

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA**

JONATHAN BATISTA SOUZA

**Aplicação das técnicas avançadas em ecocardiografia na avaliação do átrio
esquerdo em pacientes com hipertensão arterial resistente**

São Paulo
2022

JONATHAN BATISTA SOUZA

**Aplicação das técnicas avançadas em ecocardiografia na
avaliação do átrio esquerdo em pacientes com hipertensão arterial
resistente**

Versão original

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade associada à Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Medicina/Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Souza, Jonathan Batista

Aplicação das técnicas avançadas em ecocardiografia na avaliação do átrio esquerdo em pacientes com hipertensão arterial resistente / Jonathan Batista Souza. – São Paulo, 2022.

Tese (doutorado)-Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef

Descritores: 1. Ecocardiografia Tridimensional. 2. Átrio Esquerdo 3.
Hipertensão. 4. *Strain*

USP/IDPC/Biblioteca/115/22

SOUZA JB. Aplicação das técnicas avançadas em ecocardiografia na avaliação do átrio esquerdo em pacientes com hipertensão arterial resistente [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; 2022.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Eugenio e Terezinha, exemplos de luta, dedicação e resiliência, que sempre me motivam a seguir em frente diante de qualquer adversidade.

À minha esposa Luana, meu porto seguro, por todo carinho, companheirismo e compreensão ao longo desses anos.

Ao meu filho Vitor que ressignificou a palavra amor em minha vida e por cada minuto ao seu lado.

Ao meu irmão Raphael por toda amizade e torcida.

AGRADECIMENTOS

A Deus por permitir que tudo isso fosse possível, preservando a mim e toda minha família das adversidades ao longo desses anos difíceis que nos afligiram em meio a toda essa turbulência mundial.

À minha família, pelo apoio incondicional, torcida e motivação para que pudesse concluir esse projeto.

À Comissão de Pós-Graduação por fornecer as condições para o desenvolvimento científico e, especialmente, pela sensibilidade para com os pós-graduandos durante a pandemia que tanto nos afetou.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia que me proporcionou, desde a residência em cardiologia, um ambiente propício ao desenvolvimento profissional, científico e pessoal, conseguindo reunir pessoas com os mesmos propósitos de excelência e altruísmo.

Ao Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef, orientador desta tese, pela confiança, incentivo e generosidade desde a idealização até a defesa. Um grande exemplo de conhecimento e dedicação à ciência.

Ao Dr. Márcio Gonçalves de Sousa, Chefe da Seção Médica de Hipertensão e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, por todos os conselhos, apoio e incentivos na elaboração dessa tese.

À Prof^a. Dra. Fernanda Consolim Colombo pelos valiosos ensinamentos e importantes orientações que foram essenciais para a conclusão dessa tese.

Ao Dr. Antonio Gabriele Laurinavicius por todos os conselhos, ajuda e paciência que guiaram esse meu aprendizado.

A todos funcionários do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia que apoiaram e torceram para que esse projeto tivesse êxito.

A todos os pacientes e voluntários que, além da valiosa contribuição para o estudo, sem a qual nada disso seria possível, foram muito afetuosos, tornando essa caminhada mais suave e gratificante.

À Sra. Elaine, secretária da Sessão Médica de Ecocardiografia, que sempre esteve disponível em me receber e auxiliar, ultrapassando muitas vezes suas atribuições.

Todos os colegas médicos assistentes e residentes da Seção Médica de Ecocardiografia que tanto torceram e ajudaram para a conclusão desse trabalho.

“Uma ideia que foi ativada não evoca meramente uma outra ideia. Ela ativa muitas ideias, que por sua vez ativam outras. Além do mais, apenas algumas das ideias ativadas vão aparecer registradas na consciência; a maior parte do trabalho do pensamento associativo é silencioso, oculta-se de nossos eus conscientes. A ideia de que temos acesso limitado às operações de nossas mentes é difícil de aceitar porque, naturalmente, é estranha a nossa experiência, mas é verdadeira: você sabe muito menos sobre si mesmo do que sente saber.”

Daniel Kahneman

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta apresentação:

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Dissertações e Teses da USP - Parte IV (Vancouver); 3ª edição - São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

RESUMO

Souza JB. Aplicação das técnicas avançadas em ecocardiografia na avaliação do átrio esquerdo em pacientes com hipertensão arterial resistente. [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada à Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A hipertensão arterial sistêmica pode desencadear uma série de alterações na estrutura e função cardíaca. A hipertensão arterial resistente representa um fenótipo em que as lesões progridem de maneira mais acelerada e com pior prognóstico. Isso exige uma abordagem diferenciada na busca de marcadores que indiquem a injúria cardíaca de forma precoce. Nesse contexto, a avaliação da função atrial esquerda é comumente negligenciada. O strain longitudinal do AE (SLAE) e o ecocardiograma tridimensional (ECO 3D) podem ser ferramentas complementares úteis para avaliação da função atrial de hipertensos. **Objetivo:** Avaliar se as metodologias avançadas são capazes de identificar alterações morfofuncionais no AE nos diferentes fenótipos de hipertensão. **Metodologia:** Os participantes foram divididos em três grupos a partir de dados da monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas: Hipertensos Resistentes (HR); Hipertensos Controlados (HC) e Normotensos (N). Todos foram submetidos ao ecocardiograma transtorácico convencional, complementado com uso de técnicas avançadas e os resultados comparados entre si. Os HR foram analisados quanto à presença de lesões de órgão alvo e eventos clínicos durante o período do estudo e avaliada a associação desses dados com aqueles obtidos pelas metodologias avançadas em ecocardiografia. **Resultados:** 96 pacientes foram considerados elegíveis para o estudo, sendo 32 pacientes em cada grupo. O SLAE de reservatório foi semelhante entre N ($34\% \pm 6$) e HC ($33\% \pm 6$) e reduzido nos HR ($27\% \pm 7$) – $p < 0,001$. O SLAE de conduto do AE foi maior no grupo N ($19\% \pm 6$), seguido pelo HC ($16\% \pm 5$) e HR ($12\% \pm 5$) – $p = 0,015$. O SLAE de contração do AE foi maior no HC ($17\% \pm 4$), diferindo dos grupos N ($15\% \pm 3$) e HR ($12\% \pm 5$) – $p < 0,02$. Os HR apresentaram maiores índices de rigidez do átrio esquerdo que os HC que por sua vez foram maiores do que os N – $p < 0,001$. O volume atrial máximo indexado obtido ao ECO 3D apresentou-se semelhante entre HR ($29\text{mL} \pm 8$) e HC ($28\text{mL} \pm 7$), porém com maiores valores do que os estimados nos N ($23\text{mL} \pm 5$) – $p < 0,001$. A fração de esvaziamento do AE total foi semelhante nos HR ($46\% \pm 7$) e HC ($47\% \pm 8$), mas reduzida em relação aos N ($51\% \pm 7$) – $p = 0,02$. A fração de esvaziamento do AE passiva do grupo

N ($33\% \pm 9$) foi maior do que os demais, sem diferença entre HC ($26\% \pm 8$) e HR ($25\% \pm 9$) – $p < 0,01$. A fração de esvaziamento do AE ativa não apresentou qualquer diferença entre os grupos – $p = 0,82$. **Conclusão:** As metodologias avançadas, especialmente o SLAE, se mostraram marcadores de dano miocárdico, com evidência de alteração tanto em HR quanto em HC.

Palavras-chave: Hipertensão. Átrio Esquerdo. Ecocardiografia. *Strain* longitudinal. Tridimensional.

ABSTRACT

Souza JB. Application of advanced techniques in echocardiography in the evaluation of the left atrium in patients with resistant arterial hypertension. [thesis]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entity Associated with the University of São Paulo; 2022.

Background: Hypertension can trigger a series of modifications in cardiac structure and function. Resistant arterial hypertension represents a phenotype in which the lesions rapidly progress with a worse prognosis. This requires a differentiated search approach for markers that indicate early cardiac injury. In this context, the assessment of left atrial function is commonly neglected. Left atrium strain (S-LA) and three-dimensional echocardiography (3D ECHO) can be an useful complementary tools for assessing atrial function in hypertensive patients. **Objective:** To evaluate whether advanced methodologies are able to identify morphofunctional changes in the LA in different phenotypes. **Methodology:** Participants were divided into three groups based on 24-hour ambulatory blood pressure monitoring: resistant hypertensive (RH); controlled hypertensives (CH) and normotensives (N). All underwent conventional transthoracic echocardiography, complemented by the use of advanced techniques and the results were compared. RH group were analyzed for the presence of target organ lesions and clinical events during the study period and the association of this data with those obtained by advanced echocardiography methodologies was evaluated. **Results:** 96 patients were allocated to the study with 32 patients in each group. Reservoir S-LA was similar between N ($34\% \pm 6$) and CH ($33\% \pm 6$) and reduced in RH ($27\% \pm 7$) – $p < 0,001$. Conduit S-LA was higher in the N ($19\% \pm 6$), followed by HC ($16\% \pm 5$) and HR ($12\% \pm 5$) – $p = 0,015$. Contractile S-LA was higher in the CH ($17\% \pm 4$), differing from the N ($15\% \pm 3$) and RH ($12\% \pm 5$) – $p < 0,02$. The RH had higher left atrial stiffness rates than the CH, which were higher than the N – $p < 0,001$. Indexed maximum atrium volume presented obtained by 3D ECHO was similar between HR ($29\text{mL} \pm 8$) and HC ($28\text{mL} \pm 7$), but with higher values than those estimated in N ($23\text{mL} \pm 5$) $p < 0,001$. Total LA emptying fraction was similar in RH ($46\% \pm 7$) and HC ($47\% \pm 8$), but reduced in relation to N ($51\% \pm 7$) – $p = 0.02$. Passive LA emptying fraction of the N ($33\% \pm 9$) group was higher than the others, with no difference between HC ($26\% \pm 8$) and HR – $p < 0.01$. The active LA emptying fraction did not show any difference between the groups – $p = 0.82$.

Conclusion: Advanced methodologies, especially S-LA, proved to be markers of myocardial damage, showing evidence of alteration in both HR and HC.

Keywords: Hypertension. Left Atrium. Echocardiography. Longitudinal strain. Three-dimensional.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	História natural da HAS.....	2
Figura 2 -	Apresentação clínica da HAS conforme o número de classes anti-hipertensivas.....	6
Figura 3 -	Algoritmo para avaliação de HAR.....	8
Figura 4 -	Alterações fisiopatológicas da HAS no sistema cardiovascular.....	11
Figura 5 -	Componentes do átrio esquerdo e estruturas relacionadas.....	14
Figura 6 -	Modo M do AE.....	17
Figura 7 -	Modo 2D do AE.....	18
Figura 8 -	Desenho esquemático da curva de variação volumétrica do átrio esquerdo ao longo do ciclo cardíaco.....	20
Figura 9 -	Exemplo da avaliação do AE pelo ECO 3D.....	21
Figura 10 -	Desenho esquemático para o cálculo das frações de esvaziamento do AE.....	22
Figura 11 -	Esquema sobre a metodologia do <i>strain</i> pelo <i>speckle tracking</i>	24
Figura 12 -	Cálculo do <i>strain</i> longitudinal do AE.....	24
Figura 13 -	Curva do SLAE e suas respectivas fases, utilizando a onda R como marcador inicial.....	25
Figura 14 -	Curva do SLAE e suas respectivas fases, utilizando a onda P como marcador inicial.....	26
Figura 15 -	Avaliação do <i>strain</i> pelo STE utilizando a onda R do complexo QRS como marcador inicial.....	27
Figura 16 -	Fases do SLAE e suas respectivas correspondências dentro do ciclo cardíaco.....	28
Figura 17 -	Massa indexada e espessura relativa de parede.....	50
Figura 18 -	Relação E/A e relação E/e'.....	51
Figura 19 -	Rigidez do AE.....	52
Figura 20 -	<i>Strain</i> longitudinal do AE.....	53

Figura 21 - Correlação do volume do AE máximo medido pelo ECO 2D e 3D.....	55
Figura 22 - Fração de esvaziamento do AE.....	56
Figura 23 - <i>Strain</i> longitudinal do VE.....	57
Figura 24 - Correlação entre SLAE e SLVE.....	58
Figura 25 - Correlação entre SLAE e vol. AE 3D máximo.....	59
Figura 26 - Correlação entre SLAE e IMVE.....	60
Figura 27 - Correlação entre SLAE e relação E/e'.....	61
Figura 28 - Anormalidades subclínicas e parâmetros ecocardiográficos....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Comparativo dos conceitos de HAR de acordo com as diretrizes da SBC/ESC/ESH e ACC/AHA.....	7
Tabela 2 -	Definição e prevalência dos diferentes tipos da HAR.....	9
Tabela 3 -	Parâmetros clínicos e demográficos da amostra.....	46
Tabela 4 -	Parâmetros ecocardiográficos medidos pela metodologia convencional.....	48
Tabela 5 -	Rigidez do AE.....	52
Tabela 6 -	SLAE 2D nos diferentes grupos estudados.....	53
Tabela 7 -	Volumes do AE medidos pelo ECO 3D nos diferentes grupos estudados.....	54
Tabela 8 -	Frações de esvaziamento do AE medidos pelo ECO 3D nos diferentes grupos estudados.....	55
Tabela 9 -	SLVE nos diferentes grupos estudados.....	57
Tabela 10 -	Variação do nível pressórico e número de classes anti-hipertensivas no início e término do estudo.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	bidimensional
3D	tridimensional
AAE	apêndice atrial esquerdo
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AE	átrio esquerdo
AHA	<i>American Heart Association</i>
Ao	aorta
AVE	acidente vascular encefálico
AVC	fechamento da valva aórtica – do inglês: <i>aortic valve closur</i>
BB	beta bloqueador
BCC	bloqueador de canal de cálcio
BRA	bloqueador do receptor da angiotensina
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CPH	cardiopatia hipertensiva
DD	disfunção diastólica
DCV	doença cardiovascular
DDVE	diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DP	desvio padrão
DIU	diurético tiazídico
DRC	doença renal crônica
ECG	eletrocardiograma
ECO	ecocardiograma
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
FA	fibrilação atrial
FC	frequência cardíaca
FEAE	fração de esvaziamento atrial total
FEAE-ativa	fração de esvaziamento atrial ativa
FEAE-passiva	fração de esvaziamento atrial passiva
GE	<i>General Eletric</i>

HAS	hipertensão arterial sistêmica
HAR	hipertensão arterial resistente
HC	hipertenso controlado
HR	hipertenso resistente
HVE	hipertrofia ventricular esquerda
IC	insuficiência cardíaca
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IECA	inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IMC	índice de massa corpórea
IMVE	índice de massa do ventrículo esquerdo
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
LOA	lesão de órgão alvo
MAPA	monitorização ambulatorial de pressão arterial
MRPA	monitorização residencial de pressão arterial
N	normotenso
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
QRS	complexo QRS do eletrocardiograma
RmAE	remodelamento atrial esquerdo
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SC	superfície corpórea
STE	<i>speckle tracking</i> bidimensional
SLAE	<i>strain</i> longitudinal do átrio esquerdo
SLVE	<i>strain</i> longitudinal do ventrículo esquerdo
TDI	<i>tissue doppler imaging</i>
VE	ventrículo esquerdo
VPID	veia pulmonar inferior direita
VPIE	veia pulmonar inferior esquerda
VPSD	veia pulmonar superior direita
VPSE	veia pulmonar superior esquerda
Vol.AE	volume do átrio esquerdo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE SÍMBOLOS

°	graus
%	percentual
>	maior que
<	menor que
≥	maior ou igual
≤	menor ou igual
±	mais ou menos
bpm	batimentos por minuto
Ca ²⁺	cálcio iônico
g	grama
g/m ²	grama por metro quadrado
Kg/m ²	quilograma por metro quadrado
m ²	metro quadrado
mL	mililitros
mL/m ²	mililitros por metro quadrado
m/s	metro por segundo
mmHg	milímetro de mercúrio
mm	milímetro
ms	milissegundo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	2
1.1	Hipertensão Arterial Resistente (HAR).....	5
1.1.1	Definição de HAR.....	5
1.1.2	Epidemiologia da HAR.....	9
1.2	A hipertensão e o impacto no sistema cardiovascular	10
1.2.1	Átrio esquerdo – Estrutura e função no coração normal.....	13
1.2.2	Remodelamento atrial esquerdo (RmAE).....	15
1.3	A ecocardiografia na avaliação do átrio esquerdo dos pacientes hipertensos.....	16
1.3.1	Avaliação do AE pelas metodologias convencionais.....	16
1.3.2	Avaliação do átrio esquerdo pelas técnicas avançadas em ecocardiografia.....	19
1.3.2.1	Ecocardiografia tridimensional.....	20
1.3.2.2	Análise da deformação do AE pelo <i>strain</i>	23
1.4	Justificativa do estudo.....	39
2	HIPÓTESE.....	31
3	OBJETIVOS.....	33
3.1	Primários.....	33
3.2	Secundários.....	33
4	METODOLOGIA.....	35
4.1	Delineamento e casuística.....	35
4.2	Seleção da população do estudo.....	35
4.2.1	Critérios de inclusão.....	35
4.2.2	Critérios de exclusão.....	36
4.3	MÉTODOS.....	38
4.3.1	Avaliação clínica dos participantes.....	38
4.3.2	Eletrocardiograma (ECG).....	38
4.3.3	Monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (MAPA).....	38
4.3.4	Monitorização eletrocardiográfica de 24 horas (Holter).....	39
4.3.5	<i>Clearence</i> de creatinina.....	39
4.3.6	Ecocardiograma.....	39
4.3.6.1	Análise de reprodutibilidade dos parâmetros de ECO 3D e SLAE.....	42

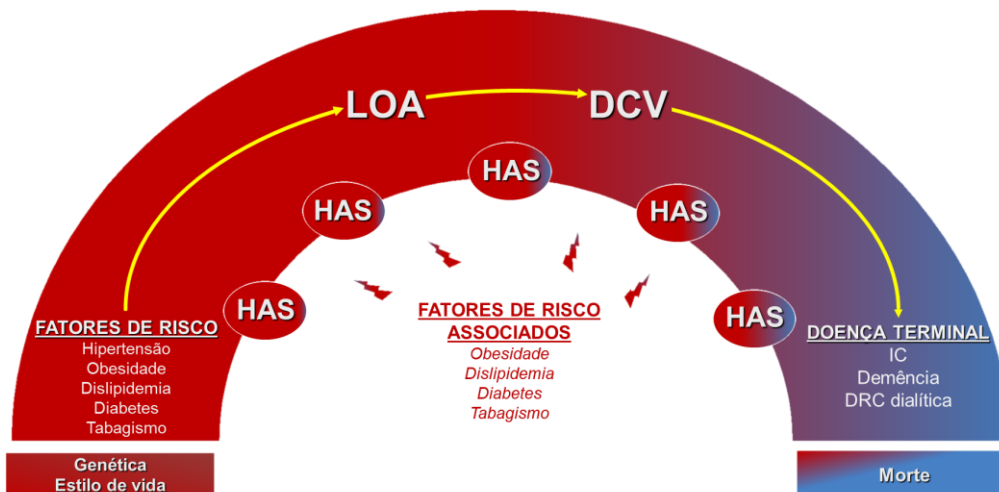
4.3.7	Seguimento dos pacientes hipertensos resistentes.....	43
4.4	Análise estatística.....	44
4.4.1	Cálculo do tamanho amostral.....	44
5	RESULTADOS.....	46
5.1	Características clínicas da população do estudo.....	46
5.2	Análise por meio do eco transtorácico convencional.....	48
5.3	Análise por meio das metodologias avançadas em ecocardiografia.....	51
5.3.1	Análise da rigidez do AE.....	51
5.3.2	Análise dos componentes do SLAE.....	52
5.3.3	Avaliação morfológica do AE pelo ECO 3D.....	54
5.3.4	Avaliação funcional do AE pelo ECO 3D.....	55
5.3.5	SLVE.....	56
5.4	Correlações entre o SLAE e outros parâmetros ecocardiográficos.....	58
5.4.1	SLAE e Vol. AE 3D máximo.....	58
5.4.2	SLAE e IMVE.....	60
5.4.3	SLAE e Relação E/e'.....	61
5.5	Avaliação das anormalidades subclínicas.....	62
5.6	Avaliação dos eventos clínicos.....	63
5.7	Análise intra e interobservador.....	63
5.8	Análise multivariada.....	64
6	DISCUSSÃO.....	66
7	LIMITAÇÕES.....	78
8	CONCLUSÃO.....	80
	REFERÊNCIAS.....	82
	ANEXOS.....	94
	APÊNDICES.....	108

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença de etiologia multifatorial, caracterizada por uma elevação sustentada da pressão arterial acima de valores arbitrariamente pré-definidos e a partir dos quais os benefícios do tratamento superam os seus riscos¹⁻⁴. Embora a prevalência da HAS possa variar de acordo com a metodologia e casuística utilizadas, estima-se que no mundo 1,13 bilhões de indivíduos sejam hipertensos⁵. No Brasil, calcula-se que haja mais de 60 milhões de brasileiros portadores de HAS, correspondendo a aproximadamente 30% de sua população⁶. Além disso, há importante contribuição da HAS na carga global de morbidades e anos de vida perdidos por incapacidade que a tornam, atualmente, o principal fator de risco modificável para doença cardiovascular (DCV)⁷. Atribui-se ao menos 45% das mortes por DCV e 51% dos acidentes vasculares encefálicos (AVE) aos impactos da HAS. Os mecanismos subjacentes que levam ao aumento da morbimortalidade relacionada à hipertensão podem ser notados pela série de alterações geradas pela HAS ao longo dos anos, sobretudo se não controlada adequadamente, em diferentes órgãos-alvo, entre eles o coração, cérebro, rins, olhos e a vasculatura periférica. A interação de fatores genéticos e ambientais associada às comorbidades podem aumentar a velocidade de progressão desse processo degenerativo, levando a um prognóstico ainda pior (Figura 1).

