

Relevância do Padrão de Remodelamento Ventricular no Modelo de Infarto do Miocárdio em Ratos

Relevance of the Ventricular Remodeling Pattern in the Model of Myocardial Infarction in Rats

Marcos F. Minicucci, Paula S. Azevedo, Lidiane P. Ardisson, Katashi Okoshi, Beatriz B. Matsubara, Luiz S. Matsubara, Sergio A. R. Paiva, Leonardo A. M. Zornoff

Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A relevância do padrão de remodelamento no modelo de ratos infartados não é conhecida.

Objetivo: Analisar a presença de diferentes padrões de remodelamento nesse modelo e suas implicações funcionais.

Métodos: Ratos infartados (n=46) foram divididos de acordo com o padrão de geometria, analisado pelo ecocardiograma: normal (índice de massa normal e espessura relativa normal), remodelamento concêntrico (índice de massa normal e espessura relativa aumentada), hipertrofia concêntrica (índice de massa aumentado e espessura relativa aumentada) e hipertrofia excêntrica (índice de massa aumentado e espessura relativa normal). Os dados estão em mediana e intervalo interquartil.

Resultados: Ratos infartados apresentaram apenas dois dos quatro padrões de geometria: padrão normal (15%) e hipertrofia excêntrica - HE (85%). Os grupos de padrão normal e HE não apresentaram diferenças nos valores de fração de variação de área (Normal = 32,1 - 28,8 a 50,7; HE = 31,3 - 26,5 a 36,7; $p=0,343$). Dos animais infartados, 34 (74%) apresentaram disfunção sistólica, detectada pela fração de variação de área. Considerando os dois padrões de geometria, 77% dos animais com hipertrofia excêntrica e 57% com geometria normal apresentaram disfunção sistólica ($p=0,355$). A espessura relativa da parede, os padrões de geometria e o índice de massa não foram fator de predição de disfunção ventricular ($p>0,05$). Por outro lado, o tamanho do infarto foi fator de predição de disfunção ventricular na análise univariada ($p<0,001$) e na análise multivariada ($p=0,004$).

Conclusão: Ratos submetidos à oclusão coronariana apresentam dois diferentes padrões de remodelamento, os quais não se constituem em fator de predição de disfunção ventricular. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(5): 635-639)

Palavras-chave: Remodelação ventricular, infarto do miocárdio, ratos.

Abstract

Background: The relevance of the remodeling pattern in the model of infarcted rats is not known.

Objective: To analyze the presence of different patterns of remodeling in this model and its functional implications.

Methods: Infarcted rats (n=47) have been divided according to the geometry pattern, analyzed by echocardiogram: normal (normal mass index and normal relative thickness), concentric remodeling (normal mass index and increased relative thickness), concentric hypertrophy (increased mass index and increased relative thickness) and eccentric hypertrophy (increased mass index and normal relative thickness). Data are median and interquartile range.

Results: Infarcted rats showed only two of the four geometric patterns: normal pattern (15%) and eccentric hypertrophy - EH (85%). Groups of normal pattern and EH showed no differences in the values of fractional area change (Normal = 32.1 - 28.8 to 50.7; EH = 31.3 - 26.5 to 36.7; $p = 0.343$). Out of the infarcted animals, 34 (74%) had systolic dysfunction, detected by fractional area change. Considering these two geometry patterns, 77% of animals with eccentric hypertrophy and 57% with normal geometry presented systolic dysfunction ($p=0.355$). The relative wall thickness, the geometric patterns and the body mass index were not predictors of ventricular dysfunction ($p> 0.05$). On the other hand, infarct size was a predictive factor for ventricular dysfunction in univariate analysis ($p<0.001$) and multivariate analysis ($p = 0.004$).

