de hipertensos acompanhada de 1950 a 1990 mostraram que a incidência de evento CV nos primeiros dez anos de seguimento de três coortes (décadas de 1950, 1960 e 1970) foi de 29% entre homens e 26% entre as mulheres³⁴.

O achado de HVE ao ECG aumenta em cinco a sete vezes, podendo chegar a nove vezes, o risco de DAC, AVC e ICC e está fortemente associado à maior mortalidade em cinco anos (35% em homens e 20% em mulheres)³⁵.

Quando comparados com pessoas saudáveis, pacientes hipertensos com HVE ao ECG apresentam maior número de extra-sístoles ventriculares e de episódios de taquicardia

ventricular sustentada^{36,37}. Existe também maior frequência de fibrilação atrial nos pacientes com HVE³⁸.

As arritmias complexas são proporcionais ao grau de hipertrofia. Para cada 1 mm de aumento de espessura do septo interventricular ou parede posterior, há um aumento de ocorrência de duas a três vezes de ectopias ventriculares complexas^{36,39}.

Em hipertensos com HVE, há maior incidência de aterosclerose coronária. Os hipertensos com HVE têm prevalência muito maior de DAC silenciosa ou clínica do que os pacientes somente hipertensos. A incidência de infarto do miocárdio (IM) nesses pacientes aumenta de seis a oito vezes⁴⁰.

Associação entre a aterosclerose de carótidas e o aumento da massa do VE foi observada por Roman *et al.*⁴¹ em 1995. Estes evidenciaram correlação crescente da prevalência de placas ateromatosas extracranianas e aumento da massa do VE.

A detecção de HVE pelo ecocardiograma impõe pior prognóstico, ainda que com menor intensidade do que o ECG. Em subgrupo da população do estudo de Framingham, ocorreu uma estreita relação entre aumento da massa ventricular esquerda e aumento de evento CV. O risco para doença CV em homens foi 1,49 para cada 50 g/m corrigido para a altura e em mulheres foi 1,57. A massa ventricular esquerda foi mais fortemente associada com mortalidade CV e total (Tabela 1).

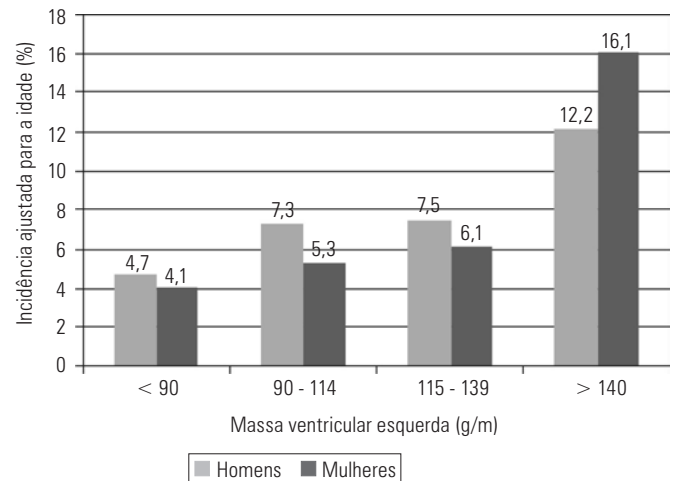
Tabela 1. Riscos relativos de eventos CV e mortalidade de acordo com aumentos da massa ventricular esquerda

	Risco relativo (95% IC) para 50 g de aumento na massa ventricular esquerda	
	Homens	Mulheres
Eventos CV	1,49 (1,20-1,88)	1,57 (1,20-2,04)
Mortalidade CV	1,73 (1,19-2,52)	2,12 (1,28-3,49)
Mortalidade total	1,49 (1,14-1,94)	2,01 (1,33-2,81)

Levy D, *et al.* *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
CV: cardiovascular(es).

Há uma relação contínua e gradual entre a massa ventricular esquerda e o desenvolvimento de doença CV. Nos homens, essa incidência aumentou de 4,7% naqueles com massa de VE menor que 90 g/m para 12,2% naqueles com massa maior ou igual a 140 g/m; nas mulheres, os valores foram 4,1% e 16,1%, respectivamente. O ajuste da mortalidade por qualquer causa com a idade nos pacientes com HVE ao ecocardiograma mostrou aumento de duas vezes para homens e quase três vezes para mulheres (Figura 2)⁴.

Opadijo *et al.*⁴² estabeleceram, em 300 adultos nigerianos, a correlação entre a presença de HVE no ECG e a agregação de fatores de risco CV como PA, IMC, lípides e glicemia. Observaram que os pacientes que apresentavam HVE no ECG e alterações do segmento ST-T eram os que tinham maior agre-



Modificado de Levy D, *et al.* *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.