Figura 1 – História natural da HAS.



DCV = doença cardiovascular; DRC = doença renal crônica; HAS = hipertensão arterial sistêmica; IC = insuficiência cardíaca; LOA = lesão de órgão alvo.

Essa relevância e os possíveis danos resultantes do tratamento inadequado, assim como a possibilidade de redução de eventos cardiovasculares com a instituição de medidas eficazes têm justificado a recomendação de uma ampla abordagem ao paciente hipertenso tanto em diretrizes nacionais quanto internacionais. Os cuidados a esses pacientes vão desde a confirmação do diagnóstico em fases iniciais, a pesquisa de causas secundárias, avaliação de risco cardiovascular, investigação de lesões de órgão alvo até as terapias de controle dos níveis pressóricos^{4,8}. Essas intervenções visam retardar de maneira precoce a progressão da doença para estágios mais avançados, permitindo a redução de sua morbimortalidade e não somente o controle dos níveis pressóricos¹.

Entretanto, uma parcela dos hipertensos apresenta um fenótipo mais grave e desafiador do espectro clínico da HAS no qual são necessárias várias classes medicamentosas para o controle dos níveis pressóricos ou, por vezes, esse controle não é atingido a despeito de toda terapia existente^{1,2}. Esse grupo específico de pacientes tem sido denominado de hipertensos resistentes (HR) e apresenta um prognóstico pior, evoluindo com uma progressão mais acelerada das lesões de órgãos alvo e manifestações clínicas em fase mais precoce da vida⁹⁻¹¹. Os HR, em especial, necessitam de abordagens diferenciadas, de maneira individualizada e ciclos de avaliação-intervenção-reavaliação particularmente assertivos e frequentes¹⁻⁴.

Nesse contexto, o ecocardiograma (ECO) destaca-se por ser um exame amplamente disponível e de fácil realização quando comparado aos demais métodos de imagem cardiovascular. Por meio do ECO é possível identificar as consequências da injúria cardíaca resultantes da HAS. As modificações comumente observadas pela HAS não controlada são a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), alterações na geometria e na função diastólica do ventrículo esquerdo (VE), além de isquemia miocárdica¹². A HVE é consequência do aumento da massa miocárdica, sendo o padrão concêntrico o mais frequentemente encontrado, e o excêntrico observado nos estágios mais avançados¹³. Estudos demonstraram ser a HVE preditora independente de eventos cardíacos adversos e poder regredir com a terapia apropriada, reduzindo substancialmente o risco cardiovascular, independentemente do controle pressórico^{14,15}. As alterações da função diastólica, o aumento nas pressões de enchimento ventricular e o remodelamento cardíaco também podem ocorrer, predispondo os hipertensos a eventos cardiovasculares e insuficiência cardíaca (IC), independentemente da massa cardíaca e dos níveis de pressão arterial^{13,16}. De forma semelhante, o ECO, tanto pela avaliação em repouso quanto sob estresse

(farmacológico ou físico), permite a identificação de alterações na contratilidade segmentar e global que podem ser resultados de uma perfusão inadequada¹⁷.

A identificação de alterações subclínicas, que surgem em fases iniciais do processo, têm sido útil no estabelecimento do diagnóstico, além de fornecer informações para o clínico na estratificação de risco cardiovascular e instituição de metas terapêuticas mais rigorosas para aqueles que apresentam pior prognóstico. Assim, é possível iniciar e adequar o tratamento do paciente de maneira mais individualizada, aumentando as chances de sucesso na redução da morbimortalidade da HAS. No entanto, os parâmetros recomendados para esse fim, segundo as diretrizes de hipertensão atuais, estão relacionados às modificações geradas no VE, particularmente a HVE¹⁻⁴. Sabe-se, porém, que a HAS pode levar a outras alterações além da HVE e que não estão contempladas nesses documentos. O átrio esquerdo (AE), por exemplo, também sofre danos resultantes da sobrecarga pressórica, que pode ser notado por alterações em sua estrutura¹⁸. Nesse caso, o ECO também é capaz de detectar esses achados, como o aumento do volume do AE, um estabelecido marcador de disfunção diastólica e preditor de eventos clínicos¹⁹. No entanto, diferentemente do VE, somente as alterações estruturais do AE são bem acessadas pelo ECO convencional. A avaliação da função do AE por esse método requer do ecocardiografista uma série de procedimentos que consomem tempo e tornam essa avaliação menos prática. Além disso, todos esses parâmetros habitualmente avaliados pelo ECO convencional têm em comum o fato de se desenvolverem somente quando já existe aumento crônico e persistente das pressões de enchimento ventricular.

Visando a busca por novos marcadores capazes de identificar lesões de maneira mais precoce, o desenvolvimento e o estudo das tecnologias avançadas em ecocardiografia, tais como o *strain* longitudinal pelo *Speckle Tracking* (STE) e o ecocardiograma tridimensional (ECO 3D) têm fornecido informações mais detalhadas em relação ao ECO convencional. De fato, já existem dados sobre a capacidade de detecção precoce de alterações com o uso dessa tecnologia em HR, mas seu uso tem focado especialmente na análise da cavidade ventricular esquerda²⁰. Apesar de existirem evidências a respeito das metodologias avançadas na análise da cavidade atrial em diversas patologias, incluindo a HAS²¹⁻²⁴, não há informações comparando diferentes fenótipos de HAS, especialmente os HR, com foco na cavidade atrial esquerda.

O estudo desses parâmetros ecocardiográficos, especialmente aqueles relacionados à anatomia e função atriais, obtidos por meio das tecnologias avançadas,

como o ECO 3D e o *strain* longitudinal do AE (SLAE), podem permitir a melhor compreensão dos efeitos da HAS no coração, bem como fornecer dados incrementais ao ECO transtorácico convencional, capazes de amparar o médico na tomada de decisão clínica frente aos pacientes hipertensos.

1.1 Hipertensão Arterial Resistente (HAR)

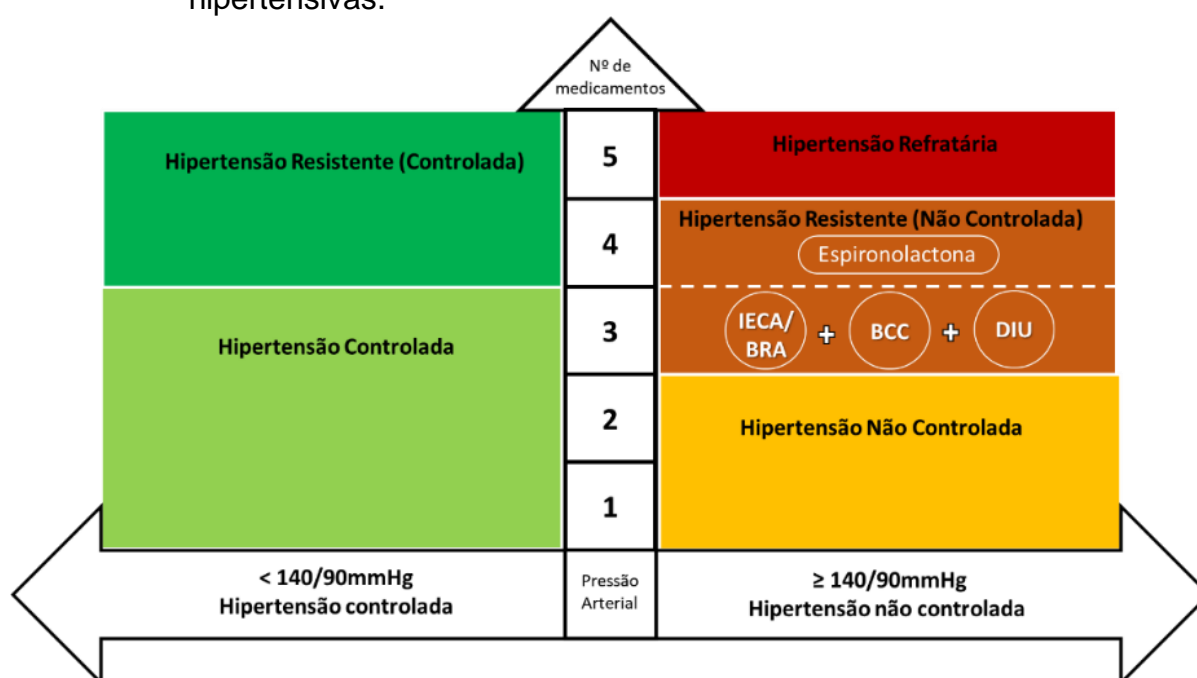
Os primeiros relatos de formas de apresentação da HAS em que o paciente não atingia um controle pressórico adequado, a despeito de toda terapia anti-hipertensiva existente, datam da década de 50. Inicialmente esse grupo portador de hipertensão de difícil controle também era denominado hipertenso refratário²⁵ ou hipertenso resistente²⁶. Em 2008, as terminologias “hipertensão de difícil controle”, “hipertensão arterial resistente” e “hipertensão refratária” coexistiam na literatura. Nesse mesmo ano, houve a primeira tentativa de unificação dos termos com a realização do primeiro posicionamento da *American Heart Association* (AHA) sobre o tema, recomendando a utilização da expressão “hipertensão arterial resistente” para se referir a esse fenótipo da HAS²⁷. Entretanto, mesmo no grupo de pacientes HR, constatou-se que existe uma apresentação ainda mais grave, caracterizada pela não resposta ao tratamento, apesar do uso de boa parte do arsenal terapêutico que foi desenvolvido. Isso motivou o uso da denominação “hipertensão refratária” a esse fenótipo extremo da HAR^{28,29}. A partir da inclusão dessas terminologias nas diretrizes, ocorreram modificações nas definições ao longo dos anos, permanecendo pequenas diferenças entre elas, na busca de uma melhor caracterização dessa população.

1.1.1 Definição de HAR

Atualmente a HAR é caracterizada quando a pressão arterial permanece acima das metas recomendadas apesar das modificações do estilo de vida associada ao uso de três anti-hipertensivos de diferentes classes, incluindo um bloqueador do sistema renina angiotensina (inibidor da enzima conversora da angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensina), um bloqueador dos canais de cálcio de ação prolongada e um diurético tiazídico de longa ação em doses máximas preconizadas e toleradas, administradas com frequência, dosagem apropriada e comprovada adesão. Também estão incluídos nessa definição pacientes que atingem a meta pressórica com quatro ou mais classes de fármacos

anti-hipertensivos (hipertensão arterial resistente controlada). Adicionalmente, recomenda-se a confirmação da meta não atingida fora do ambiente do consultório pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24 horas (MAPA 24h) ou a Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA). Somente aqueles HR que não apresentam controle da PA com uso adequado de cinco ou mais classes anti-hipertensivas são caracterizados como hipertensos refratários¹⁻⁴. A Figura 2 ilustra fenótipos da HAS, segundo o número de classes anti-hipertensivas.

Figura 2 – Apresentação clínica da HAS conforme o número de classes anti-hipertensivas.



IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; BCC = bloqueador de canal de cálcio; DIU = diurético tiazídico; mmHg = milímetro de mercúrio.

Fonte: Adaptado de Barroso et al.,¹

Um dos principais pontos de conflito nas diretrizes quanto à definição de HAR, refere-se às metas terapêuticas que caracterizam o indivíduo com essa apresentação, uma vez que se pode estabelecer uma maior ou menor população de acordo com o ponto de corte definido para esse diagnóstico. Ademais, pode influenciar na quantidade de classes anti-hipertensivas necessárias para que se atinja o controle considerado adequado de acordo com a referência analisada. Outros pontos também podem divergir entre os diferentes documentos, conforme podemos observar na Tabela 1.

Tabela 1 - Comparativo dos conceitos de HAR de acordo com as diretrizes da SBC, ESC/ESH e ACC/AHA.

REFERÊNCIA	ANO	META	OBSERVAÇÕES
Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2020 ¹ .	2020	PA < 140/90 mmHg	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estabelece o valor fixo de 140/90mmHg para definição; 2. Não inclui necessidade da presença de um diurético tiazídico de longa ação. Entretanto para HAS refratária é exigido que haja um tiazídico de ação prolongada.
Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente (Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC) ² .	2020	PA < 140/90 mmHg	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cita o valor de 140/90 mmHg para o diagnóstico, entretanto inclui no conceito a palavra “metas” que podem modificar de acordo com o risco cardiovascular do paciente; 2. Afirma a necessidade do uso de um diurético tiazídico de longa ação.
European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension (ESC/ESH) ³ .	2018	PA < 140/90 mmHg	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estabelece o valor fixo de 140/90mmHg para definição; 2. Há um destaque para necessidade de adesão às modificações no estilo de vida; 3. Não inclui a necessidade de um tiazídico de longa ação.
American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) ⁴ .	2017	PA < 130/80 mmHg	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estabelece um valor fixo mais baixo de PA para o diagnóstico; 2. Não inclui a necessidade de um tiazídico de longa ação.

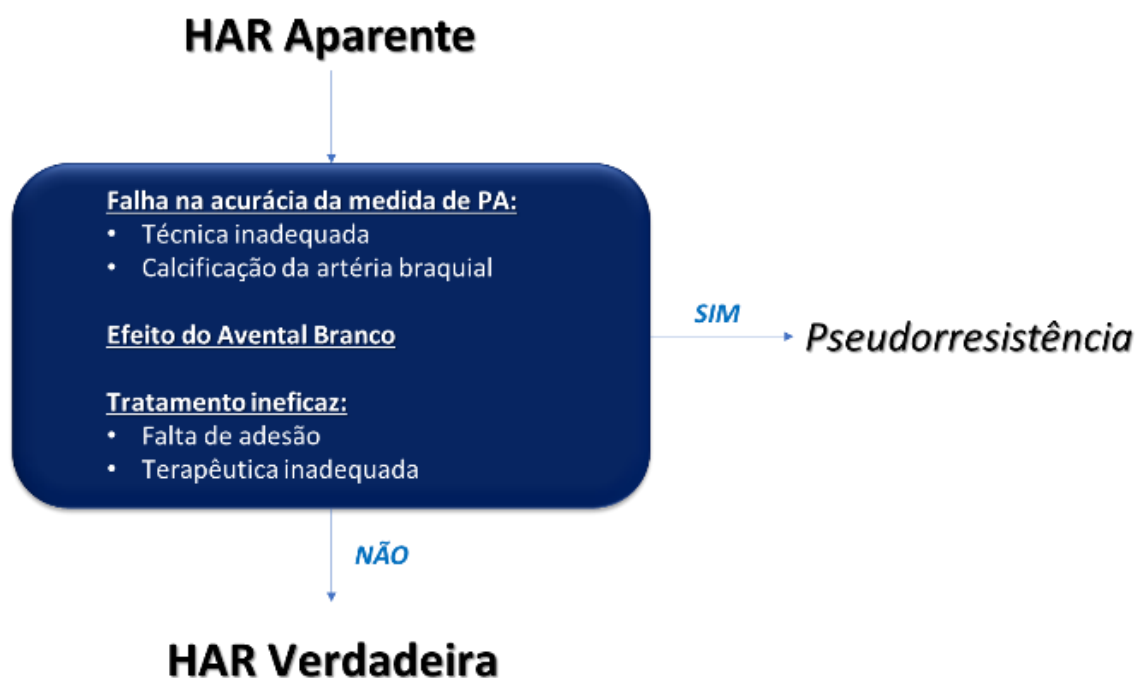
ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; ESC/ESH = European Society of Cardiology / European Society of Hypertension; HAS = hipertensão arterial sistêmica; mmHg = milímetro de mercúrio; PA = pressão arterial; SBC = Sociedade Brasileira de Cardiologia.

No processo de triagem e identificação da população hipertensa resistente, é fundamental que dois pontos sejam confirmados: o controle pressórico e o tratamento efetivo realizado. Em relação à medida da pressão arterial, deve-se afastar vieses tais como falhas na técnica de medida da PA³⁰ e o efeito do avental branco³¹, que podem superestimar

os níveis pressóricos e rotular erroneamente o paciente como portador de HAR. A terapia instituída, por sua vez, depende não somente de uma combinação adequada com medicações sinérgicas em posologias corretas, mas de uma adesão por parte do paciente ao tratamento proposto, incluindo as mudanças no estilo de vida. O conjunto de situações clínicas que pode induzir a um diagnóstico incorreto de HAR verdadeira, denomina-se pseudorresistência³².

Para evitar erros na medição da PA, deve-se ter atenção especial à preparação do paciente, às condições ambientais e ao tamanho do manguito, pois esses fatores podem influenciar de maneira considerável nos valores obtidos. Estima-se que em torno de 30% a 50% dos hipertensos que utilizam medicações anti-hipertensivas tenham uma aderência inadequada. Parte dessa proporção está relacionada à quantidade elevada de medicamentos, complexidade na dosagem, custos, elevado índice de efeitos colaterais, relação médico-paciente comprometida e pouca insistência no convencimento do paciente a aderir ao tratamento³³. Outros fatores podem ser causas de pseudorresistência, como a calcificação significativa da artéria braquial (especialmente em idosos) e o uso inadequado de doses ou combinações ineficazes de drogas anti-hipertensivas⁴. A Figura 3 apresenta de forma esquemática o processo de avaliação de HAR.

Figura 3 – Algoritmo para avaliação de HAR.



PA = pressão arterial; HAR = hipertensão arterial resistente.
Fonte: Imagem cedida por Dr. Antônio Laurinavicius.

1.1.2 Epidemiologia da HAR

Embora a proporção mundial de indivíduos portadores de HAS apresente uma certa estabilidade ao longo dos últimos anos, o número absoluto de casos tem aumentado globalmente⁷. De maneira semelhante, a população de pacientes com HAR também segue a mesma tendência. Estima-se que 10 a 20% dos hipertensos sejam resistentes, totalizando algo em torno de 200 milhões de portadores de HAR⁹. Uma metanálise de estudos realizados entre 1991 e 2012, incluindo mais de novecentos mil hipertensos tratados, encontrou uma prevalência de HAR de 13,7% (IC 95%: 11,2%-16,2%) em estudos observacionais e de 16,3% (IC 95%: 10,7%-21,9%) em estudos randomizados. Entretanto, sabe-se que, pela diversidade das populações analisadas e diferentes metodologias dos estudos que incluem a própria definição da HAR, a sua real prevalência global é incerta e justificam essa ampla variabilidade nas taxas encontradas².

Como a maioria desses estudos populacionais realizados, não levam em consideração a possibilidade de pseudorresistência, novos estudos, considerando as definições de HAR aparente e HAR verdadeira têm sido realizados. A Tabela 2 resume as respectivas prevalências, considerando uma nova metanálise de dados mais recentes³⁴.

Tabela 2 - Definição e prevalência dos diferentes tipos de HAR.