Conclusion: Rats that underwent coronary occlusion showed two different patterns of remodeling, which do not constitute a predictor of ventricular dysfunction. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(5): 635-639)

Keywords: Ventricular remodeling; myocardial infarction; rats.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Leonardo A. M. Zornoff •

Departamento de Clínica Médica - Rubião Jr - 18618-000 - Botucatu, SP - Brasil

E-mail: lzornoff@cardiol.br, lzornoff@fmb.unesp.br

Artigo recebido em 09/12/09; revisado recebido em 31/05/10; aceito em 17/06/10.

Introdução

Após agressão ao coração, podem ocorrer alterações moleculares, celulares e intersticiais cardíacas, que vão se manifestar clinicamente por alterações na arquitetura, no tamanho, na massa, na geometria e na função do coração. Esse fenômeno recebe o nome de remodelamento ventricular¹⁻³. Aceita-se que o processo de remodelamento desempenha papel fundamental na fisiopatologia da disfunção ventricular, já que as alterações genéticas, estruturais e bioquímicas desse processo vão resultar em progressiva deterioração da capacidade funcional do coração⁴⁻⁶.

Nos últimos anos, procurou-se identificar variáveis associadas ao processo de remodelamento que pudessem estratificar o risco de eventos cardiovasculares. Entre esses índices, destaca-se o padrão de geometria ventricular.

Em pacientes com hipertensão arterial sistêmica, observou-se que a sobrecarga de pressão pode resultar em diferentes padrões de geometria. Utilizando como variáveis ecocardiográficas o índice de massa e a espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo, os pacientes foram divididos em quatro diferentes padrões de geometria: normal (índice de massa normal e espessura relativa normal); remodelamento concêntrico (índice de massa normal e espessura relativa aumentada); hipertrofia concêntrica (índice de massa aumentado e espessura relativa aumentada); e hipertrofia excêntrica (índice de massa aumentado e espessura relativa normal). Nesse modelo, o padrão de remodelamento foi preditor de eventos cardiovasculares⁷.

Devemos considerar, no entanto, que a importância do padrão de remodelamento cardíaco no modelo do infarto agudo do miocárdio não é conhecido. Assim, o objetivo desse estudo foi analisar a presença de diferentes padrões de remodelamento em corações infartados de ratos e suas implicações funcionais.

Métodos

O protocolo experimental do presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEA) de nossa instituição, estando em conformidade com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

Infarto experimental

Foram utilizados ratos Wistar machos, pesando entre 200 e 250 gramas. Os ratos foram anestesiados com cetamina (50 mg/kg) e submetidos à toracotomia lateral esquerda. Após exteriorização do coração, o átrio esquerdo foi afastado, e a artéria coronária esquerda foi ligada com fio mono-nylon 5-0 entre a saída da artéria pulmonar e o átrio esquerdo. A seguir, o coração retornou ao tórax, os pulmões foram inflados com pressão positiva, e o tórax foi fechado por suturas com algodão 10^{8,9}. Em 18 animais, não foi realizada oclusão coronariana.

Os animais foram mantidos em gaiolas para recuperação, alimentados com ração comercial padrão e livre acesso à água, com controle de luz (ciclos de 12 horas), temperatura de aproximadamente 25° C e umidade controlada.