Figura 2. Implicações prognósticas da massa ventricular esquerda determinada pelo eletrocardiograma no estudo de Framingham.

gação de fatores de risco quando comparados a pacientes que apresentavam apenas HVE e a pacientes que não apresentavam HVE no ECG.

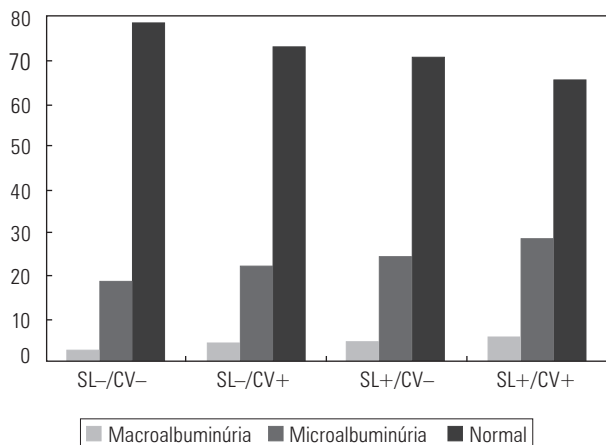
O índice de massa ventricular esquerda pelo ecocardiograma foi um preditor independente de risco para AVC isquêmico em 1.792 participantes de Jackson do grande estudo populacional Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC)⁴³, mesmo após ajustes para os fatores clínicos de risco tradicionais.

A microalbuminúria é preditora de mortalidade CV em pacientes com HA. Pacientes hipertensos com microalbuminúria mostram alta prevalência de padrões geométricos desfavoráveis do VE e disfunção ventricular esquerda ao ecocardiograma e sinais precoces de danos vasculares extracardíacos, tornando a microalbuminúria um forte indicador de alto risco CV^{44,45}. O desenvolvimento de microalbuminúria e HVE corre em paralelo, em conseqüência do impacto tanto de fatores hemodinâmicos quanto de fatores não-hemodinâmicos.

Assim como a microalbuminúria, níveis elevados de proteína C reativa ultra-sensível (PCR) também têm sido associados com risco CV aumentado em adultos hipertensos. A HVE associou-se com níveis elevados de PCR em crianças com HA primária recém-diagnosticada e sem tratamento anti-hipertensivo. A redução da PA com inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) e hidroclorotiazida diminuiu a HVE e os níveis de PCR⁴⁶.

Em grande população de hipertensos do estudo LIFE, nos pacientes com HVE ao ECG e livres de falência renal manifesta, observou-se que quando a HVE persistia em dois ECGs consecutivos, havia uma prevalência aumentada de micro e macroalbuminúria comparada com pacientes sem HVE persistente ao ECG. A excreção elevada de albumina relacionou-se à HVE

independentemente de idade, PA, diabetes, raça, creatinina sérica ou fumo, sugerindo paralelamente dano cardíaco e albuminúria (Figura 3)⁴⁷.



Wachtell K. *J Hypertens* 2002;20(3):405-12.

Figura 3. Prevalência de normo-, micro- e macroalbuminúria em relação à presença ou à ausência de HVE por dois diferentes critérios eletrocardiográficos SL-/CV-, sem HVE; SL-/CV+, HVE pelo critério Cornell produto voltagem-duração; SL+/CV-, HVE pelo critério Sokolow-Lyon; SL+/CV+, HVE pelo critério Cornell produto voltagem-duração e pelo critério Sokolow-Lyon.

Evidências sugerem que a regressão da HVE associa-se à redução da morbidade e da mortalidade CV. No estudo de Framingham, a regressão dos sinais eletrocardiográficos de HVE associa-se à redução do risco de morte súbita, de IAM e de ICC. Dos 5.209 pacientes seguidos durante dez anos, a incidência de evento CV (morte de causa CV, IAM, AVC, aparecimento de angina ou necessidade de revascularização