TIPO	DEFINIÇÃO	PREVALÊNCIA
HAR aparente	Compreende o amplo grupo de pacientes com HAR verdadeira e pseudorresistência.	14,7% (IC 95%: 13,1% - 16,3%)
Pseudorresistência	Compreende o grupo de pacientes que utilizam 3 ou mais classes anti-hipertensivas, mas devido a vieses de medição da PA ou tratamento inadequado.	10,3% (IC 95%: 6,0% - 15,5%)
HAR verdadeira	Compreende o grupo de pacientes realmente resistentes em que foram afastadas todas as causas de pseudorresistência.	10,3% (IC 95%: 7,6% - 13,2%)

IC = insuficiência cardíaca; HAR = hipertensão arterial resistente; PA = pressão arterial.

No Brasil, o ReHOT *study*, um estudo multicêntrico, encontrou uma prevalência de HAR de 11,7%. É importante frisar que nesse trabalho, os autores utilizaram a MAPA de 24

horas (minimizando o efeito do jaleco branco), além de uma avaliação da adesão por meio da contagem de pílulas, tornando esse achado a evidência mais robusta sobre a HAR verdadeira em nosso meio até a presente data¹¹.

Em relação à incidência e o prognóstico da HAR, Daugherty et al.,³⁵ acompanharam mais de duzentos mil hipertensos no período entre 2002 a 2006. A taxa de novos diagnósticos de HAR foi de 1,9% em um ano e meio de seguimento (0,7 casos/100 pacientes-ano). Além disso, o prognóstico mostrou-se pior no grupo portador de HAR, com risco de eventos cardiovasculares adversos (morte, AVE, IAM não fatal, IC e lesão renal) entre pacientes com HAR foi 1,47 vezes maior (IC 95%: 1,33-1,62; $p < 0,001$) em 3,8 anos de acompanhamento do que os não resistentes com níveis tensionais controlados após ajuste para o paciente e características clínicas. Parte desse pior prognóstico pode ser explicada pela maior alteração gerada pela HAR no sistema cardiovascular do indivíduo. A HAR, por apresentar uma resposta inadequada ao tratamento convencional, submete o organismo a um grau de sobrecarga pressórica maior quando comparados àqueles indivíduos em que se consegue um controle satisfatório. Conseqüentemente, apresentam maior risco de lesões de órgãos alvo, além de maior morbidade e mortalidade, a despeito do uso da terapia apropriada³⁶. Por outro lado, a HAR e as alterações no sistema cardiovascular podem tornar o controle pressórico ainda mais difícil de ser alcançado³⁷.

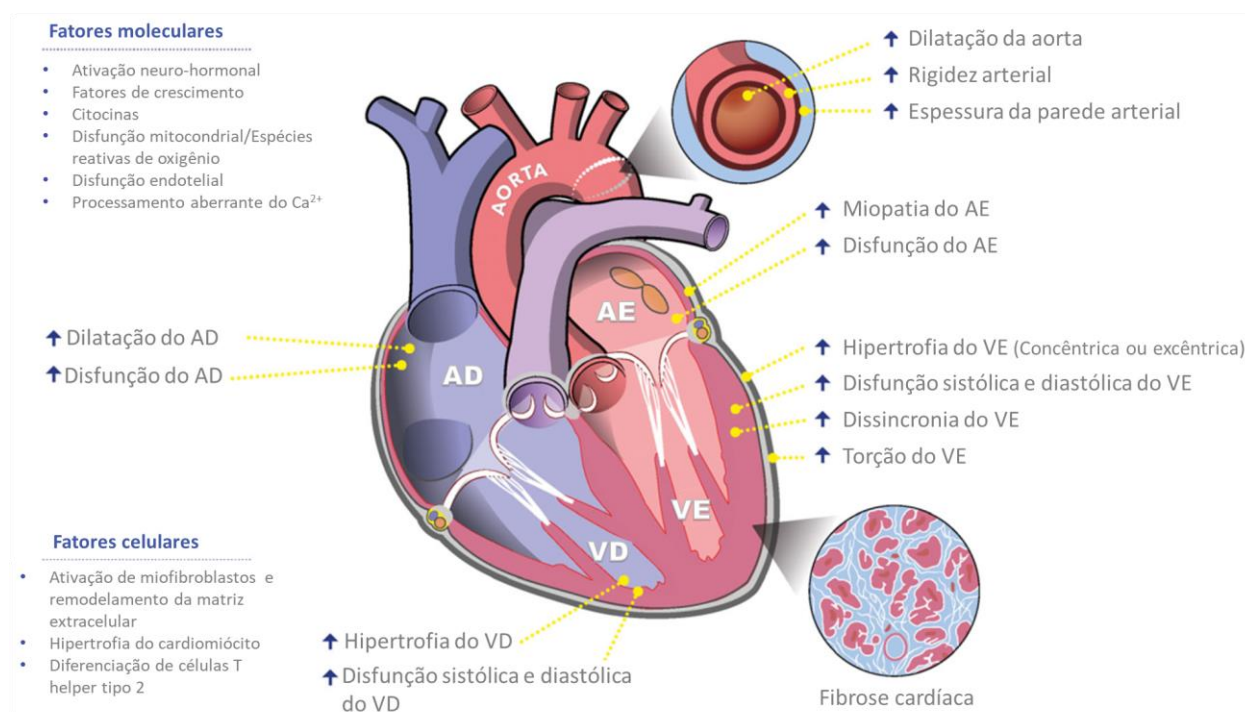
1.2 A hipertensão e o impacto no sistema cardiovascular

O tecido miocárdico normal é composto, além dos cardiomiócitos, por células intersticiais (endotélio, células musculares lisas dos vasos, fibroblastos, macrófagos, mastócitos e células dendríticas e linfócitos); e uma rede de proteínas de matriz extracelular e moléculas de sinalização celular³⁸. O desempenho cardíaco adequado depende fundamentalmente de uma adequada interação entre as células musculares cardíacas e o interstício intacto³⁹. A elevação persistente da pressão arterial ao longo dos anos atua como um mecanismo de estresse e injúria, levando a uma desorganização dessa microarquitetura. Esse conjunto de alterações estruturais, funcionais e fenotípicas que incluem a fibrose e o remodelamento das câmaras cardíacas e do sistema arterial compõem a chamada cardiopatia hipertensiva (CPH)¹⁸.

A fibrose cardíaca é o componente central da CPH que se caracteriza pelo desarranjo estrutural promovido pelo acúmulo de proteínas de matriz extracelular no

miocárdio e ao redor da microvasculatura. Como resultado, ocorre aumento da rigidez, remodelamento das câmaras cardíacas e anormalidades de condução predispondo a arritmias cardíacas e disfunção ventricular (diastólica e sistólica)⁴⁰. A Figura 4 resume as principais alterações fisiopatológicas da HAS no sistema cardiovascular.

Figura 4 – Alterações fisiopatológicas da HAS no sistema cardiovascular.



AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; Ca²⁺ = íon cálcio; HAS = VD: ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

Fonte: Adaptado de Nwabuo et al.¹⁸

Estudos iniciais sobre a CPH focaram predominantemente nas alterações estruturais do VE, principalmente aquelas relacionadas à geometria ventricular. Entretanto, dados mais recentes têm mostrado um espectro mais amplo de apresentações que podem se manifestar não somente no VE, mas nas demais câmaras cardíacas e estender-se para os vasos sanguíneos^{18,37}. Como a identificação desses achados tem papel central no rastreamento, estratificação de risco, tomada de decisão clínica e vigilância epidemiológica, uma compreensão mais ampla do comprometimento miocárdico se torna de fundamental importância.

O dano vascular promovido pela HAS ocorre de maneira semelhante ao processo de envelhecimento e compreende desde a disfunção do endotélio, com produção inadequada de óxido nítrico, cascatas de sinalização pró-inflamatórias e formação de radicais livres até

alterações na estrutura da parede arterial e aumento da rigidez arterial. A análise da função endotelial pode ser analisada pelo método de dilatação mediada pelo fluxo, um método ultrassonográfico medido na artéria braquial que se correlaciona com a função endotelial nas coronárias. No entanto, possui pouca disponibilidade e sua utilização está restrita principalmente à pesquisa clínica⁴¹. Em relação à rigidez arterial, o aumento dos níveis pressóricos de maneira contínua funciona como gatilho estressor, promovendo alterações estruturais na camada média arterial (células musculares lisas, células intersticiais e componentes do interstício). Essas modificações estruturais levam à rigidez arterial e obrigam as estruturas vasculares a se adaptar a esse novo contexto fisiopatológico, progredindo com aumento da espessura da parede das artérias e, em fases mais avançadas, evoluem com dilatação e alongamento da aorta proximal⁴². A avaliação da rigidez arterial pode ser realizada por meio de alguns métodos complementares, permitindo detectar esse dano de maneira precoce e auxiliar o médico na quantificação do risco cardiovascular e manejo do paciente hipertenso. O índice tornozelo-braquial é um dos marcadores desse enrijecimento arterial, podendo ser realizado por meio do uso do Doppler ou pelo método oscilométrico⁴³. O cálculo da velocidade de onda de pulso, por sua vez, é considerado o método mais acurado e utilizado como referência para a quantificação da rigidez arterial. Entre os aparelhos disponíveis atualmente para essa mensuração temos aqueles que realizam a análise através da tonometria de pulso, mecanotransdutores piezoelétricos e oscilométricos⁴⁴⁻⁴⁶.

Das anormalidades geradas pela HAS nas cavidades esquerdas do coração, o VE é a mais comumente descrita e estudada¹⁻⁴. O estresse gerado pela sobrecarga pressórica ativa a sinalização intracelular e a expressão de genes responsáveis pela diferenciação dos cardiomiócitos. Nesse processo, além da hipertrofia da célula muscular cardíaca, ocorre prejuízo no metabolismo do Ca^{2+} , produção de espécies reativas de oxigênio associada a mitocôndrias, ativação de miofibroblastos, estimulação de vias neuro-hormonais e deposição de proteínas de matriz extracelular com formação de fibrose. Como resultado, há o comprometimento progressivo do inotropismo e lusotropismo cardíaco⁴⁷⁻⁴⁹. O aumento da massa ventricular também gera um maior trabalho miocárdico em repouso com consequente aumento do fluxo sanguíneo coronariano. Entretanto, isso ocorre às custas de uma diminuição da capacidade do coração em adaptar o suprimento sanguíneo às elevações do metabolismo miocárdico (redução na reserva de fluxo coronariano). Estão envolvidos nessa menor resposta hiperêmica fatores como compressão externa por fibrose

perivasculares, rarefação do vaso, maior pressão intramiocárdica e disfunção microvascular coronariana. Dessa forma, o coração fica mais vulnerável à isquemia o que pode contribuir ainda mais para a fibrose e disfunção cardíaca^{50,51}. No AE, de forma similar, pode-se observar alterações resultantes da sobrecarga pressórica induzida pela HAS. Assim como ocorre no VE, as cascatas que levam formação do tecido fibrótico podem ocorrer. O crescimento atrial e alterações na função do AE resultantes desse processo, apesar de estarem intimamente relacionados às mudanças que ocorrem no VE, podem ocorrer de maneira independente^{52,53}. Entretanto, a evidência desses achados nos pacientes hipertensos não está contemplada nas diferentes diretrizes como suporte para estratificação de risco e intensificação do tratamento como ocorre com aquelas verificadas no VE e na constatação de rigidez arterial.

Em relação às cavidades cardíacas direitas, existem poucos estudos sobre o impacto da HAS tanto sobre o VD quanto o AD. Há, contudo, dados que apontam para alterações subclínicas geradas pela HAS nessas câmaras como o aumento da massa do VD, alterações na função sistólica e diastólica, piora nos índices de deformação miocárdica, aumento do volume do AD e redução da fração de esvaziamento dessa cavidade⁵⁴.

Os exames mais comumente utilizados para a avaliação dos efeitos da HAS nas diferentes câmaras cardíacas são a eletrocardiografia e a ecocardiografia bidimensional. Com a evolução dos métodos de imagem cardiovascular novas formas de análise da estrutura e função miocárdica estão disponíveis, tais como a análise da deformação pelo *speckle tracking* por meio da ecocardiografia, o ECO 3D, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética cardíaca.

1.2.1 Átrio esquerdo – Estrutura e função no coração normal

O AE é a cavidade cardíaca de geometria complexa, localização mais posterior no tórax em relação às demais cavidades e composta por cinco paredes (superior, posterior, lateral esquerda, septo ou medial e anterior), cuja espessura de suas paredes podem variar de 1,5 mm a 6,5 mm, dependendo da localização. A parede superior ou teto do AE está relacionada ao tronco da artéria pulmonar, próximo à bifurcação das artérias pulmonares. A parede anterior está relacionada à raiz aórtica e a parede posterior, incluindo sua porção inferior, está relacionada ao esôfago, ao nervo vago, à aorta e ao seio coronariano⁵⁵.

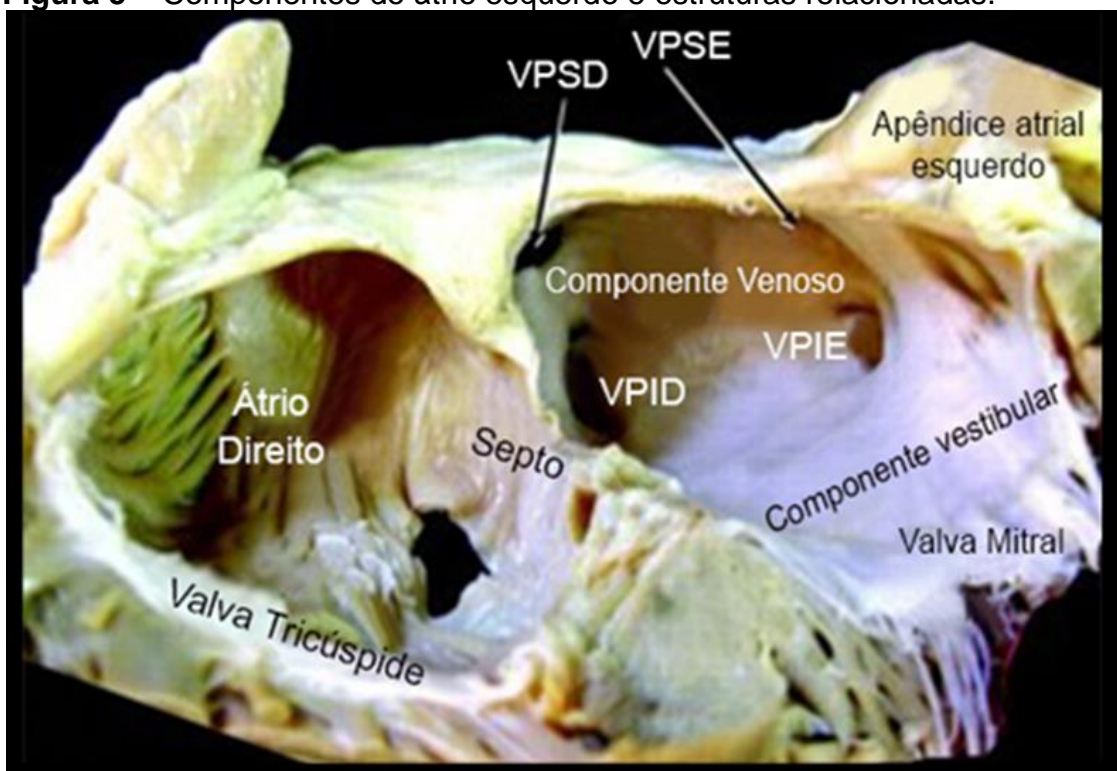
Estruturalmente pode ser subdividido de acordo com os componentes venoso, vestibular, septal e relacionado ao apêndice⁵⁶.

a) Estrutura:

- componente venoso: recebe as veias pulmonares, sendo as veias pulmonares esquerdas mais superiores que as veias direitas. Elas trazem o sangue oxigenado dos pulmões para a circulação sistêmica;
- componente vestibular: apresenta paredes finas e lisas e está ao redor da valva mitral, separando-a do músculo atrial. Representa a via de saída do sangue da câmara atrial que fica ao redor dessa valva;
- componente septal: separa o AE do AD e sua porção anterior está relacionada à raiz da aorta, onde se encontra o seio pericárdico transverso;
- componente relacionado ao apêndice atrial esquerdo (AAE): é o único que apresenta uma demarcação anatômica evidente (orifício de abertura do AAE com o corpo atrial). O AAE, por sua vez, é uma estrutura tubular de fundo cego, adjacente ao corpo do átrio.

A Figura 5 ilustra as estruturas anatômicas do AE e seus respectivos componentes estruturais⁵⁶.

Figura 5 – Componentes do átrio esquerdo e estruturas relacionadas.



VPID = veia pulmonar inferior direita; VPIE = veia pulmonar inferior esquerda; VPSD = veia pulmonar superior direita; VPSE = veia pulmonar superior esquerda.

Fonte: Adaptado de Ho et al.⁵⁶

O funcionamento adequado do AE é essencial para que o desempenho cardíaco ocorra de maneira normal. Existe uma intrínseca relação entre o AE e o VE de forma que ambos atuem de maneira sincronizada e harmoniosa. O AE modula o enchimento ventricular esquerdo e o VE pode influenciar o funcionamento do AE⁵⁷. Durante o ciclo cardíaco, o AE atua por meio de três funções: reservatório, conduto e contrátil^{58,59}.

b) Função:

- reservatório: ocorre na fase em que o átrio recebe o sangue das veias pulmonares durante a sístole ventricular. Nesse período, a valva mitral está fechada, pois a pressão dentro do AE é inferior à pressão intraventricular;
- função conduto: ocorre quando a valva mitral se abre, pois, a pressão dentro do VE reduziu durante a diástole ao ponto de a pressão do AE superar a do VE. Observa-se nesse período, duas fases distintas: a fase de enchimento rápido do VE, quando o sangue armazenado no AE durante a sístole é ejetado de forma passiva e abruptamente do AE para o VE; e a fase de enchimento ventricular lento, que segue à fase anterior, porém, o sangue escoava gradativa e lentamente do AE para o VE;
- função contrátil: responsável pelo influxo adicional na fase tardia da diástole resultante da contração do miocárdio atrial, gerando um incremento de 15% a 30% no enchimento ventricular esquerdo. Essa função de bomba é modulada pela complacência ventricular, pressão diastólica final do VE e a contratilidade intrínseca do AE.

1.2.2 Remodelamento atrial esquerdo (RmAE)

RmAE é uma resposta tempo-dependente dos miócitos cardíacos a vários estressores, incluindo elementos elétricos, mecânicos e metabólicos⁶⁰. As alterações estruturais do AE vão desde os cardiomiócitos e fibroblastos até compartimentos infiltrativos não colágenos que determinam aumento do tamanho e modificação da forma do AE⁶¹⁻⁶⁴. A dilatação do AE é a característica marcante do RmAE e, frequentemente, é acompanhada por uma mudança no desempenho atrial⁵⁹. A lei de Frank-Starling também se aplica ao AE, aumentando o esvaziamento atrial, conforme há o crescimento atrial. Entretanto, a função

contrátil pode diminuir quando a dilatação e alongamento dos sarcômeros excede os níveis ótimos, reduzindo a eficácia do trabalho atrial⁵⁷.

De maneira mais ampla, o RmAE pode ocorrer tanto por arritmias, quanto sobrecarga de volume, ou, como no caso dos pacientes hipertensos, por sobrecarga de pressão. A magnitude dessas alterações estruturais e/ ou funcionais vão depender do tipo, gravidade e duração da exposição ao estressor externo⁶⁰.