Estudo ecocardiográfico

Após período de observação de três meses, os animais sobreviventes foram anestesiados com cloridrato de cetamina (50 mg/kg) e xilazina (1 mg/kg), por via intramuscular, para o estudo ecocardiográfico. Após tricotomia da região anterior do tórax, os animais foram posicionados em decúbito dorsal em canaleta especialmente projetada e que permite leve rotação lateral esquerda para realização do exame, utilizando-se equipamento da Philips (modelo HDI 5000), dotado de transdutor eletrônico multifrequencial até 12 MHz. A avaliação dos fluxos transvalvar mitral e aórtico foi realizada com o mesmo transdutor, operando em 5,0 MHz. As medidas das estruturas cardíacas foram efetuadas nas imagens monodimensionais, obtidas com o feixe de ultrassom orientado pela imagem bidimensional, na posição paraesternal eixo menor. A imagem da cavidade ventricular esquerda foi obtida posicionando o cursor do modo-M entre os músculos papilares, logo abaixo do plano da valva mitral. As imagens da aorta e do átrio esquerdo foram obtidas na posição paraesternal eixo menor, com o cursor do modo-M posicionado ao nível da valva aórtica. O registro da imagem monodimensional (velocidade: 100 mm/s) foi realizado por meio da impressora modelo UP-890MD da Sony Co. Todas as medidas foram efetuadas de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography/European Association of Echocardiography*¹⁰ e já validadas no modelo de ratos infartados¹¹. O diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) e a espessura da parede posterior do VE (HDVE) foram medidos no momento correspondente ao diâmetro máximo da cavidade. O diâmetro sistólico do VE (DSVE) foi medido no momento da excursão sistólica máxima da parede posterior da cavidade. As áreas diastólicas (AD) e sistólicas (AS) do VE foram medidas no modo bidimensional, por meio de planimetria, no eixo menor. A função sistólica do VE foi avaliada calculando-se a fração de variação de área (FVA=AD-AS/AD x 100)¹¹. O fluxo diastólico transmitral (ondas E e A) foi obtido com o transdutor na posição apical de quatro câmaras. Para a espessura relativa da parede do VE, foi utilizada a fórmula: ERP = (2 x HDVE) / diâmetro diastólico. A espessura relativa foi considerada aumentada quando > 0,42¹⁰. Para o índice de massa (IMVE), foi utilizada a fórmula: IMVE = MVE / PC, em que MVE = { [DDVE + (2 x HDVE)]³ - DDVE³} x 1,04, e PC é o peso corporal do animal. O índice de massa foi considerado aumentado quando > 2,1. Esse valor correspondeu ao percentil 75% encontrado nos animais do grupo controle. Para o diagnóstico de disfunção ventricular sistólica, consideramos os valores abaixo de 37,2% para a fração de variação de área. Esse limiar foi obtido subtraindo-se dois desvios padrão da média dos valores encontrados nos animais do grupo controle.

Método estatístico

As comparações entre os grupos foram realizadas com o teste *t* de Student quando os dados apresentavam distribuição normal. Quando os dados apresentavam distribuição anormal, as comparações entre os grupos foram feitas com o teste *U* Mann-Whitney. Os dados foram expressos em média ± desvio padrão ou mediana, com percentil 25 e 75. As variáveis dicotômicas foram analisadas pelo teste do χ^2 . Os valores

Artigo Original

preditivos foram avaliados por análise de regressão linear simples. O nível de significância foi 5%. As análises estatísticas foram feitas com o programa *SigmaStat for Windows v3.5* (SPSS Inc, Chicago, IL).

Resultados

Após o período de observação de três meses, 46 animais infartados e 18 animais do grupo controle sobreviveram.

Os resultados da análise ecocardiográfica, comparando-se os animais controle e infartados, estão na Tabela 1. Os animais infartados apresentaram menor peso corporal, ERP e FAV em relação aos animais controle. Por outro lado, os animais com infarto apresentaram maiores valores de frequência cardíaca, átrio esquerdo, DDVE, DSVE e IMVE que os animais sem infarto. Não foram encontradas diferenças em relação à HDVE e à razão E/A.

Considerando os ratos submetidos à oclusão coronariana, foram observados apenas dois padrões de geometria, nas seguintes porcentagens: normal - 15% e hipertrofia excêntrica - 85%.

Os resultados da análise ecocardiográfica, de acordo com o padrão de remodelamento dos animais infartados, estão na Tabela 2. Os animais com hipertrofia excêntrica apresentaram maiores valores de DDVE, HDVE e IMVE que os animais com geometria normal. Não foram encontradas diferenças nas outras variáveis.

Considerando a função ventricular dos animais infartados, 34 animais (74%) apresentaram disfunção sistólica, detectada pela fração de variação de área. Considerando os dois padrões de geometria, 77% dos animais com hipertrofia excêntrica e 57% dos animais com geometria normal apresentaram disfunção sistólica ($p=0,355$).