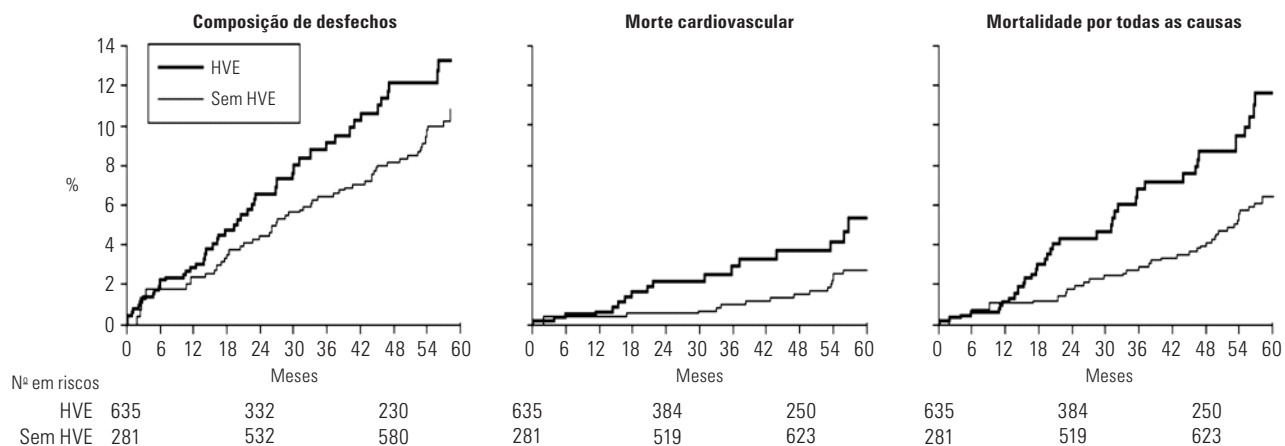
miocárdica) foi menor naqueles em que se observou regressão da HVE em comparação àqueles em que a HVE persistiu (3% versus 25%, respectivamente). Além disso, os pacientes com massa ventricular esquerda normal no início do estudo e aqueles que não desenvolveram HVE durante os dez anos de acompanhamento tiveram menos eventos CVs do que aqueles que apresentaram aumento da massa ventricular (5,1% versus 31,6%, respectivamente)^{20,48}.

A regressão da HVE com o tratamento anti-hipertensivo associou-se à redução da incidência de eventos CVs no estudo de Verdecchia *et al.*⁴⁹. Em 430 hipertensos acompanhados por aproximadamente 2,8 anos, a prevalência de HVE ao ecocardiograma foi de 26%, e a taxa de eventos CVs, de 3,9% ao ano. A taxa de eventos CVs naqueles que apresentaram melhora da HVE ao ecocardiograma com o tratamento foi de 1,58/100 pessoas/ano, e naqueles sem mudança ou com piora da HVE ao ecocardiograma foi de 6,27/100 pessoas/ano⁴⁹.

Okín *et al.*⁵⁰ observaram, com o tratamento anti-hipertensivo, redução significativa da morbimortalidade CV com a diminuição da HVE detectada pelos critérios eletrocardiográficos de Cornell e Sokolow-Lyon. Ao ecocardiograma, com a redução de 25,3 g/m² de massa do VE (correspondente a desvio-padrão) houve redução significativa da mortalidade e da morbidade CV (Figura 4)⁵¹.

CONCLUSÃO

As evidências demonstram claramente a relação entre a presença de HVE e a morbidade e a mortalidade CV independentemente do método utilizado para seu diagnóstico. No entanto, evidências sugerem também que a regressão da HVE com o tratamento anti-hipertensivo associa-se à redução da mortalidade CV. No tratamento anti-hipertensivo, deve-se utilizar quantas drogas forem necessárias para o controle efetivo da PA e a conseqüente prevenção da incidência e regressão da HVE.



HVE: hipertrofia ventricular esquerda. Modificado de Devereux RB, *et al. JAMA* 2004;292:2350-6.

Figura 4. Composição de desfechos, morte cardiovascular e mortalidade por todas as causas, em pacientes com HVE pelo ecocardiograma.