1.3 A ecocardiografia na avaliação do átrio esquerdo dos pacientes hipertensos

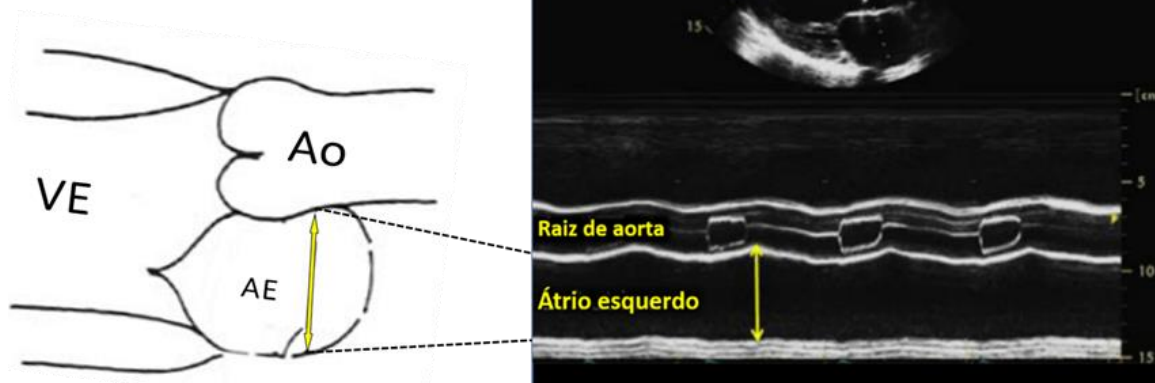
A avaliação do AE é parte do exame ecocardiográfico padrão. A partir das metodologias convencionais (modo M e bidimensional), têm sido possível adquirir dados referentes à dimensão, volumes e função do AE e prever desfechos clínicos adversos, incluindo o desenvolvimento de fibrilação atrial (FA), AVE e IC^{22,60,64}. Ao longo do tempo, o avanço das técnicas ecocardiográficas tem permitido realizar essa análise de maneira cada vez mais detalhada por meio da análise da deformação miocárdica pelo *Speckle Tracking* bidimensional (*STE*) e a análise dos volumes atriais pelo ECO 3D.

1.3.1 Avaliação do AE pelas metodologias convencionais

Com a introdução do ultrassom no estudo das câmaras cardíacas foi possível analisar com mais detalhes dados sobre a cavidade atrial esquerda, anteriormente apenas possível pelo eletrocardiograma e radiografia de tórax. As primeiras análises foram realizadas no ecocardiograma por meio do modo unidimensional (modo M), no qual é possível o registro gráfico das variações das dimensões do átrio ao longo do ciclo cardíaco (Figura 6).

Figura 6 – Modo M do AE.

Paraesternal Eixo Longo



VE = ventrículo esquerdo; Ao = aorta; AE = átrio esquerdo.

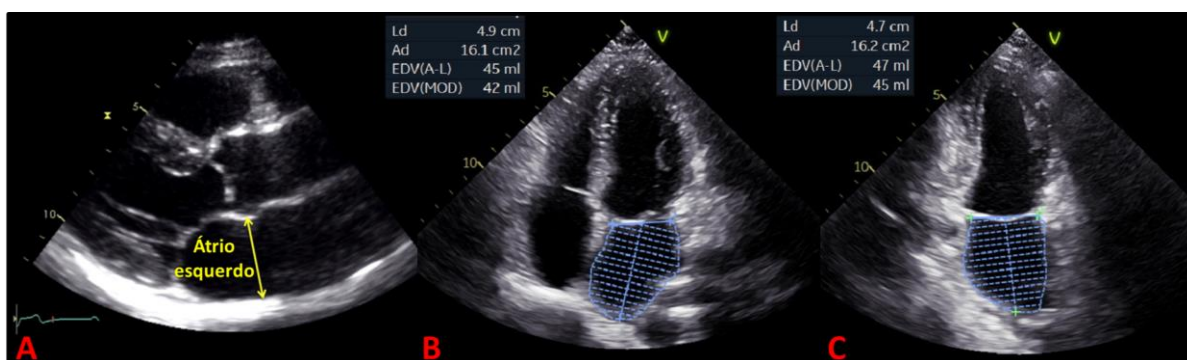
* Modo M do AE mostrando as variações dos diâmetros ao longo do tempo. As setas indicam o diâmetro anteroposterior máximo do AE medido na janela paraesternal eixo longo.

As vantagens da utilização do modo M são sua alta resolução temporal e reprodutibilidade. Além disso, existe um amplo conhecimento dessa ferramenta, tendo em vista que os primeiros relatos do seu uso datam da segunda metade da década de 60⁶⁵. Desde então, a medida do diâmetro anteroposterior tem sido associada a piores desfechos clínicos. A exemplo disso, Vaziri et al.,⁶⁶ realizaram uma coorte retrospectiva em 1924 indivíduos que participaram do registro de Framingham, com idade entre 59 e 90 anos e tempo médio de seguimento de 7,2 anos. Foi observado que o aumento de 5 mm do diâmetro do AE esteve associado a um *hazard ratio* de 1,39 (IC 95%: 1,14-1,68% / p = 0,001) para o desenvolvimento de FA⁶⁶. Entretanto, apesar de útil, o modo M apresenta diversas desvantagens como a baixa resolução espacial e o fato de a medida isolada do AE poder não representar de maneira acurada o tamanho e a intensidade do remodelamento atrial. Dessa forma, seu uso, visando apenas o cálculo desse parâmetro, vem sendo abandonado e não mais recomendado pelas diretrizes atuais⁶⁷.

Com o avanço tecnológico e a inclusão do modo bidimensional (2D) na ecocardiografia convencional foi possível o melhor estudo atrial com a visualização direta dessa cavidade para análise de sua estrutura e função. Nesse modo, além da maior facilidade na obtenção da medida do diâmetro, o volume atrial também pode ser calculado. Cate et al.,⁶⁸ estão entre os pioneiros em aplicar o modo 2D para esse fim em meados da década de 70 do século passado. Na ocasião, a metodologia utilizada para realizar esse cálculo se baseava em medidas lineares da cavidade, semelhante ao que era feito para o

ventrículo esquerdo. Contudo, assim como em outras câmaras cardíacas, o crescimento atrial pode ocorrer de forma assimétrica, fazendo com que os cálculos realizados por meio de seus diâmetros possam gerar resultados que subestimam o seu real tamanho⁶⁹. Novas formas de se obter as medidas dos volumes surgiram com o objetivo de minimizar esse problema. O método biplanar pela somatória de discos (*Simpson* modificado) foi um dos mais promissores e utilizado até hoje⁷⁰. Nesse modelo, o *software* calcula o volume a partir da obtenção da área de dois planos ortogonais do AE.⁷⁰ O cálculo desse volume indexado para a superfície corporal está incluído nas recomendações da *American Society of Echocardiography*⁶⁷ e da *European Association of Cardiovascular Imaging*⁷¹ e tem se mostrado um parâmetro ainda melhor, pois avalia o crescimento atrial, minimizando possíveis variações individuais⁷². A Figura 7 apresenta diferentes avaliações estruturais do AE pelo modo 2D.

Figura 7 – Modo 2D do AE.



* Em A, observa-se a medida do diâmetro anteroposterior do AE pelo modo 2D. Em B, o cálculo do volume atrial (método Simpson) na janela quatro câmaras. Em C, o cálculo do volume atrial (método Simpson) na janela duas câmaras.

Comparativamente ao diâmetro atrial esquerdo, o volume máximo do AE pelo ECO 2D é uma medida mais acurada e mais fortemente relacionada ao risco cardiovascular e aos desfechos clínicos. Tsang et al.,⁷³ formaram um dos primeiros grupos que tentaram correlacionar o volume do AE e a presença de FA. Nesse estudo inicial, os autores avaliaram 1.655 idosos de ambos os sexos e concluíram que o volume do AE foi um forte preditor de fibrilação atrial, trazendo dados incrementais aos fatores de risco clínicos e à medida do diâmetro anteroposterior do AE pelo modo M. Esses pesquisadores sugeriram, na época, a inclusão desse parâmetro aos algoritmos de estratificação de risco de FA. A partir desses dados, novos estudos foram realizados, correlacionando o remodelamento

atrial conforme a avaliação volumétrica do AE realizada pelo ECO 2D com outros eventos cardiovasculares, além da FA⁷⁴⁻⁷⁷. Passado uma década da primeira publicação, Tsang et al.,⁷⁷ apresentaram uma revisão sobre esse tema, consolidando os resultados inicialmente publicados, e ampliando o conhecimento sobre esse parâmetro. Nesse artigo, eles concluem que o volume máximo do AE indexado para superfície corpórea é um parâmetro preditor de desfechos clínicos, tais como FA pós-operatória, sucesso na cardioversão e ablação da FA, IC, AVE, eventos coronarianos agudos, necessidade de revascularização e morte¹⁹. No contexto da HAS, o aumento do volume do AE pelo ECO 2D se mostrou um sinal precoce de CPH quando comparado ao ECG⁷⁸.

Adicionalmente ao estudo da estrutura atrial, o ECO 2D permite a avaliação da função atrial esquerda. Matsuzaki et al.,⁷⁹ analisaram a função contrátil do AE em pacientes hipertensos e suas correlações com as variações de diâmetro da cavidade medidos pelo ECO e as pressões obtidas pelo cateterismo. Concluíram que a função de bombeamento aumentada do átrio esquerdo desses pacientes pode ser atribuída não apenas ao efeito de Frank-Starling, mas também ao aumento do estado inotrópico do lado esquerdo. Com a possibilidade de cálculo do volume atrial pelo ECO, foi possível acessar essas informações de maneira não invasiva. Qirko et al., avaliaram a função contrátil do AE por meio das variações volumétricas e chegaram a resultados semelhantes⁸⁰. Além da função contrátil, o ECO 2D permitiu obter a avaliação das diferentes funções atriais pelo cálculo das frações de esvaziamento atrial total (FEAE), fração de esvaziamento atrial passiva (FEAE-passiva) e fração de esvaziamento atrial ativa (FEAE-ativa). Entretanto, isso requer do ecocardiografista uma análise mais detalhada e que não é realizada no estudo ecocardiográfico de rotina do modo 2D⁸¹. O motivo para que esses cálculos não sejam feitos em todos os pacientes envolve questões técnicas. Para isso, seria necessário obter as medidas do volume do AE máximo, imediatamente antes da contração atrial (pré-A) e após a contração atrial, nas janelas apical quatro câmaras e duas câmaras, tornando impraticável sua realização de maneira rotineira⁸².

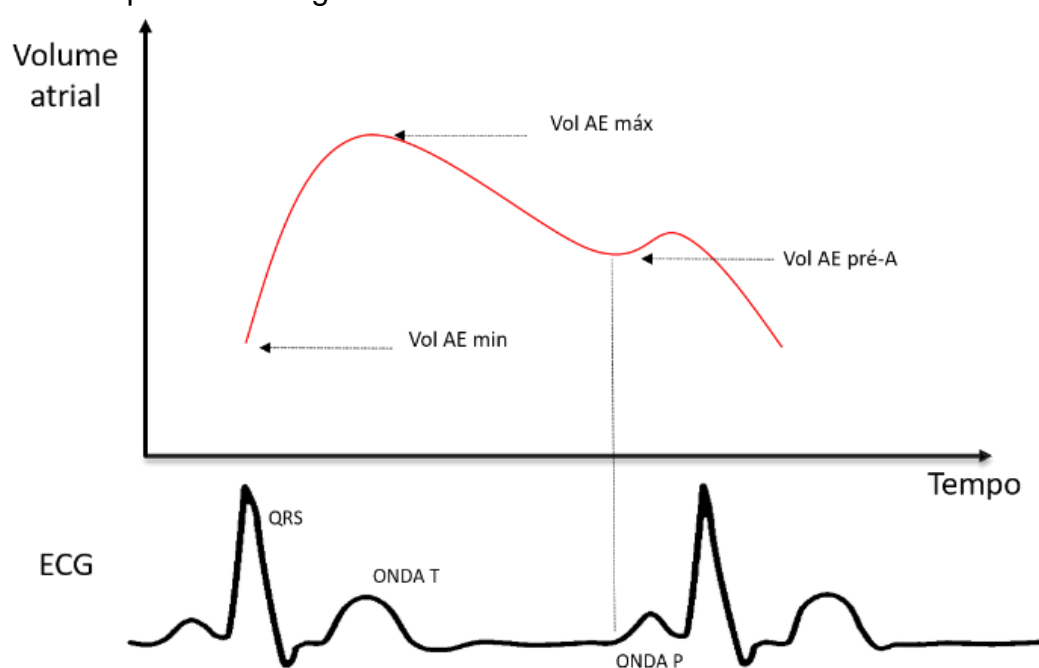
1.3.2 Avaliação do átrio esquerdo pelas técnicas avançadas em ecocardiografia

Com o desenvolvimento das técnicas avançadas em ecocardiografia, tais como o ECO 3D e a análise da deformação miocárdica por meio do *strain* pelo *STE*, tem sido possível mensurar de forma mais detalhada a morfologia e a função cardíaca.

1.3.2.1 Ecocardiografia tridimensional

O ECO 3D gera valores mais acurados em relação ao ECO 2D, quando comparados à ressonância magnética cardíaca uma vez que minimiza problemas decorrentes das suposições geométricas⁸³. Além disso, permite a avaliação das curvas de variação do volume atrial ao longo do ciclo cardíaco e o cálculo dos volumes atriais durante as diferentes fases do ciclo. A Figura 8 representa os volumes máximo, mínimo e imediatamente antes da contração atrial (pré-A) com sua respectiva correspondência com o eletrocardiograma.

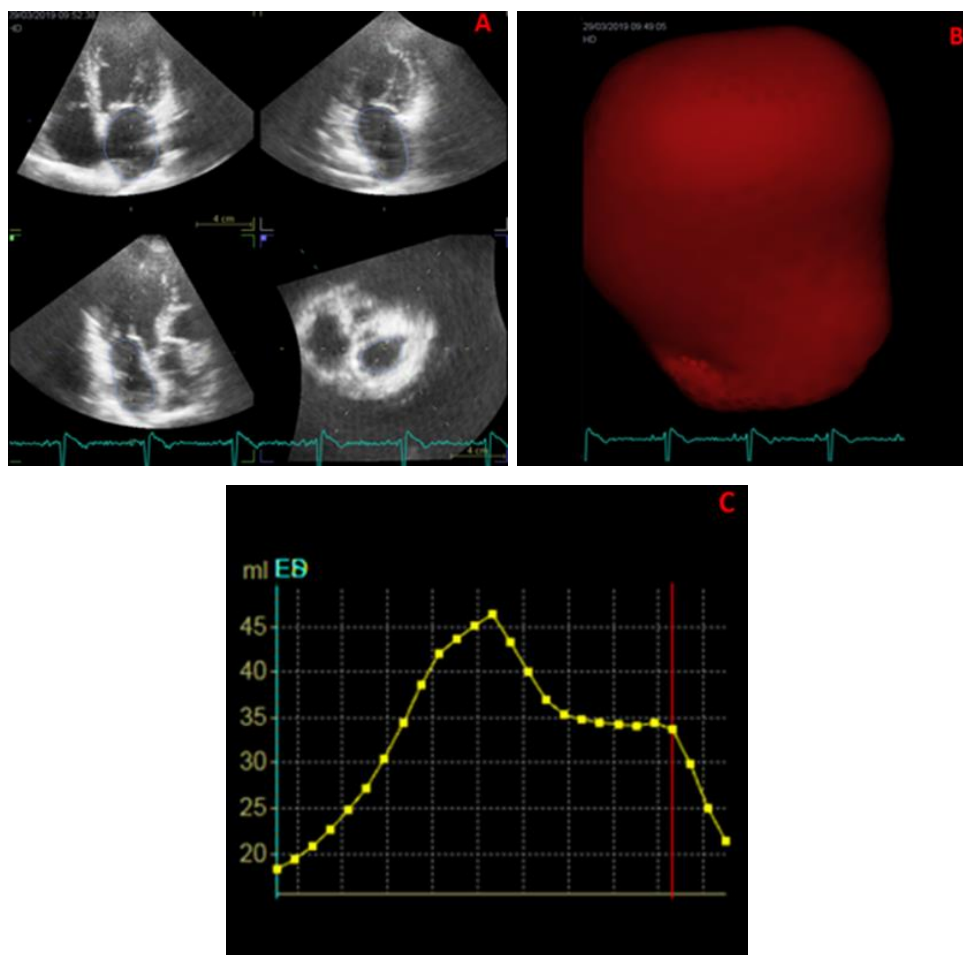
Figura 8 – Desenho esquemático da curva de variação volumétrica do átrio esquerdo ao longo do ciclo cardíaco.



AE = átrio esquerdo; ECG = eletrocardiograma; QRS = complexo QRS do eletrocardiograma; Vol. AE = volume do átrio esquerdo.

Na prática clínica isso é realizado pelo ECO 3D a partir da reconstrução atrial e a análise das variações volumétricas, conforme a Figura 9.

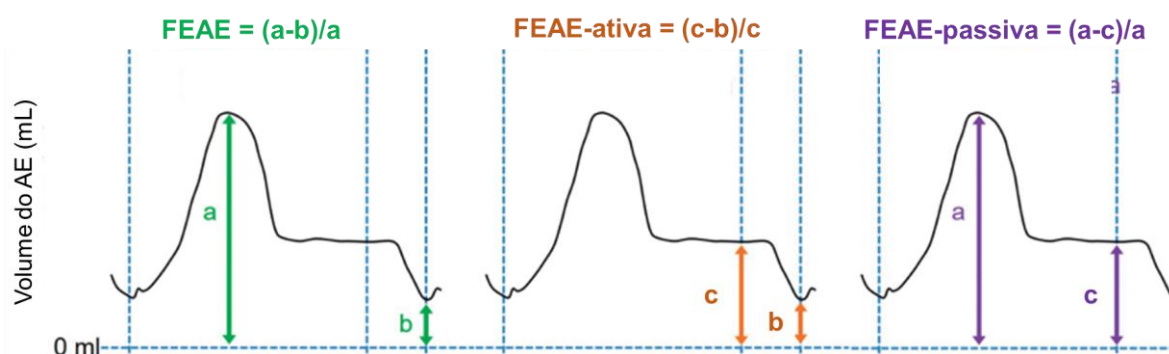
Figura 9 – Exemplo da avaliação do AE pelo ECO 3D.



* Em A, observam-se as imagens bidimensionais geradas automaticamente a partir da aquisição do volume total do coração (imagem tridimensional). Em B, observa-se a reconstrução volumétrica do AE. Em C, nota-se a curva de variação volume atrial esquerdo ao longo do ciclo cardíaco.

Dessa forma, é possível obter o volume máximo, volume mínimo e volume pré-A em um menor tempo do que seria necessário utilizando o ECO 2D, tornando possível acessar dados sobre a função do AE de maneira mais prática, por meio do cálculo das frações de esvaziamento dessa cavidade (Figura 10).

Figura 10 – Desenho esquemático para o cálculo das frações de esvaziamento do AE (FEAE).



AE = átrio esquerdo; a = volume do AE máximo; b = volume do AE mínimo; c = volume do AE pré-A; FEAE = Fração de esvaziamento do átrio esquerdo total; FEAE-ativa = Fração de esvaziamento atrial ativa; FEAE-passiva = Fração de esvaziamento atrial passiva;
 Fonte: Adaptado de Sugimoto et al.⁸⁴

Assim, o ECO 3D fornece dados de maneira acurada e rápida, além de gerar informações prognósticas incrementais ao volume máximo do AE obtido rotineiramente pelo ECO 2D⁸². Suh et al.,⁸⁵ em uma coorte prospectiva demonstraram que o cálculo do volume do AE pelo ECO 3D é preferível ao ECO 2D para prever resultados clínicos adversos em pacientes com disfunção grave do VE após segmento médio de 10 meses. Resultados semelhantes foram encontrados por Caselli et al.,⁸⁶ em um grupo de 178 indivíduos acompanhados por um período médio de 45 meses. Nesse estudo os autores concluíram que o ECO 3D apresentou dados mais acurados do que o modo 2D, fornecendo informações prognósticas, sendo o volume indexado mínimo do AE o melhor preditor independente de desfechos⁸⁶. Em hipertensos, Wang et al.,²¹ correlacionaram a geometria ventricular com a função do AE e demonstraram que há uma tendência de piora da função atrial a medida que o VE está com maior grau de remodelamento do VE²¹. Kanar et al.,⁸⁷ utilizando o ECO 3D, encontraram dados que sugerem haver relação entre alteração dos volumes fásicos do AE e a presença de LOA em pacientes com hipertensão essencial, podendo servir como um desfecho substituto para determinar as taxas de mortalidade e morbidade cardiovascular nessa população.