Em relação aos fatores de predição de disfunção ventricular, analisou-se a influência do tamanho do infarto, do índice de massa, da espessura relativa da parede e do padrão de geometria. Na análise de regressão uni e multivariada, a espessura relativa da parede, os padrões de geometria e o índice de massa não foram fatores de predição de disfunção ventricular ($p>0,05$). Por outro lado, o tamanho do infarto foi fator de predição de disfunção ventricular na análise univariada ($p<0,001$) e na análise multivariada após ajuste para os outros fatores ($p=0,004$).

Discussão

Algumas evidências sugerem que a geometria pode ter implicações fisiopatológicas em algumas situações, como, por exemplo, na hipertensão arterial sistêmica. Considerando a falta de informações sobre a relevância do padrão de remodelamento no modelo de ratos com infarto agudo do miocárdio, o objetivo desse estudo foi analisar a presença de diferentes padrões de remodelamento e sua relação com a função ventricular nesse modelo.

Em relação à variabilidade dos padrões de geometria no caso da hipertensão arterial, apesar de os mecanismos não serem completamente esclarecidos, os quatro diferentes padrões de geometria são explicados por meio dos diferentes mecanismos fisiopatológicos para a hipertensão, com diferentes padrões hemodinâmicos. Desse modo, a geometria iria depender do grau de vasoconstrição, da intensidade da ativação de fatores neuro-humorais e da presença de sobrecarga de volume¹².

No modelo do infarto do miocárdio, no entanto, os dados sobre a variabilidade dos padrões de geometria são escassos. Verma e cols.¹³, em análise do *VALIANT Echocardiographic*

Tabela 1 - Dados ecocardiográficos dos animais controle e infartados

Variável	Normal (n=18)	IAM (n=46)	p
Peso (g)	504 ± 65	462 ± 67	0,029
FC (bpm/min)	259 (250-281)	292 (262-324)	0,007
AE (mm)	4,50 ± 1,00	6,50 ± 1,40	<0,001
DDVE (mm)	8,04 ± 1,1	10,5 ± 0,9	<0,001
DSVE (mm)	3,40 (3,12-3,47)	7,43 (7,01-8,12)	<0,001
IMVE (g/kg)	1,46 (1,25-2,10)	2,73 (2,36-3,18)	<0,001
HDVE (mm)	1,39 ± 0,24	1,45 ± 0,26	0,450
ERP	0,35 ± 0,07	0,28 ± 0,06	<0,001
FVA	58,9 ± 10,7	32,3 ± 10,1	<0,001
E/A	1,48 (1,25-1,98)	1,75 (1,29-6,07)	0,188

IAM - animais infartados; AE - diâmetro do átrio esquerdo; DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE - diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; HDVE - espessura diastólica da parede posterior; ERP - espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo; IMVE - índice de massa do ventrículo esquerdo; FVA - fração de variação de área; E/A - razão entre as ondas E e A do fluxo diastólico transmitral. Os dados estão expressos em média ± desvio padrão (para distribuição normal) ou mediana com os percentis 25 e 75 (para distribuição anormal).

Tabela 2 - Dados ecocardiográficos de acordo com a geometria ventricular em ratos com infarto do miocárdio

Variável	Normal (n=24)	Hipertrofia excêntrica (n=15)	p
Peso (g)	523 ± 75	451 ± 60	0,008
FC (bpm/min)	276 ± 27	295 ± 37	0,199
AE (mm)	6,66 ± 1,36	5,84 ± 1,59	0,162
DDVE (mm)	9,64 ± 0,8	10,6 ± 0,8	0,005
IMVE (g/kg)	1,89 (1,50-1,97)	2,80 (2,55-3,44)	<0,001
HDVE (mm)	1,22 ± 0,11	1,49 ± 0,26	0,013
ERP	0,26 ± 0,03	0,28 ± 0,06	0,250
FVA	32,1 (28,8-50,7)	31,3 (26,5-36,7)	0,343
% IAM	38 ± 12	43 ± 9	0,854
E/A	2,06 (0,88-7,85)	1,73 (1,30-5,91)	0,175

AE - diâmetro do átrio esquerdo; DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; HDVE - espessura diastólica da parede posterior; ERP - espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo; IMVE - índice de massa do ventrículo esquerdo; FVA - fração de variação de área; % IAM - tamanho do infarto. E/A - razão entre as ondas E e A do fluxo diastólico transmitral. Os dados estão expressos em média ± desvio padrão (para distribuição normal) ou mediana com os percentis 25 e 75 (para distribuição anormal).