REFERÊNCIAS

- Kannel WB. Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality. *Prog Cardiovasc Dis* 1974;17:5-24.
- Glasser SP. Hypertension, hypertrophy, hormones and the heart. *Am Heart J* 1998;135:S16-20.
- Kannel W. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: The Framingham experience. *J Hypertens* 1991;9(suppl 2):S2-9.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
- Nogueira JB. Regressão da hipertrofia ventricular na hipertensão arterial. Diminuirá o risco cardiovascular? *Rev Port Cardiol* 2005;24(7-8):1007-3.
- Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med* 1969;71:89-105.
- Hypertension Detection and Follow-Up Program Cooperative Group. Five year findings of the hypertension detection and follow-up program. Reduction of mortality of persons with high blood pressure including mild hypertension. *JAMA* 1979;242:2562-71.
- Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy. Prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988;108:7-16A.
- Savage DD, Drayer JIM, Henry WL, et al. Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. *Circulation* 1979;59:623-30.
- Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:639-50.
- Schirmer H, Lunde P, Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in a general population: The Tromso Study. *Eur Heart J* 1999;20:429-38.
- Verdecchia P, Carini G, Circo A, et al; MAVI Study Group. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1829-35.
- Devereux RB, Bella J, Boman K, et al. Echocardiographic left ventricular geometry in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *Blood Press* 2001;10(2):74-82.
- Conrady AO, Rudomanov OG, Zaharov DV, et al. Prevalence and determinants of left ventricular hypertrophy and remodeling patterns in hypertensive patients: the St. Petersburg study. *Blood Press* 2004;13(2):101-9.
- Savage DD, Levy D, Dannenberg AL, Garrison RJ, Castelli WP. Association of echocardiographic left ventricular mass with body size, blood pressure and physical activity (The Framingham Study). *Am J Cardiol* 1990;65:371-6.
- Verdecchia P, Schillci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:48-54.
- Manolio TA, Levy D, Garrison RJ, et al. Relation of alcohol intake to left ventricular mass: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:717-21.
- Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nunez BD. Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation* 1988;78:951-6.
- De Simone G, Devereux RB, Mureddu GF, et al. Influence of obesity on left ventricular midwall mechanisms in arterial hypertension. *Hypertension* 1996;28:276-83.
- Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000;102:470-9.
- Kannel WB. Prognostic implications of electrocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1996;60:86-93.
- Harshfield GA, Grim CE, Hwang C, et al. Genetic and environmental influences on echocardiographically determined left ventricular mass in black twins. *Am J Hypertens* 1990;3:538-43.
- Arnett DK, Boerwinkle E, Davis BR, et al. Pharmacogenetic approaches to hypertension therapy: design and rationale for the Genetics of Hypertension Associated Treatment (GenHAT) study. *Pharmacogenomics J* 2002;2:309-17.
- Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of hypertension, target-organ complications, and response to therapy. *Circulation* 2000;102:IV40-5.
- Brandão AP, Brandão AA, Pozzan R, Filho FMA. Role of anthropometric indexes and blood pressure as determinants of left ventricular mass and geometry in adolescents. *Hypertension* 1995;26:1190-4.
- Gosse P, Desrumeau GC, Roudant R, et al. Left ventricular mass in normotensive subjects: Importance of blood pressure response to activity. *Am J Hypertens* 1989;2:78-84.
- Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, et al. Echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy in a general aged population. *Am J Cardiol* 1994;74:385-91.
- Liebson PR, Grandits G, Prineas R, et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the treatment of mild hypertension study (TOHMS). *Circulation* 1993;87:476-82.
- Lakatta EG. Similar myocardial affects of aging and hypertension. *Eur Heart J* 1990;11(suppl G):29-38.
- Messerli FH, Garavaglia GE, Schmieder RE, et al. Disparate cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1987;107:158-61.
- Messerli FH, Kitelhut R. Left ventricular hypertrophy: How important a risk factor? *Cardiovascular Risk Factors* 1990;1:8-13.
- Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. Relation of blood pressure and body build to left ventricular mass in normotensive and hypertensive employed adults. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:996-1004.
- Li X, Li S, Ulusoy E, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood adiposity as a predictor of cardiac mass in adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 2004;110:3488-92.
- Sytkowski PA, D'Agostinho RB, Ralph B, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Study 1950-1990. *Circulation* 1996;93:697-703.
- Atala MM, Consolim-Colombo FM. Relevância clínica da cardiopatia hipertensiva. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo* 2003;1:104-20.
- Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, et al. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(6):1277-82.
- MacLenahan JM, Henderson E, Morris KL, et al. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987;317(13):787-92.
- Kannel WB, Abbott RD. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1982;306:1018.
- Messerli, FH. Left ventricular hypertrophy, arterial hypertension and sudden death. *J Hypertens* 1990;8(suppl 7):181-6.
- Aronow WS. Left ventricular hypertrophy. *J Am Geriatr Soc* 1992;40(1):71-80.
- Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, et al. Association of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:83-90.
- Opadijo OG, Omotoso AB, Akande AA. Relation of electrocardiographic left ventricular hypertrophy to blood pressure, body mass index, serum lipids and blood sugar levels in adults nigerians. *Afr J Med Med Sci* 2003;32:395-9.
- Fox ER, Alnabhan N, Penman AD, et al. Echocardiographic left ventricular mass index predicts incident stroke in African Americans: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 2007;38(10):2686-91.
- Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP, et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens* 1999;17(7):993-1000.
- Ratto E, Leoncini G, Viazzi F, et al. Inappropriate left ventricular mass is associated with microalbuminuria independently of left ventricular hypertrophy in primary hypertension. *J Hypertens* 2008;26(2):345-50.
- Assadi F. C-reactive protein and incident left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Pediatr Cardiol* 2007;28(4):280-5.
- Wachtell K, Olsen MH, Dahlöf B, et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hypertens* 2002;20(3):405-12.
- Koren M, Devereux R. Role of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345.
- Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003;16:895-9.
- Okin PM, Devereux RB, Jerns C, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292:2343-9.
- Devereux RB, Wachtell K, Gerolts E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350-6.