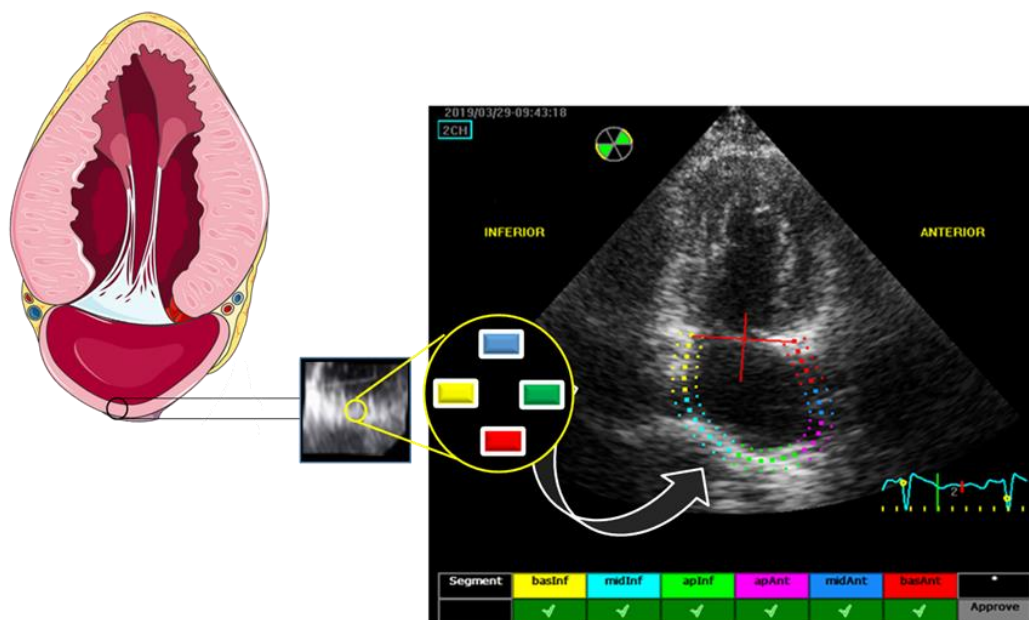
A principal desvantagem dessa modalidade, contudo, está em sua menor resolução temporal frente às anteriores, prejudicando a análise das estruturas em movimento em tempo real durante o exame, particularmente aquelas que se deslocam em maior velocidade.

1.3.2.2 Análise da deformação do AE pelo *strain*

As primeiras análises de deformação miocárdica utilizaram a técnica de aquisição por meio do *Tissue Doppler Imaging* (TDI) que permite obter dados da movimentação das estruturas teciduais cardíacas. Elas foram, inicialmente, direcionadas para a avaliação do VE e, posteriormente, testadas no AE. A aplicação do *strain* no AE, com o uso do TDI, foi primeiramente proposto por Sirbu et al.,⁸⁸ que estudaram essa metodologia em indivíduos jovens e saudáveis. Foram observados três pontos na curva de *strain* indicativas da função de reservatório, de condução e de contração atrial. Esses dados foram úteis para validação do método e melhor entendimento da fisiologia atrial. Entretanto, o TDI, por se tratar de uma técnica baseada no *Doppler*, possui a dependência do ângulo de análise como limitação. Diante disso, houve a necessidade de aprimoramento dessa tecnologia, buscando eliminar a dependência do ângulo para pesquisa da movimentação parietal miocárdica. Nesse contexto, foi desenvolvido o *Speckle Tracking* bidimensional (*STE*) como substituto do TDI para análise de deformação.

O *STE* é uma modalidade que utiliza dados obtidos por meio de impressões ultrassonográficas específicas geradas pelo tecido miocárdico no modo bidimensional. Essas regiões, denominadas *speckles*, funcionam como assinaturas ultrassonográficas que são rastreadas quadro-a-quadro ao longo do ciclo cardíaco. *Softwares* dedicados para esse fim foram desenvolvidos para identificar essas áreas correspondentes por uma abordagem estatística e acompanhar a movimentação desses pontos. Assim, é possível obter a direção e velocidade de determinada região miocárdica. A Figura 11 ilustra a metodologia do *strain* pelo *Speckle Tracking*.

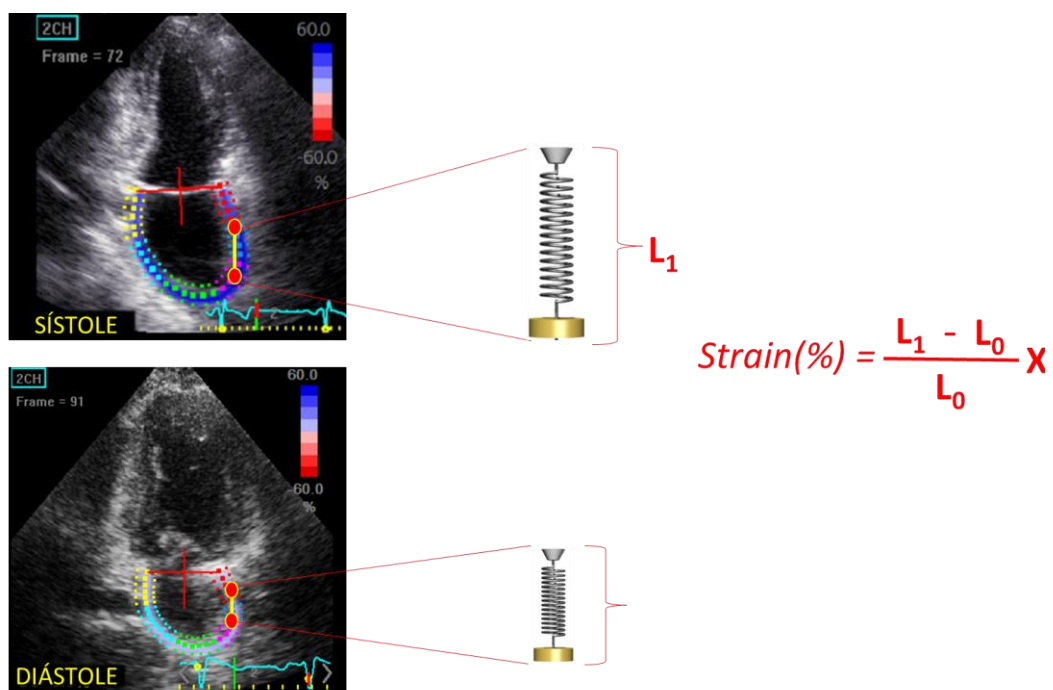
Figura 11 – Esquema sobre a metodologia do *strain* pelo *speckle tracking*.



*O *software* analisa regiões específicas do miocárdio denominados *speckles*, rastreando esses pontos e a movimentação deles ao longo do ciclo cardíaco.
 Fonte: Adaptado de smart.servier.com⁸⁹

Esses “*speckles*” são identificados e a variação da distância entre eles é calculada, gerando um percentual representando a deformação da região analisada (Figura 12).

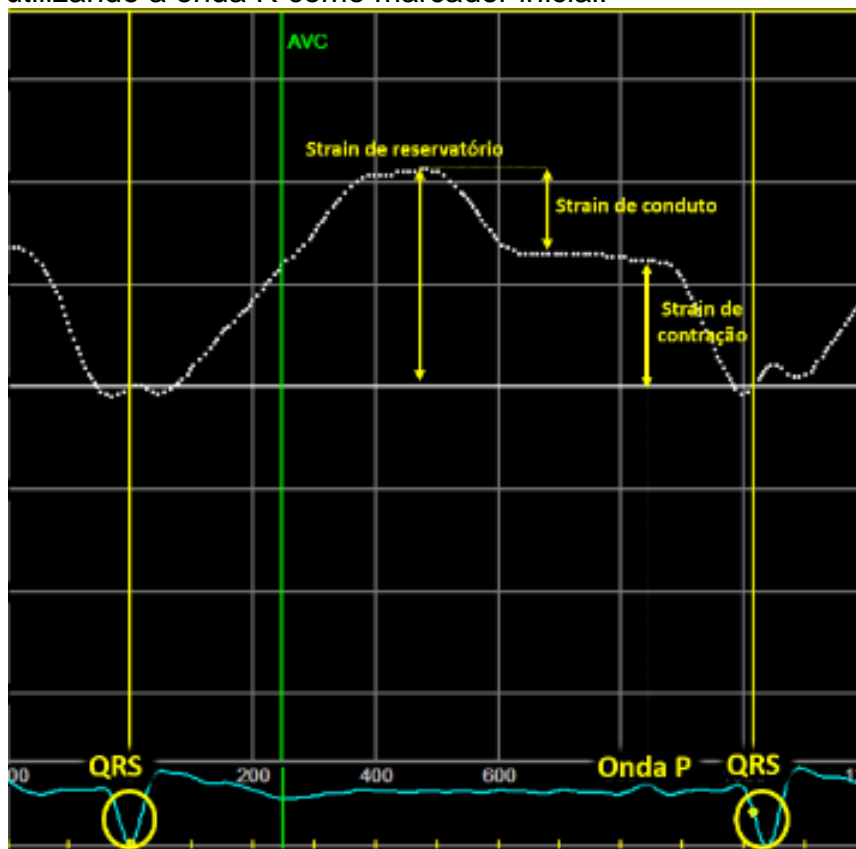
Figura 12 – Cálculo do *strain* longitudinal do AE.



De forma semelhante ao que ocorreu com a técnica de TDI para a análise de deformação, o *STE* foi aplicado primeiramente para avaliação da função ventricular. Mais recentemente, essa modalidade vem sendo utilizada para avaliação das câmaras atriais e tem se mostrado um excelente parâmetro para a análise da função atrial esquerda⁹⁰.

Existem dois protocolos para mensuração do *strain* do átrio esquerdo (SLAE), dependendo da referência utilizada como base para o cálculo desse parâmetro. O primeiro, e mais frequentemente observado em estudos, utiliza a onda R do complexo QRS do traçado eletrocardiográfico como marcador inicial do evento. A partir dele valores positivos de *strain* são obtidos até o pico máximo correspondente ao SLAE de reservatório (entre a onda R e a onda T). Nesse tipo de protocolo, o SLAE de contração atrial também apresenta valores positivos e inicia-se na onda P. O SLAE de conduto é calculado pela diferença entre o SLAE de reserva e de contração (Figura 13).

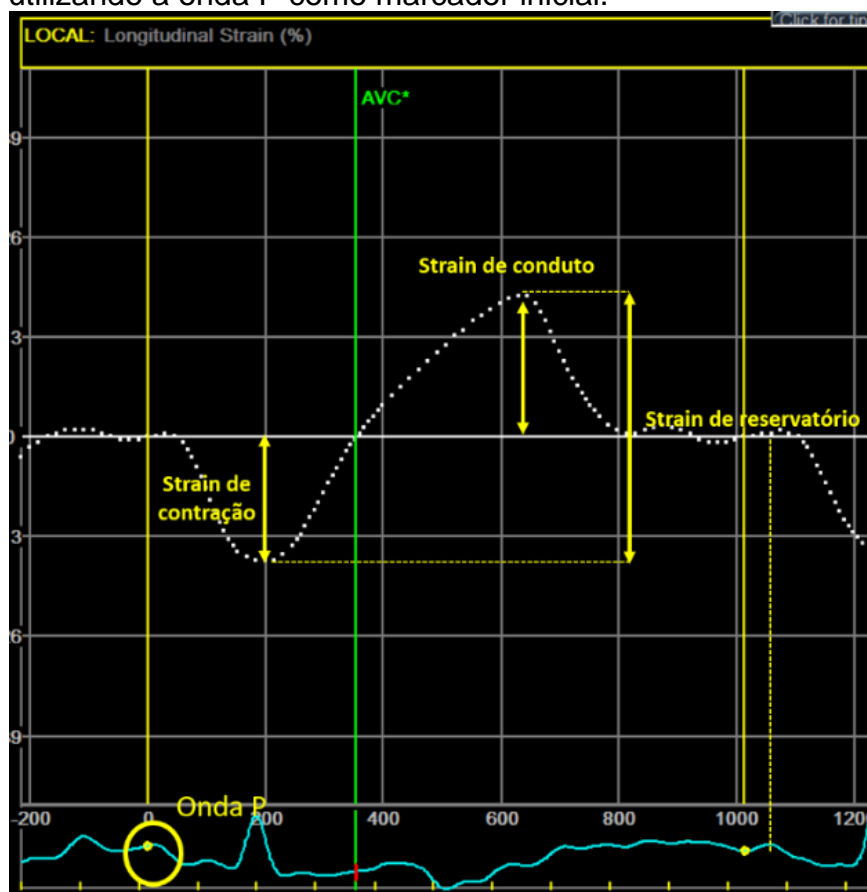
Figura 13 – Curva do SLAE e suas respectivas fases, utilizando a onda R como marcador inicial.



AVC = *aortic valve closure*; QRS = complexo QRS do eletrocardiograma.

A segunda maneira de medir o SLAE é calculando seu início a partir da onda P. Nesse caso, os valores de *strain* apresentam valores negativos que seguem até um ponto de maior negatividade da curva representando o SLAE de contração atrial. A partir de então, segue-se uma progressiva elevação dos níveis de SLAE até um pico máximo correspondente ao SLAE de conduto. O SLAE de reservatório é calculado pela soma do SLAE de contração e conduto (Figura 14).

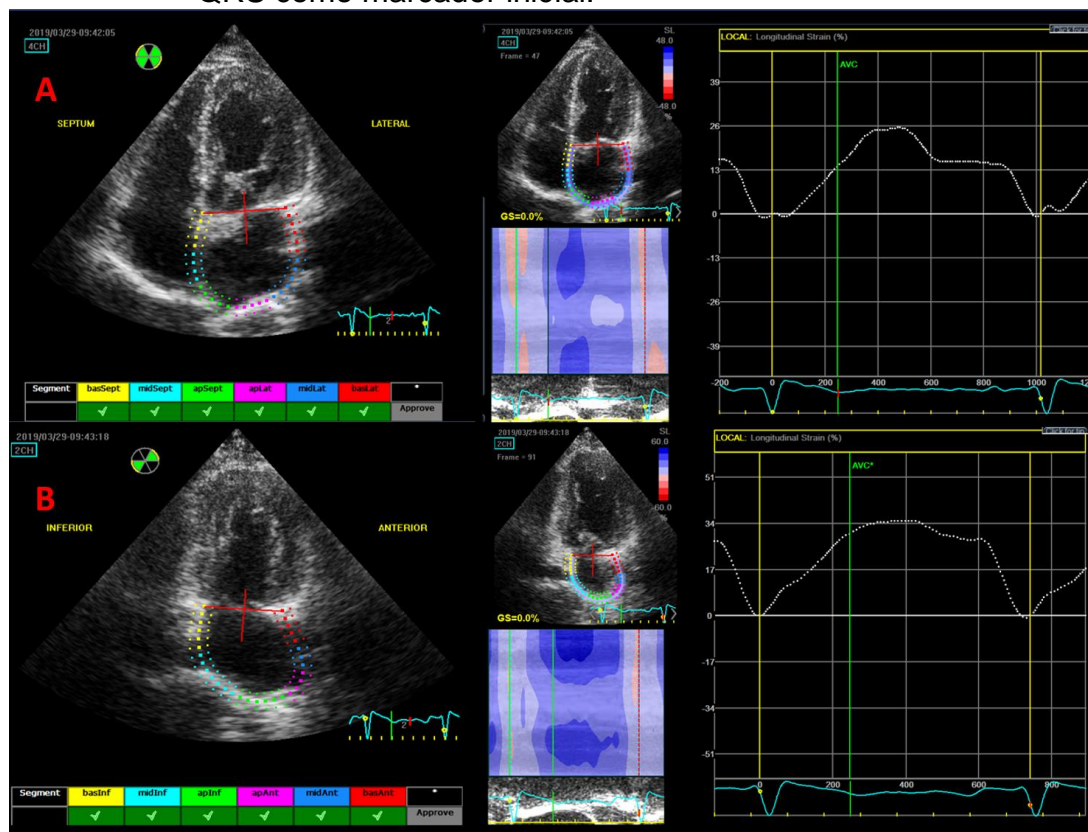
Figura 14 – Curva do SLAE e suas respectivas fases, utilizando a onda P como marcador inicial.



AVC= fechamento da valva aórtica – do inglês: *aortic valve closure*.

Independentemente do protocolo utilizado, os valores de SLAE são mensurados nas janelas ecocardiográficas de quatro e duas câmaras e os valores de cada uma das fases de SLAE são obtidos pela média aritmética do que foi calculado em cada uma das janelas (Figura 15).

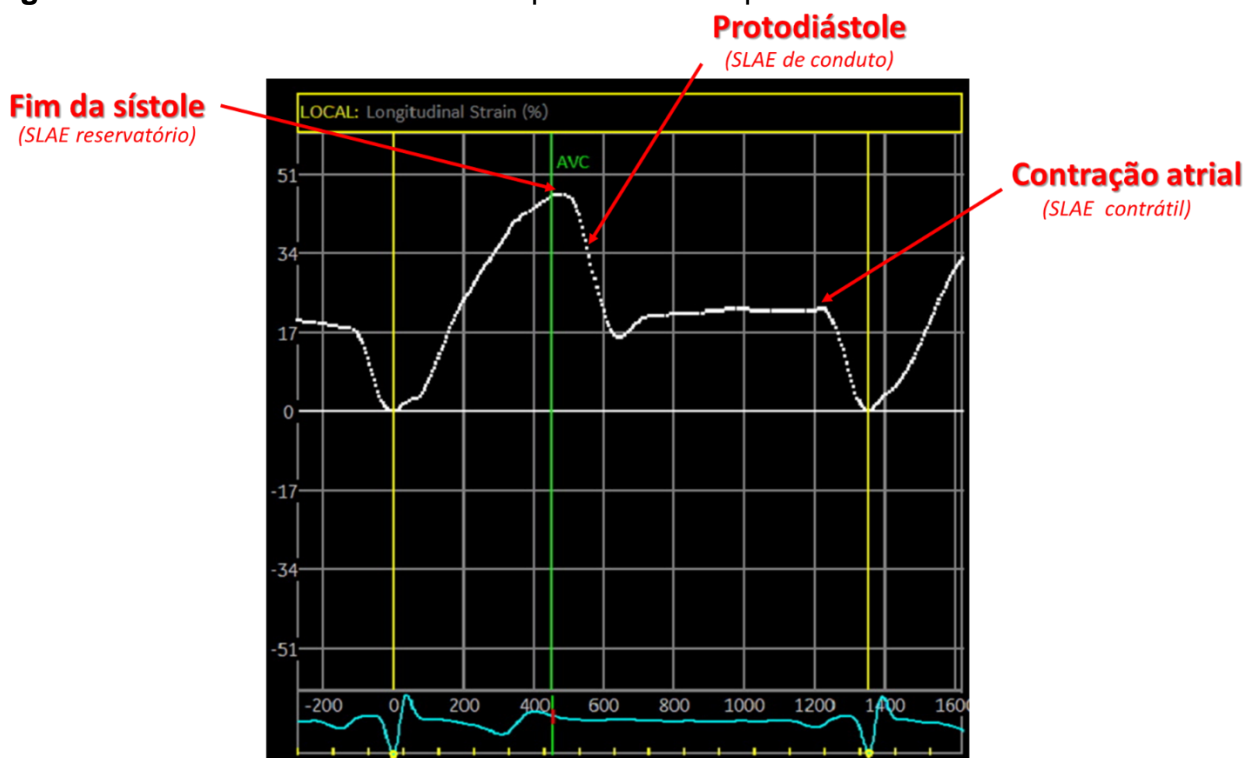
Figura 15 – Avaliação do *strain* pelo STE utilizando a onda R do complexo QRS como marcador inicial.



* Em A, observa-se o traçado e as subdivisões em seis segmentos, em quatro câmaras, e, à direita, a respectiva curva com o *strain* nessa janela. Em B, observa-se a avaliação em duas câmaras com sua respectiva curva de *strain*.

Em relação as fases de SLAE obtidas, cada uma delas corresponde a uma etapa do ciclo cardíaco e reflete o comportamento atrial em cada uma delas⁹⁰, conforme a Figura 16.

Figura 16 – Fases do SLAE e suas respectivas correspondências dentro do ciclo cardíaco.