Study¹³, observaram os quatro padrões de geometria em pacientes com disfunção ventricular após o infarto: hipertrofia concêntrica (12,6%); hipertrofia excêntrica (18,6%); remodelamento concêntrico (18,2%) e normal (50,6%). Nesse estudo, no entanto, os diferentes padrões de geometria são atribuídos às diferentes comorbidades apresentadas pelos pacientes, como, por exemplo, hipertensão arterial¹⁴.

A primeira informação relevante do nosso trabalho foi que os animais submetidos à oclusão coronariana, diferentemente do modelo da hipertensão arterial, apresentaram apenas dois dos quatro padrões de geometria descritos: normal e hipertrofia excêntrica. O fato de nossa análise não encontrar os padrões de hipertrofia e remodelamento concêntrico reforça a relevância da sobrecarga de pressão para o aparecimento desses padrões geométricos. Adicionalmente, devemos considerar que nossos animais são da mesma linhagem, sexo e idade e estão expostos às mesmas condições ambientais. Assim, a presença de dois padrões de geometria em nosso trabalho sugere que, no modelo de infarto experimental, animais com as mesmas características podem apresentar adaptações morfológicas diferentes mesmo perante uma mesma agressão.

Em relação à relevância dos padrões de remodelamento ventricular, no estudo ARIC, o tipo de hipertrofia foi associado com o tipo de disfunção ventricular. Nesse sentido, a hipertrofia excêntrica foi associada com a disfunção sistólica, enquanto a hipertrofia concêntrica foi associada com a disfunção diastólica. Por outro lado, o remodelamento concêntrico não esteve associada com a disfunção ventricular¹⁵. No estudo MESA, entretanto, pacientes com remodelamento concêntrico apresentaram disfunção sistólica, avaliada por meio de ressonância magnética¹⁶. Assim, a associação entre a geometria e a disfunção ventricular ainda é alvo de controvérsia. Em nosso estudo, os animais com padrões de geometria normal e hipertrofia excêntrica não apresentaram diferenças nas variáveis funcionais.

Outro aspecto importante é que diferentes autores mostraram que o padrão de remodelamento pode ter implicações prognósticas. Assim, em pacientes com hipertensão, o padrão de hipertrofia concêntrica foi associado com o risco aumentado de eventos cardiovasculares em relação a demais

padrões de geometria¹⁷. Outros estudos sugerem que o remodelamento concêntrico está associado ao aumento de risco de eventos cardiovasculares¹⁸⁻²². Porém, a geometria não esteve associada com pior prognóstico em outras análises²³⁻²⁵, indicando que a relevância do padrão de remodelamento em pacientes hipertensos permanece controversa. Em pacientes com infarto agudo do miocárdio, o padrão de geometria, o índice de massa e a espessura relativa da parede foram fatores preditores independentes de óbito¹³. Interessante notar que a relevância da geometria ventricular também tem sido estudada em diferentes modelos experimentais^{26,27}.

No presente estudo, deve-se considerar que somente os animais sobrevivente após três meses de IAM foram analisados, nos quais não foi observada a associação entre padrão de geometria e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Cabe a argumentação de que essa conclusão poderia ter sofrido a influência do viés de seleção. No entanto, todas as mortes ocorreram até 48 horas após o IAM, prevenindo o desenvolvimento de remodelamento ou hipertrofia concêntrica. Assim, permanece válida a afirmativa de que, no modelo de ratos submetidos à oclusão coronariana, o padrão de remodelamento não apresenta relevância em relação à função cardíaca.