SLAE = *strain* longitudinal do átrio esquerdo.
Adaptado de Cameli et al.⁹⁰

Estudos sobre a cavidade atrial esquerda utilizando o *STE* demonstraram que há prejuízo de suas funções em algumas situações clínicas. Karakurt et al.,⁹¹ por exemplo, analisaram a função atrial de hipertensos e normotensos. Nesse estudo, os portadores de HAS apresentavam média pressórica sistólica de $180,9 \pm 25,7$ mmHg e diastólica de $100,43 \pm 11,5$ mmHg, além de aumento dos volumes atriais. Os autores concluíram que a função atrial nas fases de reservatório, conduto e contrátil se mostraram alteradas, quando comparada com grupo controle⁹¹. Por outro lado, Mondillo et al.,⁹² utilizando uma população com níveis médios de pressão sistólica de $143,3 \pm 14,4$ mmHg e diastólica $88,0 \pm 7,5$ mmHg e volumes atriais normais, também foi capaz de demonstrar prejuízo da função do AE em todas suas fases. Outros estudos foram realizados nesse mesmo contexto e apontaram para a mesma tendência, particularmente na alteração da função de reservatório que se mostrou como um ponto comum de alteração entre eles^{64,93-95}. Entretanto, em todos esses estudos, a seleção dos pacientes ocorreu sem levar em consideração o fenótipo de resistência ao tratamento ou a presença do efeito do jaleco branco ou do mascaramento nos controles.

Adicionalmente, informações sobre índices de deformação das cavidades atriais têm demonstrado serem preditores independentes de desenvolvimento de FA^{96,97}, recorrência de FA após ablação por cateter⁹⁸, embolização sistêmica, AVE e de morte em portadores de FA^{99, 100}. Ademais, tem-se observado alterações desses parâmetros em pacientes pós AVE, mesmo naqueles em ritmo cardíaco sinusal¹⁰¹.

1.4 Justificativa do estudo

Elementos sobre a estrutura e função do AE, obtidos pelas técnicas avançadas em ecocardiografia nos HR, ainda são escassos na literatura. O estudo do AE utilizando essas técnicas pode fornecer parâmetros adicionais aos convencionais e ter o potencial de influenciar o manejo dos HR.

2 HIPÓTESE

2 HIPÓTESE

A morfologia e a função atrial esquerda, analisadas por meio de técnicas avançadas em ecocardiografia, podem apresentar alterações características nos portadores de HAR, bem como se tornarem marcadores de anormalidades subclínicas e eventos clínicos.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Primário

Comparar a morfologia e função atrial esquerda avaliados por meio das técnicas avançadas em ecocardiografia dos hipertensos resistentes com hipertensos controlados e indivíduos normotensos.

3.2 Secundário

Avaliar a associação dos achados ecocardiográficos com anormalidades subclínicas e eventos clínicos em hipertensos resistentes.

4 METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

Estudo realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), como objeto de Tese de Pós-Graduação na área de Medicina/Tecnologia e Intervenção em Cardiologia, no programa USP-IDPC. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IDPC (protocolo de pesquisa número 7450, em 10 de maio de 2017) (Apêndice A).

4.1 Delineamento e casuística

Tratou-se de um estudo analítico observacional e transversal seguido de coorte prospectiva de portadores de hipertensão resistente acompanhados no ambulatório de hipertensão do IDPC que, voluntariamente, concordaram em participar do estudo.

4.2 Seleção da população do estudo

Os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão foram categorizados em três diferentes grupos de acordo com suas características clínicas. Todos receberam informações sobre os objetivos da investigação, procedimentos a serem realizados, tendo de livre arbítrio concordado em participar do estudo mediante a assinatura do respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – Anexos A, B e C.

4.2.1 Critérios de inclusão

- Indivíduos acompanhados no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia há pelo menos um ano;
- Idade ≥ 18 anos, independentemente de sexo ou etnia;
- Presença de ritmo cardíaco sinusal;
- Assinatura do TCLE.

4.2.2 Critérios de exclusão

- “Janela acústica” inadequada que limite a aquisição e análise dos dados ecocardiográficos;
- Valvopatias classificadas como de grau maior que discreto;
- Miocardiopatias dilatada, hipertrófica e restritiva conhecidas;
- Fração de ejeção do VE abaixo de 50%;
- Alteração segmentar da contratilidade miocárdica do VE;
- Uso de quimioterápicos;
- Dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (marca-passo, cardioversor desfibrilador implantável, resincronizador);
- Hipertensão secundária conhecida (estenose de artéria renal, hiperaldosteronismo primário, hipotireoidismo descompensado, feocromocitoma e coarctação da aorta);
- Índice de massa corpórea acima de 35 Kg/m²;
- *Clearance* de creatinina menor ou igual a 60 mL/min.

O grupo hipertenso resistente (HR) foi composto por indivíduos que utilizavam quatro ou mais classes anti-hipertensivas, independentemente do controle pressórico. O grupo de hipertenso controlado (HC) foi formado por pacientes que utilizavam uma ou duas classes anti-hipertensivas e os normotensos (N) por indivíduos que não faziam uso de anti-hipertensivos, ambos com níveis tensionais abaixo de 130/80 mmHg na PA média total de 24 horas pela MAPA. Nos pacientes dos grupos HR e HC, foram registradas as classes dos medicamentos anti-hipertensivos que estavam em uso. A partir da MAPA foram registrados os níveis pressóricos médios, o número de classes anti-hipertensivas e o perfil de aderência ao tratamento (conforme dados de horários das tomadas preenchidos de forma adequada no relatório do exame). Os pacientes incluídos foram submetidos ao ecocardiograma transtorácico no qual eram obtidas todas as variáveis do estudo e os resultados de cada grupo eram comparados entre si. Todos os ecocardiogramas foram realizados na Seção Médica de Ecocardiografia do IDPC, no mesmo dia da primeira consulta, evitando necessidade de retorno posterior do paciente.

4 MÉTODOS

4.3 MÉTODOS

4.3.1 Avaliação clínica dos participantes

A avaliação dos participantes foi realizada por meio de uma consulta clínica direcionada com formulário específico para coleta de dados (Anexo D). Foram obtidos dados a respeito dos sintomas clínicos e antecedentes patológicos. Nos pacientes dos grupos HR e HC, foram registradas as classes dos medicamentos anti-hipertensivos que estavam em uso. A medição da PA de consultório foi realizada por aparelho automatizado, calibrado e validado, da marca Omron® (modelo HEM-7130), seguindo as etapas recomendadas pelas diretrizes^{1,30}. Considerou-se o valor da PA a média aritmética das duas últimas medidas.

A creatinina basal do paciente e o cálculo do *clearance* de creatinina foi registrado. Aqueles que apresentaram uma dosagem há mais de três meses da inclusão foram submetidos à nova coleta para checagem e reavaliação dos critérios de exclusão.

4.3.2 Eletrocardiograma (ECG)

Foram utilizados eletrocardiógrafos de doze derivações (ECG-PC TEB) e o exame foi realizado em repouso com paciente deitado.

4.3.3 Monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (MAPA)

Foram usados esfigmomanômetros automáticos (SpaceLabs 90202) para determinação da pressão arterial sistólica, diastólica e pulsátil periférica. As medidas foram realizadas periodicamente durante o período de 24 horas e registradas em monitor portátil. A análise ocorreu em estação de trabalho apropriada por meio de um *software* específico para esta finalidade (90207/90217 *ABP Report Management System – version 3.0.5*).

4.3.4 Monitorização eletrocardiográfica de 24 horas (HOLTER)

Foram utilizados gravadores digitais de três canais (*Cardio Light* – Cardios). Os registros de cada paciente ocorreram por 24 horas contínuas. Após esse período, os dados foram analisados em estação de trabalho apropriada por meio de *software* específico para este fim (*Cardio Manager 550*).

4.3.5 Clearance de creatinina

O Clearance de Creatinina foi estimado a partir da fórmula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)¹⁰².

4.3.6 Ecocardiograma

Foram utilizados aparelhos da linha Vivid E95 (*GE Healthcare, Horten, Norway*) com transdutores matriciais para a aquisição das imagens. O exame foi realizado em repouso, sob monitorização eletrocardiográfica, seguindo as orientações da Sociedade Americana de Ecocardiografia^{67,103}. As janelas foram otimizadas para o AE e o VE a fim de otimizar o delineamento das bordas endocárdicas e realização análises morfofuncionais dessas cavidades. Foram, assim, obtidos os seguintes parâmetros adquiridos pelas metodologias convencionais:

- a) Diâmetro anteroposterior do AE: Realizado pelo método 2D na janela paraesternal eixo longo;
- b) Volume máximo do AE (Vol. AE 2D máximo): Realizado pelo método *Simpson* e calculado pela média dos valores obtidos nas janelas quatro e duas câmaras e, posteriormente, indexado para a superfície corpórea;
- c) Índice de massa do VE (IMVE): Calculado por meio da estimativa da massa do VE pela fórmula do cubo¹⁰⁴: $\text{Massa do VE} = 0,8 \times 1,04 \times [(\text{SIV} + \text{DDVE} + \text{PP})^3 - \text{DDVE}^3] + 0,6 \text{ g}$, onde: SIV = septo interventricular; DDVE = diâmetro diastólico do VE; PP = parede posterior do VE. O índice foi obtido indexando a massa para a superfície corpórea do indivíduo;

Valores de IMVE maiores que 115 g/m² nos homens e 95 g/m² nas mulheres foram considerados alterados;

- d) Espessura relativa de parede (ERP) = $2 \times PP/DDVE$;
- e) Padrões de geometria ventricular:
 - Normal: IMVE normal e ERP menor que 0,42;
 - Remodelamento concêntrico: IMVE normal e ERP maior ou igual a 0,42;
 - HVE concêntrica: IMVE aumentada e ERP maior ou igual a 0,42;
 - HVE excêntrica: IMVE aumentada e ERP menor que 0,42;
- f) Relação E/A: Calculada a partir das velocidades de influxo mitral pelo Doppler pulsátil no topo das cúspides mitrais na janela apical quatro câmaras. Sendo considerado as velocidades pico da onda E e da onda A do fluxo mitral;
- g) Relação E/e': Calculada através da relação entre a velocidade pico do influxo mitral pelo Doppler pulsátil (onda E) e a velocidade de excursão do anel mitral obtida pelo Doppler tissular (e'). O cálculo da e' foi realizado pela média aritmética das velocidades laterais e septal do anel na vista apical de quatro câmaras;
- h) Avaliação da função diastólica: Realizada conforme as últimas recomendações para avaliação da função diastólica do VE da *American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging*⁶³. Os pacientes foram categorizados em grupos compostos da seguinte forma:
 - Indivíduos com função diastólica normal;
 - Pacientes com disfunção diastólica (DD) grau I;
 - Função indeterminada;
 - Disfunção indeterminada;
 - Pacientes com DD grau II;
 - Pacientes com DD grau III.
- i) Fração de ejeção do VE: Realizado pelo método *Simpson* e calculado a partir dos volumes sistólico e diastólico obtidos nas janelas quatro e duas câmaras.

As técnicas avançadas em ecocardiografia utilizadas foram o ECO 3D e o *strain* longitudinal global nas cavidades esquerdas. Para análise tridimensional, foi adquirida uma imagem piramidal ($75^\circ \times 75^\circ$ – *full volume*), a partir da associação de 4 a 6 subvolumes, sincronizados com o eletrocardiograma e durante apneia expiratória⁶⁷. Dessa maneira, obteve-se a curva de variação volumétrica do AE ao longo do ciclo cardíaco de onde foi possível calcular os volumes atriais e as frações de esvaziamento atrial. O estudo por meio do *strain* longitudinal pelo STE foi realizado com monitorização eletrocardiográfica e frame rate entre 40-80 quadros por segundo (QPS). Foi usado o R-R *gating* para fazer a avaliação da deformidade, e dos marcadores de função das câmaras cardíacas^{67,105}.

- a) Variações do volume do AE pela ECO 3D: Após a aquisição da “pirâmide volumétrica”, pontos anatômicos foram identificados manualmente no anel mitral e ápice do átrio esquerdo. O endocárdio interno nas janelas apical quatro, três e duas câmaras foram geradas por processamento automatizado e ajustado manualmente. Para o cálculo, foram excluídos os óstios das veias pulmonares e o apêndice atrial esquerdo. A partir desses dados, um modelo de AE tridimensional e uma curva das variações volumétricas foram gerados. Dessa forma, foi possível obter os volumes do AE máximo (Vol. AE 3D máximo), mínimo (Vol. AE 3D mínimo) e pré-A (Vol. AE 3D pré-A).
- b) Frações de esvaziamento do AE: A partir das variações do volume atrial ao longo do ciclo cardíaco obtidos pelo ECO 3D foram calculadas as FEAE total, FEAE-passiva e FEAE-ativa.
- c) *Strain* longitudinal do AE: Os seguintes passos foram seguidos para a avaliação da função atrial:
 - marcou-se o evento sistólico (abertura e fechamento da valva aórtica) por meio do Doppler espectral do fluxo aórtico;
 - tracejou-se a borda endocárdica do AE a partir da base septal do anel valvar mitral para o lateral e ajustado manualmente para o rastreamento ideal;
 - o rastreamento foi automaticamente realizado pelo *software*, criando uma região de interesse na parede atrial que são subdivididos em

seis segmentos. Esses segmentos, codificados por cores, foram plotados no *display* paramétrico;

- avaliou-se os seis segmentos e, se um número maior ou igual a dois segmentos não foi tracejado de maneira adequada, a etapa anterior foi realizada novamente. Caso isso não ocorra, a análise é aprovada e o programa gerou uma curva média do *strain*;
- obteve-se a curva média do *strain* de onde pôde-se calcular os valores referentes ao SLAE de reservatório, conduto e contração. Utilizou-se como referência inicial do ciclo a onda R no traçado ecocardiográfico;
- o SLAE em suas diferentes fases foi calculado pela média aritmética dos respectivos valores obtidos separadamente nas janelas quatro e duas câmaras.

d) Rigidez do AE: Calculado a partir da razão entre a relação E/e' e o SLAE de reservatório¹⁰⁶.

Todos os exames foram gravados em CD, em formato raw data, e as análises das imagens foram realizadas numa estação de trabalho apropriada (*software* ECHO PAC, versão 204 – GE *Healthcare, Horten, Norway*).

4.3.6.1 Análise de reprodutibilidade dos parâmetros do ECO 3D e SLAE

A análise de reprodutibilidade intra e interobservador foi realizada por examinadores experientes em pacientes selecionados aleatoriamente. Para obter a variabilidade intra-observador um deles procedeu a verificação das imagens e, após 6 meses da primeira análise, reavaliou os exames. Para a variabilidade interobservador, um segundo examinador realizou a avaliação das imagens, nas mesmas condições do primeiro, incluindo a mesma imagem utilizada pelo primeiro avaliador para o cálculo das medidas.

4.3.7 Seguimento dos pacientes hipertensos resistentes

Os hipertensos resistentes foram acompanhados mediante consultas médicas, utilizando formulário específico para coleta de dados (Anexo E). Para o estudo, o tempo de seguimento estimado foi de um ano, sendo realizadas ao menos duas consultas nesse período. De forma complementar, alguns desses pacientes foram submetidos à realização de nova MAPA para reavaliação dos níveis pressóricos e da aderência ao tratamento, conforme necessidade. Além disso, a monitorização eletrocardiográfica de 24 horas (Holter) foi realizada.

Nesse grupo, os resultados obtidos pela ecocardiografia foram correlacionados às seguintes variáveis:

a) Achados subclínicos:

- hipertrofia ventricular esquerda: presença de IMVE maior do que 115 mg/m² em homens e 95 mg/m² em mulheres;
- retinopatia hipertensiva: estreitamento arteriolar com irregularidades focais, presença de hemorragias, exsudatos ou papiledema à fundoscopia (retinopatia hipertensiva grau II, III ou IV);
- albuminúria: Relação albumina/creatinina urinária acima de 30mg/g de creatinina em amostra isolada de urina.

b) Eventos clínicos:

- fibrilação atrial: presença dessa arritmia registrada em eletrocardiograma realizado durante consulta médica de rotina ou em pronto atendimento ou em Holter de 24 horas;
- evento isquêmico agudo: síndrome coronariana aguda ou acidente vascular encefálico ou oclusão arterial aguda;
- hospitalização por insuficiência cardíaca;
- emergência hipertensiva;
- morte.

Durante o seguimento, aqueles pacientes que melhoraram o grau de aderência e deixaram de preencher os critérios de elegibilidade, foram considerados pseudorresistentes e excluídos do estudo.

4.4 Análise estatística

Foram descritas as características qualitativas dos pacientes segundo os grupos com uso de frequências absolutas e relativas e verificada a associação com uso de testes exatos de Fisher. As características quantitativas avaliadas foram descritas segundo os grupos com uso de medidas de resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e comparadas entre os grupos com uso de ANOVA (análise de variância), quando os resíduos são normais e homocedásticos. No caso de resíduos não adequados para testes paramétricos, foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis para comparação dos grupos. Havendo evidência de diferença significativa, foram feitos testes *post hoc* para identificação dos grupos que se diferenciaram entre si. Os testes *post hoc* foram de Wilcoxon, quando anteriormente aplicado Kruskal-Wallis, ou testes T, quando a ANOVA foi significativa. Para os níveis de significância dos testes *post hoc* foram aplicadas correções de Bonferroni.

As análises foram realizadas com uso do *software* “R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Áustria, e tabulados com uso do *software* “Microsoft-Excel 2003”. O nível de significância adotado foi de 5%. Nos testes *post hoc*, em decorrência da correção de Bonferroni, adotado nível de 1,67% de significância.

4.4.1 Cálculo do tamanho amostral

Com base no SLAE de reservatório, sabendo que pacientes normais possuem valor médio de 41,36%, e esperando uma diferença de pelo menos 7 pontos entre os grupos extremos e o grupo intermediário, dada a variabilidade de 6,92% no SLAE de reservatório dentre os hipertensos¹⁰⁷, com confiança de 95% e poder de 95%, a amostra necessária em cada grupo foi de 32 pacientes. Foi assumido um poder de 95% para o cálculo de amostra a fim de suprir também dos demais parâmetros primários do estudo. A amostra foi calculada supondo-se análise de variâncias (ANOVA) para comparação entre os grupos e teste bicaudal.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Um total de 101 indivíduos foram avaliados para o estudo, sendo 37 destes para o grupo HR e 32 para cada um dos grupos HC e N. No grupo HR, um indivíduo foi excluído por apresentar janela acústica limitada, um por ser diagnosticado com hipertensão renovascular e outros três foram excluídos por apresentarem controle adequado da PA com três ou menos classes anti-hipertensivas, após seguimento clínico, melhora da adesão e ajuste terapêutico. Ao final da seleção, 96 indivíduos foram considerados elegíveis para o estudo com 32 em cada grupo.

5.1 Características clínicas da população do estudo

As características clínicas e demográficas da população do estudo estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Parâmetros clínicos e demográficos da amostra.

Variável	CATEGORIA DO INDIVÍDUO			p
	Normotenso (n = 32)	Hipertenso controlado (n = 32)	Hipertenso resistente (n = 32)	
Idade (anos)				
média ± DP	50,7 ± 11,7	60,8 ± 12,4 ^a	61,6 ± 8,3 ^b	< 0,001
IMC (Kg/m²)				
média ± DP	26,1 ± 3,7	27,4 ± 3,9	29,2 ± 3,5 ^b	0,003
Superfície Corpórea (SC)				
média ± DP	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,1	0,145
Sexo, n (%)				
Feminino	60,6	71,9	71,9	0,541
Diabetes mellitus, n (%)	6,1	34,4 ^a	56,3 ^b	< 0,001
Tabagismo, n (%)				0,428
Ativo	9,1	3,1	3,1	
Ex-tabagista	21,2	28,1	40,6	
Nunca fumou	69,7	68,8	56,3	
Dislipidemia, n (%)	24,2	62,5 ^a	90,6 ^{b, c}	< 0,001
Doença coronariana conhecida, n (%)	3,0	12,5	21,9	0,06
AVE, n (%)	0	3,1	15,6 ^b	< 0,016
Dispneia				< 0,001
Ausente	87,9	68,8	40,6	
NYHA grau I	12,1	28,1	43,8	

“continua”

Tabela 3 – Parâmetros clínicos e demográficos da amostra (“conclusão”).

Variável	CATEGORIA DO INDIVÍDUO			p
	Normotenso (n = 32)	Hipertenso controlado (n = 32)	Hipertenso resistente (n = 32)	
NYHA grau II	0	3,1	15,6	
NYHA grau III	0	0	0	
Angina	0	0	9,4	0,10
Palpitações	24,2	21,9	56,3 ^{b, c}	0,007
FC (bpm)				
média ± DP	70 ± 10	67 ± 10	71 ± 13	0,194
PAS (mmHg)				<0,001
média ± DP	120 ± 15	130 ± 14 ^a	158 ± 36 ^{b, c}	
PAD (mmHg)				0,013
média ± DP	79 ± 9	80 ± 9	90 ± 19 ^{b, c}	
Nº de anti-hipertensivos				< 0,001
média ± DP	-	1,8 ± 0,4	5,2 ± 1,0	
Classes anti-hipertensivas (%)				< 0,001
Tiazídico	-	47	100	
IECA	-	44	16	
BRA	-	53	84	
BCC	-	15	100	
Espironolactona	-	0	78	
Agonista alfa-2	-	0	44	
Betabloqueador	-	16	66	
Vasodilatador direto	-	0	22	
Antagonista alfa-1	-	0	6	
MAPA 24h				< 0,001
PAS média de 24h	116 ± 8	116 ± 7	138 ± 20 ^{b, c}	
PAD média de 24h	73 ± 5	70 ± 7	82 ± 12 ^{b, c}	
PAS média vigília	120 ± 8	120 ± 8	134 ± 22 ^{b, c}	
PAD média vigília	76 ± 6	73 ± 8	85 ± 14 ^{b, c}	
PAS média sono	107 ± 8	107 ± 7	130 ± 19 ^{b, c}	
PAD média sono	63 ± 6	60,6 ± 5	75 ± 10 ^{b, c}	
Indivíduos com PA total média na MAPA < 130/80 mmHg (%)	100	100	25 ^{b, c}	p < 0,001
CICr (CKD)				
média ± DP	92,23 ± 15,8	86,8 ± 15,4	83,2 ± 12,3	p = 0,133

^a = p-valor significativo: N vs. HC; ^b = p-valor significativo: N vs. HR; ^c = p-valor significativo: HC vs. HR; AVE = acidente vascular encefálico; BRA = bloqueador do receptor da angiotensina; BCC = bloqueador de canal de cálcio; FC = frequência cardíaca; IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina; IMC = índice de massa corpórea; Kg = quilograma; m² = metro quadrado; mmHg; MAPA = monitorização ambulatorial da pressão arterial; PA = pressão arterial; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; SC = superfície corpórea.

A população de hipertensos foi composta por indivíduos na faixa dos 60 anos de idade, diferindo em média 10 anos da população de normotensos. O grupo HR,

particularmente, apresenta maior prevalência de comorbidades e são mais sintomáticos, além de apresentarem maiores níveis de pressão arterial.

A diferença de PAS entre os grupos N e HC ficou em torno de 10 mmHg; de 28 mmHg entre HC e HR e de 38 mmHg entre N e HR, todos com significância estatística. Em relação à PAD a diferença foi de 1 mmHg entre N e HC, sem significância estatística; de 10 mmHg entre HC e HR e de 11 mmHg entre N e HR, com significância estatística. Nas medidas fora do consultório pela MAPA de 24h, também houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo HR e os grupos N e HC em torno de 22 mmHg na PAS. A PAD diferiu 12 mmHg entre HR e HC e de 9 mmHg entre HR e N nas medidas da MAPA. Não foram observadas diferenças entre os grupos N e HC pela MAPA.

5.2 Análise por meio do eco transtorácico convencional

Os resultados dos cálculos realizados por meio da ecocardiografia, utilizando a metodologia convencional estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4 – Parâmetros ecocardiográficos medidos pela metodologia convencional.

Variável	CATEGORIA DO INDIVÍDUO			P
	Normotenso (n = 32)	Hipertenso controlado (n = 32)	Hipertenso resistente (n = 32)	
Diâmetro do AE (mm)				
Média ± DP	34 ± 4	38 ± 5 ^a	38 ± 5 ^b	< 0,001
Vol. AE 2D máximo indexado (mL/m²)				
Média ± DP	25 ± 4	30 ± 7 ^a	33 ± 10 ^b	< 0,001
Índice de massa cardíaca (g/m²)				
Média ± DP	67,1 ± 10,9	83,2 ± 16,8 ^a	102,0 ± 24,2 ^{b, c}	< 0,001
Espessura relativa de parede de parede				
Média ± DP	0,36 ± 0,04	0,41 ± 0,06 ^a	0,46 ± 0,09 ^{b, c}	0,01
Hipertrofia ventricular esquerda				
% de indivíduos por grupo	0	18,75 ^a	53,13 ^{b, c}	< 0,001

“continua”

Tabela 4 – Parâmetros ecocardiográficos medidos pela metodologia convencional (“conclusão”).

Variável	Normotenso (n = 32)	CATEGORIA DO INDIVÍDUO		p
		Hipertenso controlado (n = 32)	Hipertenso resistente (n = 32)	
Geometria ventricular esquerda				< 0,001
Normal	84,9	53,1 ^a	18,7 ^{b, c}	
Remodelamento concêntrico	15,1	28,1 ^a	31,3 ^{b, c}	
Hipertrofia concêntrica do VE	0	15,7 ^a	46,9 ^{b, c}	
Hipertrofia excêntrica do VE	0	3,1	3,1	
Relação E/A				
Média ± DP	1,24 ± 0,49	1,05 ± 0,41 ^a	0,84 ± 0,33 ^{b, c}	< 0,001
Relação E/e'				
Média ± DP	6,2 ± 3,6	9,3 ± 4,2 ^a	11,68 ± 3,87 ^{b, c}	< 0,001
Velocidade do refluxo tricúspide (m/s)				
Média ± DP	2,09 ± 1,02	2,22 ± 0,35	2,39 ± 0,29 ^b	0,01
Disfunção diastólica				< 0,001
Normal	100	59,4	18,8	
Função indeterminada	0	0	0	
Disfunção indeterminada	0	0	6,2	
Grau I	0	31,2	59,4	
Grau II	0	9,4	15,6	
Grau III	0	0	0	
FEVE 2D				
Média ±	66 ± 5	67 ± 6	66 ± 6	0,88

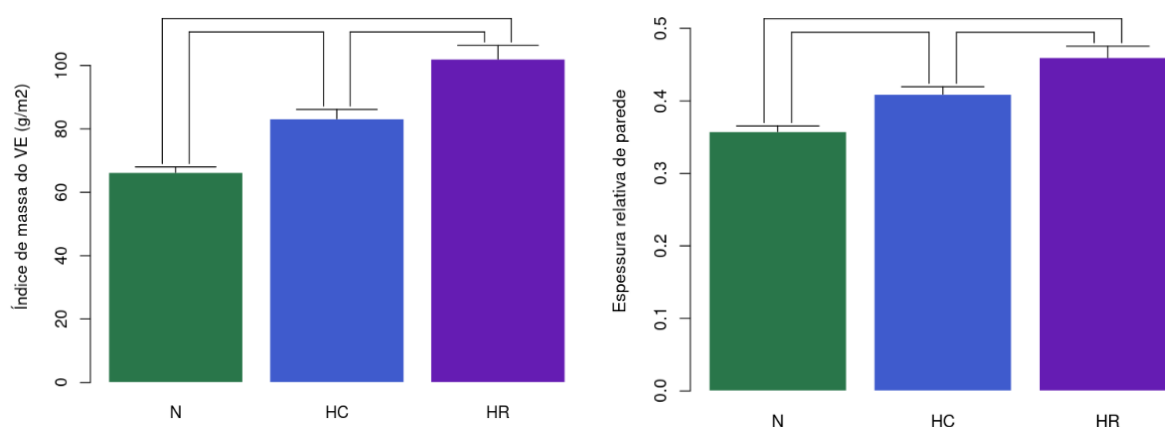
^a = p-valor significativo: N vs. HC; ^b = p-valor significativo: N vs. HR; ^c = p-valor significativo: HC vs. HR; DP = desvio padrão; mm = milímetro ; VE = ventrículo esquerdo.

O grupo HR apresenta pequenas, porém significativas alterações morfológicas do AE. Pode-se notar apenas diferença entre HR e N ($p < 0,001$), mas não foi possível distinguir os HC dos HR, baseando-se nos parâmetros de avaliação da morfologia atrial obtidas pela metodologia convencional. No grupo HC o valor médio do vol. AE 2D máximo foi de 29,7 mL/m² (IC: 27,1 – 32,2 mL/m²), enquanto no grupo HR foi de 32,6 mL/m² (IC: 29,0 – 36,1 mL/m²).

Por outro lado, os parâmetros do VE para avaliação da estrutura e função diastólica permitiram uma avaliação mais detalhada dos grupos. O IMVE foi maior nos

HR, mas ainda assim os valores médios ficaram em torno de 102 g/m^2 (IC 95%: $93,6 - 110,4 \text{ g/m}^2$) o que demonstra uma amostra com VE pouco remodelado, a despeito da resistência ao tratamento anti-hipertensivo. Os HR apresentaram maiores IMVE, seguido do HC e, posteriormente pelo N, assim como a espessura relativa de parede (Figura 17).

Figura 17 – Massa indexada e espessura relativa de parede.

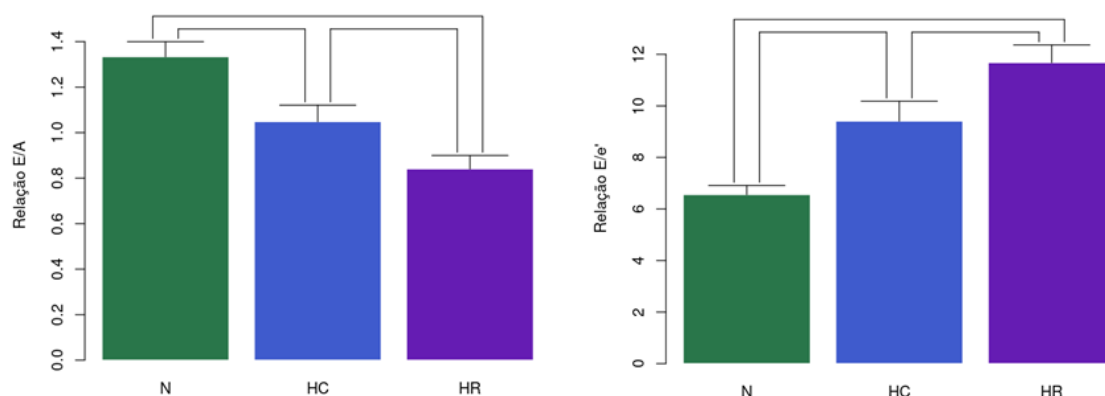


VE = ventrículo esquerdo.

Considerando a definição de HVE de acordo com a massa indexada e o sexo, pôde-se observar que nenhum dos N preencheu critério para essa classificação. Contudo 18,75% dos HC e 53,13% dos HR possuíam HVE. Em relação à geometria ventricular, o padrão de remodelamento concêntrico foi o mais observado (15,15% dos N; 28,13% dos HC e 31,25% dos HR). A HVE concêntrica ocorreu em 15,63% dos HC e 46,88% dos HR. Apenas dois indivíduos (6,26% da amostra total) apresentaram HVE excêntrica, sendo um do grupo HC e outro do HR.

A relação E/A mostrou valores decrescentes, partindo do grupo N com relações mais elevadas, seguido do grupo HC e do grupo HR com menores valores. A relação E/e', em contrapartida, apresentou comportamento oposto, sendo os HR com medidas mais elevadas e os N com menores valores (Figura 18).

Figura 18 – Relação E/A e relação E/e'.



HC = hipertenso controlado HR = hipertenso resistente; N = normotenso.

Esses parâmetros de avaliação de função diastólica do VE refletiram em maior percentual de DD nos pacientes HR do que os HC, sendo ausente qualquer tipo de alteração na função diastólica do VE no grupo N. Dos graus de disfunção, a de grau I foi a mais encontrada, observada principalmente no grupo HR (59,37%) com praticamente o dobro de indivíduos com esse grau de disfunção quando comparado ao HC (31,25%). A DD grau II foi diagnosticada em 15,62% dos HR e 9,37% dos HC.

5.3 Análise por meio das metodologias avançadas em ecocardiografia

As avaliações realizadas pelo *STE* e o ECO 3D permitiram acessar dados sobre a estrutura e funções cardíacas.

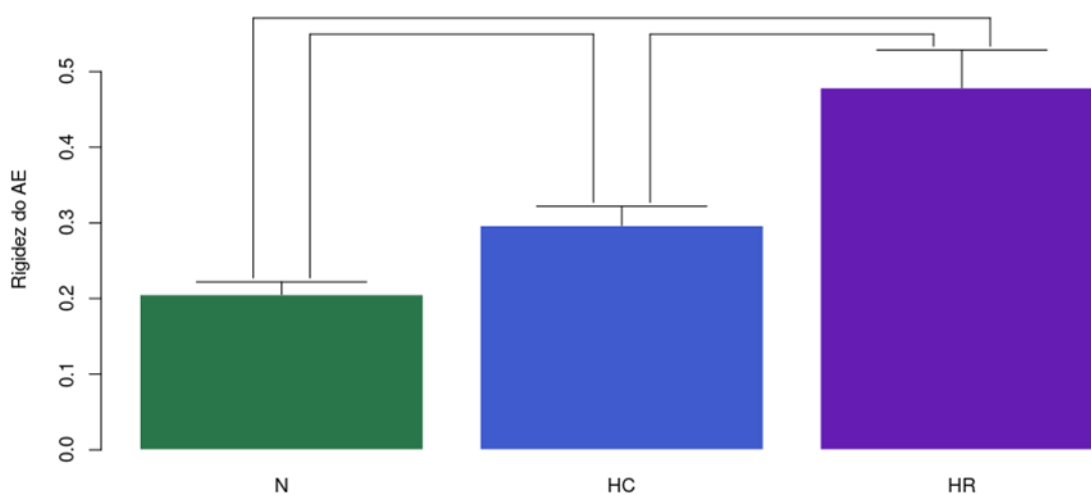
5.3.1 Análise da rigidez do AE

A avaliação da rigidez do AE demonstra que os pacientes HR apresentam maior rigidez do átrio esquerdo, atrial em comparação aos demais grupos, sendo os valores duas vezes mais elevados do que nos N (Tabela 5). A Figura 19 ilustra esses resultados encontrados.

Tabela 5 – Rigidez do AE.

Variável	CATEGORIA DO INDIVÍDUO			p
	Normotenso (n = 32)	Hipertenso Controlado (n = 32)	Hipertenso resistente (n = 32)	
Rigidez do AE				
Média ± DP	0,21 ± 0,09	0,30 ± 0,14 ^a	0,48 ± 0,28 ^{b, c}	< 0,001

^a = p-valor significativo: N vs. HC; ^b = p-valor significativo: N vs. HR; ^c = p-valor significativo: HC vs. HR; AE = átrio esquerdo; DP = desvio padrão.

Figura 19 – Rigidez do AE.

HC = hipertenso controlado; HR = hipertenso resistente; N = Normotenso.

5.3.2 Análise dos componentes do SLAE

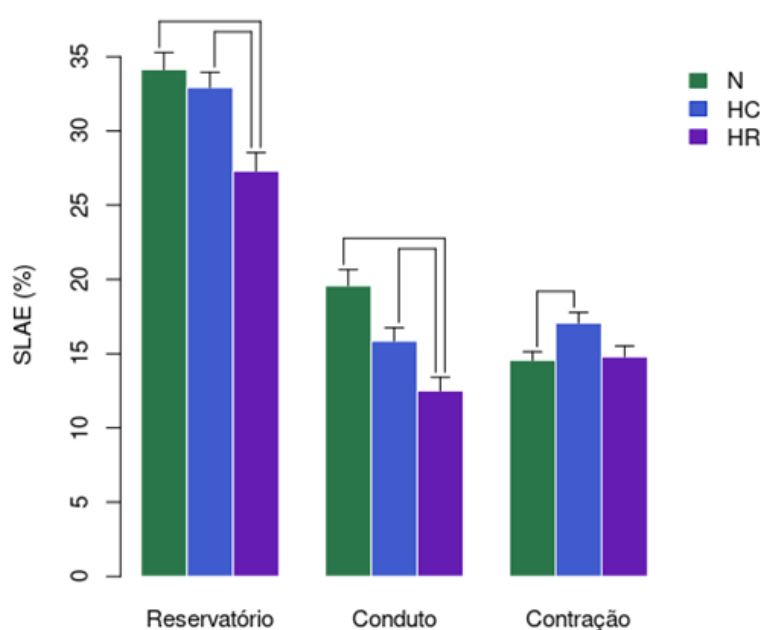
A avaliação da deformação atrial realizada por meio do *STE* foi realizada analisando-se as três fases: SLAE reservatório, SLAE conduto e SLAE contrátil (Tabela 6).

Tabela 6 – SLAE 2D nos diferentes grupos estudados.

Variável	CATEGORIA DO INDIVÍDUO			p
	Normotenso (n = 32)	Hipertenso controlado (n = 32)	Hipertenso resistente (n = 32)	
SLAE reservatório (%)				
Média ± DP	34 ± 6	33 ± 6	27 ± 7 ^{b, c}	< 0,001
SLAE conduzido (%)				
Média ± DP	19 ± 6	16 ± 5 ^a	12 ± 5 ^{b, c}	0,015
SLAE contrátil (%)				
Média ± DP	15 ± 3	17 ± 4 ^a	15 ± 4 ^c	< 0,02

^a = p-valor significativo: N vs. HC; ^b = p-valor significativo: N vs. HR; ^c = p-valor significativo: HC vs. HR; DP = desvio padrão; SLAE = *strain* longitudinal do átrio esquerdo.

O SLAE refletiu diferenças na função atrial entre os três grupos. No SLAE de reservatório os HR apresentaram menores valores (27% - IC95%: 26 – 29%) do que o dos HC (33% - IC95%: 31 – 35%) e dos N (34% - IC95%: 32 – 36%). O SLAE de conduzido diferiu nos três grupos, sendo os menores valores nos HR (13% - IC95%: 11 – 15%). O SLAE contrátil apresentou medidas mais elevadas no grupo HC (17% - IC95%: 16 - 18%) em relação ao N (15% - IC95%: 14 – 16%) - (p< 0,0065) e, uma tendência semelhante ao grupo HR (15% - IC95%: 14-16) - (p = 0,021). A Figura 20 apresenta as quatro fases de SLAE nos diferentes grupos analisados.

Figura 20 – *Strain* Longitudinal do AE.

HC = hipertenso controlado; HR = hipertenso resistente; N = normotenso; SLAE = *strain* longitudinal do átrio esquerdo.

5.3.3 Avaliação morfológica do AE pelo ECO 3D

A avaliação estrutural do AE foi realizada por meio dos cálculos dos volumes máximo, mínimo e pré-A e os resultados estão apresentados na Tabela 7.

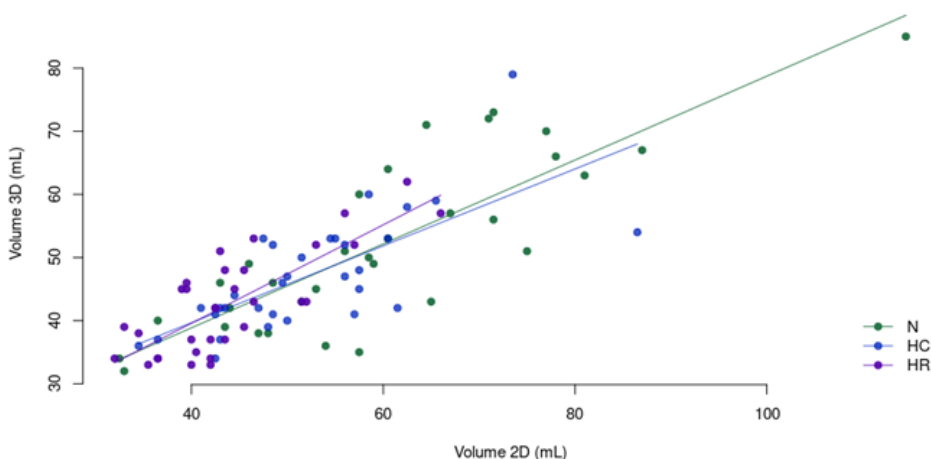
Tabela 7 – Volumes do AE medidos pelo ECO 3D nos diferentes grupos estudados.