Conclusão

Em conclusão, ratos submetidos à oclusão coronariana apresentam dois diferentes padrões de remodelamento, os quais não se constituem fator de predição de disfunção ventricular.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo CNPq.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Lidiane P. Ardisson pela Faculdade de Medicina de Botucatu.

Referências

1. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990; 81 (1): 1161-72.
2. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res*. 1985; 57 (1): 84-95.
3. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling- concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35 (3): 569-82.
4. Zornoff LAM, Paiva SAR, Duarte DR, Spadaro J. Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 92 (2): 150-64.
5. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med*. 2001; 110 (Suppl. 7A): 37S-46S.
6. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev*. 1999; 79 (1): 215-62.
7. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19 (7): 1550-8.
8. Zornoff LAM, Matsubara BB, Matsubara LS, Paiva SAR, Spadaro J. Early rather than delayed administration of lisinopril protects the heart after myocardial infarction in rats. *Basic Res Cardiol*. 2000; 95 (3): 208-14.
9. Minicucci MF, Azevedo PS, Duarte DR, Matsubara BB, Matsubara LS, Campana AO, et al. Comparison of different methods to measure experimental chronic infarction size in the rat model. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89 (2): 83-7.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American

- Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18 (12): 1440-63.
11. Zornoff LAM, Paiva SAR, Minicucci MF, Spadaro J. Experimental myocardium infarction in rats: analysis of the model. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (4): 426-32, 434-40.
 12. Dávila DF, Donis JH, Odreman R, Gonzalez M, Landaeta. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: should echocardiography guide the pharmacological treatment? *Int J Cardiol*. 2008; 124 (2): 134-8.
 13. Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JM, Bourgoun M, et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008; 1 (5): 582-91.
 14. Konstam M. Patterns of ventricular remodeling after myocardial infarction: clues toward linkage between mechanism and morbidity. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008; 1 (5): 592-4.
 15. Fox E, Taylor J, Taylor H, Han H, Samdarshi T, Arnett D, et al. Left ventricular geometric pattern in the Jackson Cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: Clinical correlates and influences on systolic and diastolic dysfunction. *Am Heart J*. 2007; 153 (2): 238-44.
 16. Rosen BD, Edvardsen T, Lai S, Castillo E, Pan L, Jerosch-Herold M, et al. Left ventricular concentric remodeling is associated with decreased global and regional systolic function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 2005; 112 (7): 984-91.
 17. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991; 114 (5): 345-52.
 18. de Simone G, Kitzman DW, Chinali M, Oberman A, Hopkins PN, Rao DC, et al. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study. *Eur Heart J*. 2005; 26 (10): 1039-45.
 19. Gardin JM, McClellan R, Kitzman D, Lima JA, Bommer W, Klopfenstein HS, et al. M-mode echocardiographic predictors of six-to-seven year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort. *Am J Cardiol*. 2001; 87 (9): 1051-7.
 20. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25 (4): 871-8.
 21. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension*. 2004; 43 (4): 731-8.
 22. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Manente BM, Cuccurullo F, Mezzetti A. Prognostic value of left ventricular concentric remodeling in uncomplicated mild hypertension. *Am J Hypertens*. 2004; 17 (11 Pt 1): 1035-9.
 23. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic value of left ventricular mass and geometry in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 1996; 78 (2): 197-202.
 24. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25 (4): 879-84.
 25. Ghali JK, Liao Y, Cooper RS. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31 (7): 1635-40.
 26. Azevedo PS, Minicucci MF, Matsubara BB, Matsubara LS, Duarte DR, Paiva SA, et al. Remodeling pattern and ventricular function in rats exposed to cigarette smoke. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 94 (2): 209-12.
 27. Minicucci MF, Azevedo PS, Matsubara BB, Matsubara LS, Paiva SA, Zornoff LA. Association between sphericity, ventricular function and size of the infarction in rats. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 94 (5): 645-50.