VARIÁVEL	CATEGORIA DO INDIVÍDUO			p
	Normotenso (n = 32)	Hipertenso controlado (n = 32)	Hipertenso resistente (n = 32)	
Vol. AE 3D máximo (mL)				
Média ± DP	41 ± 9	49 ± 11 ^a	53 ± 14 ^b	< 0,001
Vol. AE 3D máximo indexado (mL/m²)				
Média ± DP	23 ± 5	28 ± 7 ^a	29 ± 8 ^b	< 0,001
Vol. AE 3D mínimo (mL)				
Média ± DP	17 ± 5	20 ± 6	22 ± 9 ^b	< 0,025
Vol. AE 3D pré-A (mL)				
Média ± DP	26 ± 7	32 ± 8 ^a	36 ± 11 ^b	< 0,001

^a = p-valor significativo: N vs. HC; ^b = p-valor significativo: N vs. HR; ^c = p-valor significativo: HC vs. HR; AE = átrio esquerdo; mL = mililitros.

Em relação aos volumes do AE medidos pelo ECO 3D, os resultados apresentaram valores semelhantes aos realizados pelo ECO transtorácico convencional. Comparando esses resultados com aqueles obtidos pelo ECO 2D, observa-se que os volumes obtidos pelo ECO 3D tendem a ter medidas menores que os 2D nos hipertensos. No grupo N as medidas do volume do AE foram semelhantes (2D: 44,18mL; 3D: 42,84mL – p = 0,15) com coeficiente de correlação de Spearman de 0,704 (p < 0,001). No grupo HC a diferença entre as técnicas 2D e 3D foi de 5,1mL (2D: 52,29mL; 3D: 47,15mL – p = 0,003) com coeficiente de correlação de Spearman de 0,742 (p < 0,001). No grupo HR a diferença entre as técnicas 2D e 3D foi de 7,7mL (2D: 59,78mL 3D: 52mL – p = 0,002) com coeficiente de correlação de Spearman de 0,81 (p < 0,001). A Figura 21 ilustra esses achados.

Figura 21 – Correlação do volume do AE máximo medido pelo ECO 2D e 3D.



HC = hipertenso controlado; HR = hipertenso resistente; N = normotenso.

5.3.4 Avaliação funcional do AE pelo ECO 3D

A análise da mecânica atrial por meio do ECO 3D foi realizada calculando-se as FEAE total, FEAE ativa e FEAE passiva nos três grupos (Tabela 8).

Tabela 8 – Frações de esvaziamento do AE medidos pelo ECO 3D nos diferentes grupos estudados.

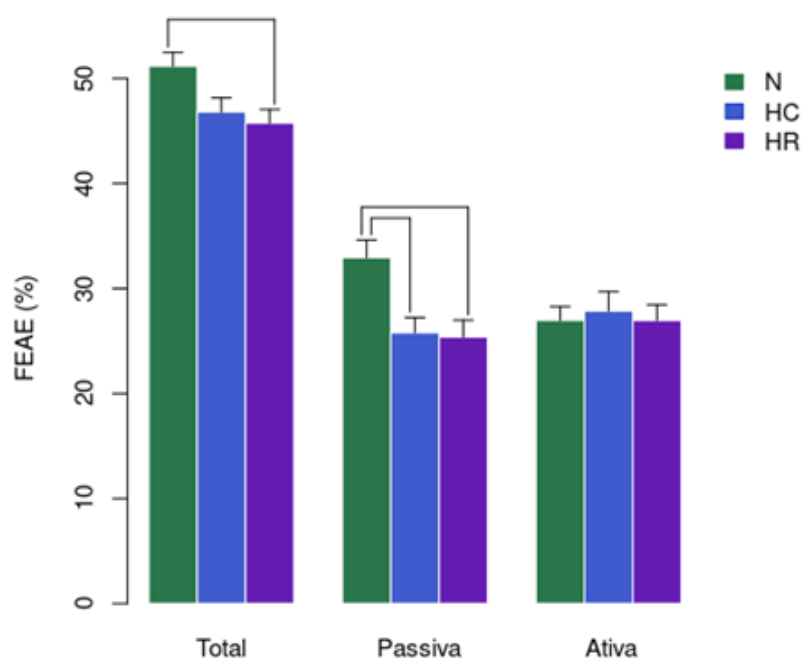
Variável	CATEGORIA DO INDIVÍDUO			p
	Normotenso (n = 32)	Hipertenso controlado (n = 32)	Hipertenso resistente (n = 32)	
FEAE total (%)				
Média ± DP	51 ± 7	47 ± 8	46 ± 7 ^b	0,02
FEAE passiva (%)				
Média ± DP	33 ± 9	26 ± 8 ^a	25 ± 9 ^b	< 0,01
FEAE ativa (%)				
Média ± DP	27 ± 7	28 ± 11	27 ± 8	0,82

DP = desvio padrão; FEAE = fração de esvaziamento atrial total.

A avaliação dos aspectos funcionais do AE, medidos a partir das variações volumétricas ao longo do ciclo cardíaco pelo ECO 3D demonstrou ser capaz de identificar diferenças na função atrial analisada pelas FEAE total e passiva, mas o mesmo não ocorreu para avaliação da FEAE ativa. A diferença estatisticamente

significativa entre a FEAE total somente foi observada entre os extremos N (51% - IC95%: 48 – 54%) e HR (46% - IC95%: 43 – 49%), enquanto a FEAE passiva apresentou diferença dos N (33% - IC95%: 30 – 33%) quando comparados com os HC (25% - IC95%: 22 – 28%) e HR (25% - IC95%: 22 – 28%). A Figura 22 ilustra esses achados.

Figura 22 – Fração de esvaziamento do AE.



FEAE = fração de esvaziamento atrial total; HC = hipertenso controlado; HR = hipertensão arterial resistente; N = normotenso.

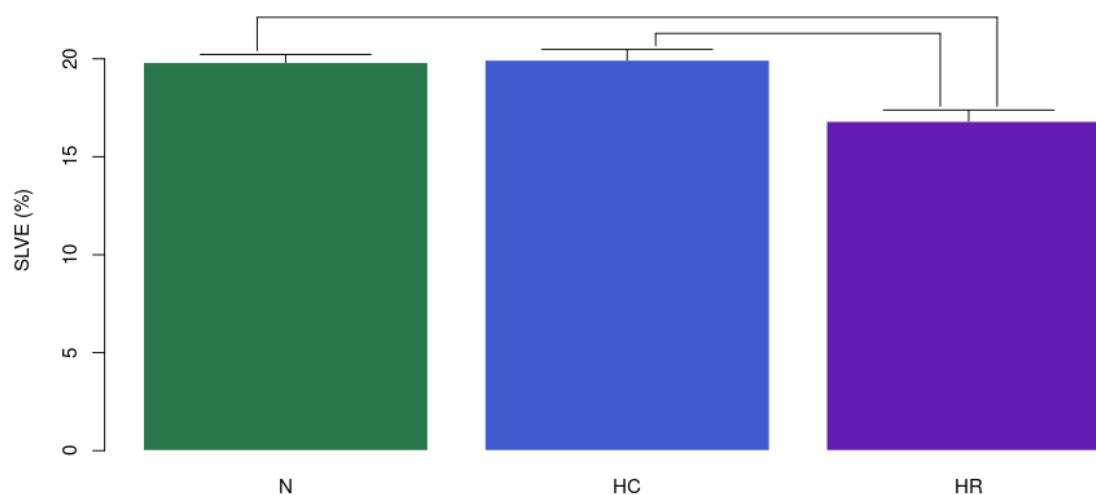
5.3.5 SLVE

O cálculo do *strain* longitudinal do VE (SLVE) pelo uso do *STE* também forneceu dados complementares na análise de cada grupo. Apenas no grupo HR o SLVE diferiu dos demais com significância estatística (Tabela 9). A Figura 23, ilustra o comportamento do SLVE nos três grupos.

Tabela 9 – SLVE nos diferentes grupos estudados.

Variável	CATEGORIA DO INDIVÍDUO			p
	Normotenso (n = 32)	Hipertenso controlado (n = 32)	Hipertenso resistente (n = 32)	
SLVE (%)				
Média ± DP	20 ± 2	20 ± 3	17 ± 3 ^{b, c}	< 0,001

^a = p-valor significativo: N vs. HC; ^b = p-valor significativo: N vs. HR; ^c = p-valor significativo: HC vs. HR; SLVE = *strain* longitudinal do átrio esquerdo.

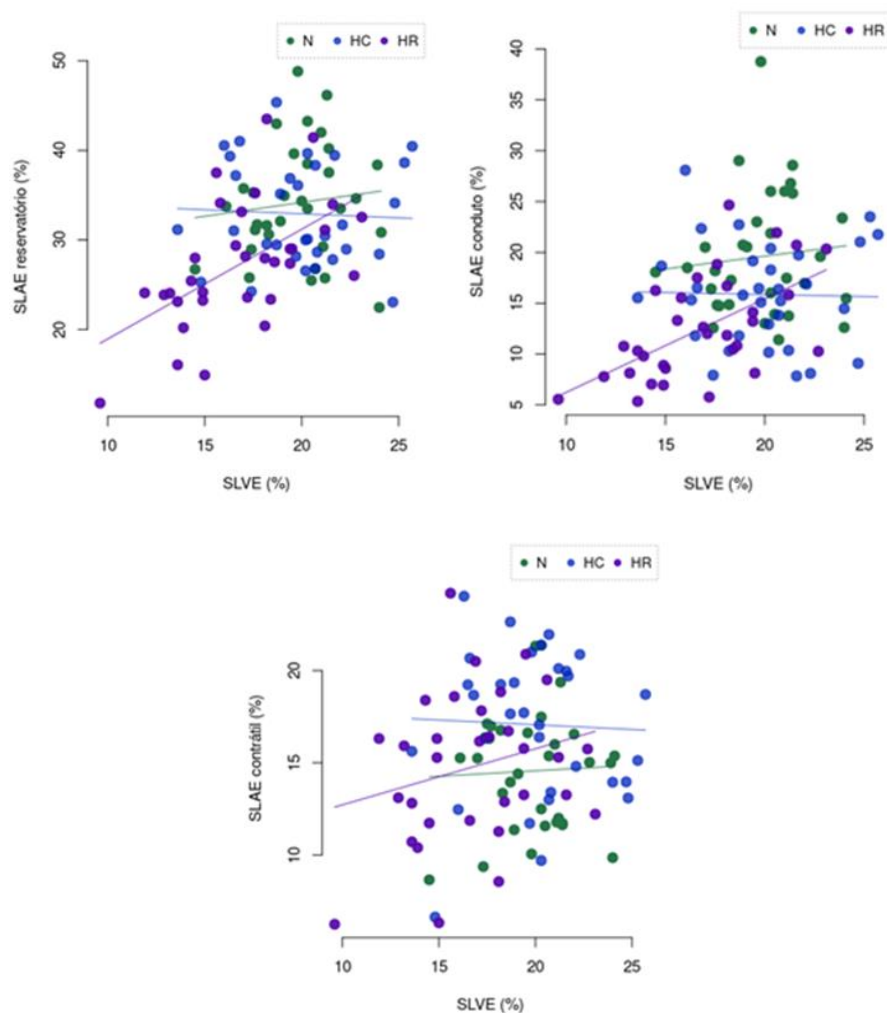
Figura 23 – *Strain* longitudinal do VE.

HC = hipertenso controlado; HR = hipertenso resistente; N = normotenso; SLVE = *strain* longitudinal do átrio esquerdo.

A partir disso, foi realizado o cálculo da correlação entre essa variável e as diferentes fases do SLAE.

Nos hipertensos resistentes, houve evidência significativa de que SLAE reservatório e SLVE estão diretamente associados, com coeficiente rho de Spearman igual a +0,557 (p = 0,0009). Nos grupos HC e N não foi possível notar essa correlação (HC: rho = -0,09/p = 0,59 e N: rho = +0,02/p = 0,90) – Figura 24.

Figura 24 – Correlação entre SLAE e SLVE



HC = hipertenso controlado; HR = hipertenso resistente; N = normotenso; SLAE= *strain* longitudinal do átrio esquerdo; SLVE = *strain* longitudinal do ventrículo esquerdo.

5.4 Correlações entre o SLAE e outros parâmetros ecocardiográficos

Os resultados das correlações do SLAE com suas diferentes fases foram correlacionados aos parâmetros obtidos pelo ECO 2D.

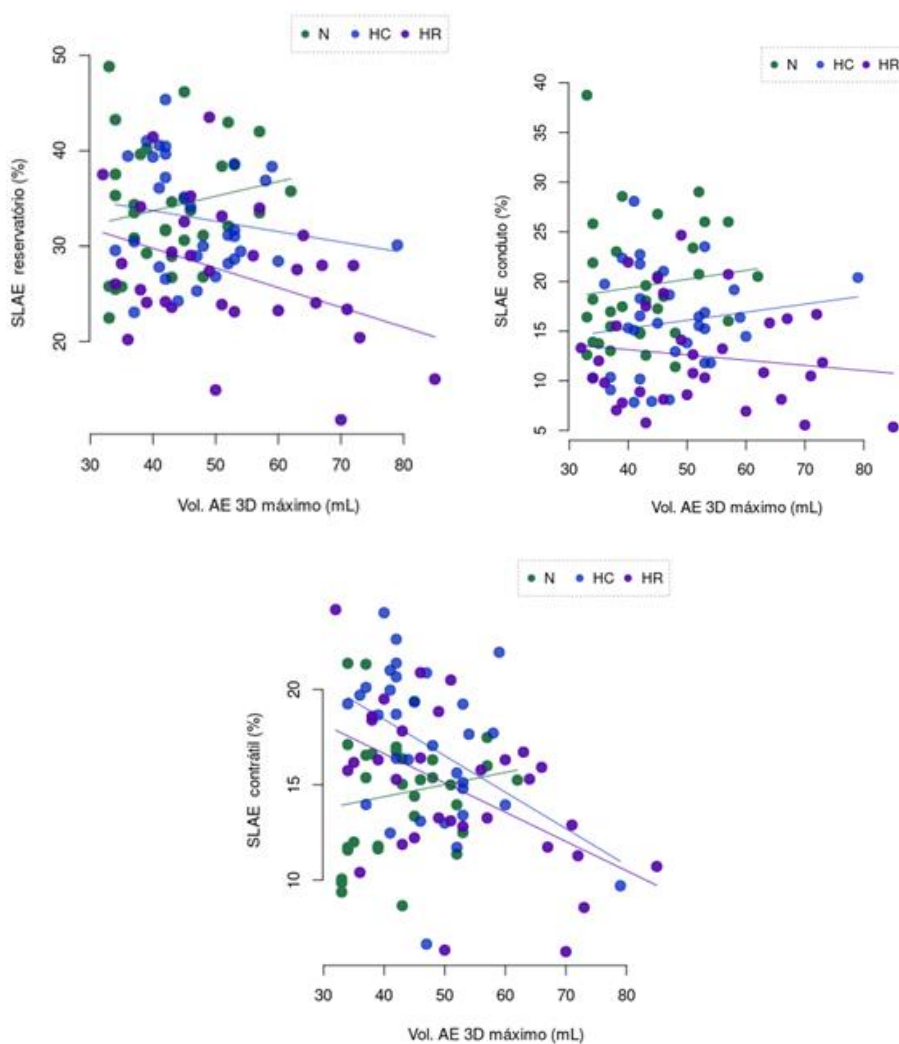
5.4.1 SLAE e Vol. AE 3D máximo

Em relação ao SLAE de reservatório, no grupo HR houve evidência de que essa variável esteja associada ao vol. AE 3D máximo, com coeficiente rho de

Spearman igual a $-0,397$ ($p = 0,0498$). Os demais grupos não atingiram significância estatística (HC: $\rho = -0,19/p = 0,297$ e N: $\rho = 0,216/p = 0,234$). Não houve evidência de associação entre SLAE de conduto e vol. AE 3D máximo (HR: $\rho = -0,066/p = 0,71$; HC: $\rho = 0,104/p = 0,569$; N: $\rho = 0,218/p = 0,228$). O SLAE contrátil e o volume máximo do AE 3D foram inversamente associados no grupo HR, com coeficiente rho de Spearman igual a $-0,482$ ($p = 0,0052$). De forma semelhante, no grupo HC houve associação inversa dessas variáveis (HC: $\rho = -0,397/p = 0,024$). No grupo N, contudo, não foi observada associação entre essas variáveis (N: $\rho = 0,17/p = 0,338$).

A Figura 25 apresenta as curvas de correlação entre as diferentes fases do SLAE e vol. AE 2D.

Figura 25 – Correlação entre SLAE e vol. AE 3D máximo.

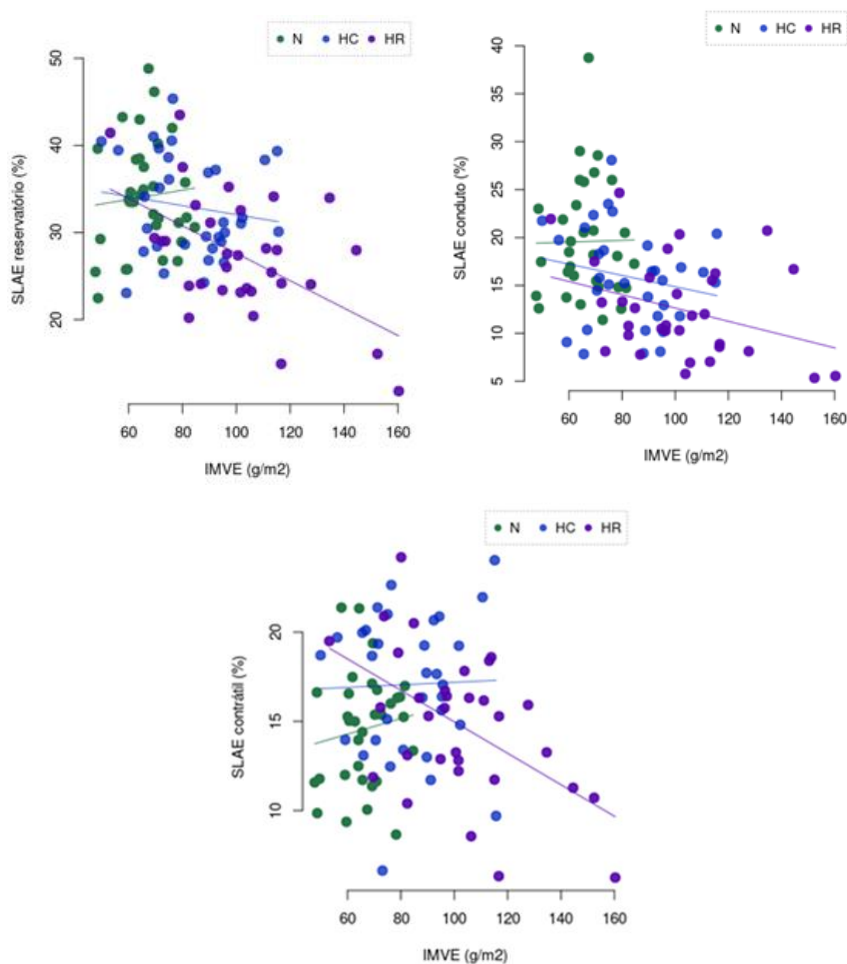


AE = átrio esquerdo; HC = hipertenso controlado; HR = hipertensão arterial resistente; N = normotenso.

5.4.2 SLAE e IMVE

Houve evidência de associação entre SLAE reservatório e o índice de massa cardíaca nos HR com coeficiente rho de Spearman igual a $-0,425$ ($p = 0,0158$). Nos demais grupos a correlação não atingiu significância (HC: rho: $-0,10/p = 0,55$ e N: rho = $-0,038/p = 0,83$). No caso do SLAE de conduto, não houve evidência de associação significativa entre as variáveis em nenhum dos grupos (HR: rho = $-0,30/p = 0,08$; HC: rho = $-0,164/p = 0,36$; N: rho = $-0,11/p = 0,54$). O SLAE de contração foi inversamente associado à massa indexada nos HR com coeficiente rho de Spearman igual a $-0,449$ ($p = 0,01$). Os demais grupos não apresentaram correlação estatisticamente significativa. (HC: rho = $+0,005/p = 0,97$ e N: rho = $+0,12/p = 0,48$). A Figura 26 exibe as curvas de correlação entre o SLAE e o IMVE.

Figura 26 – Correlação entre SLAE e IMVE.

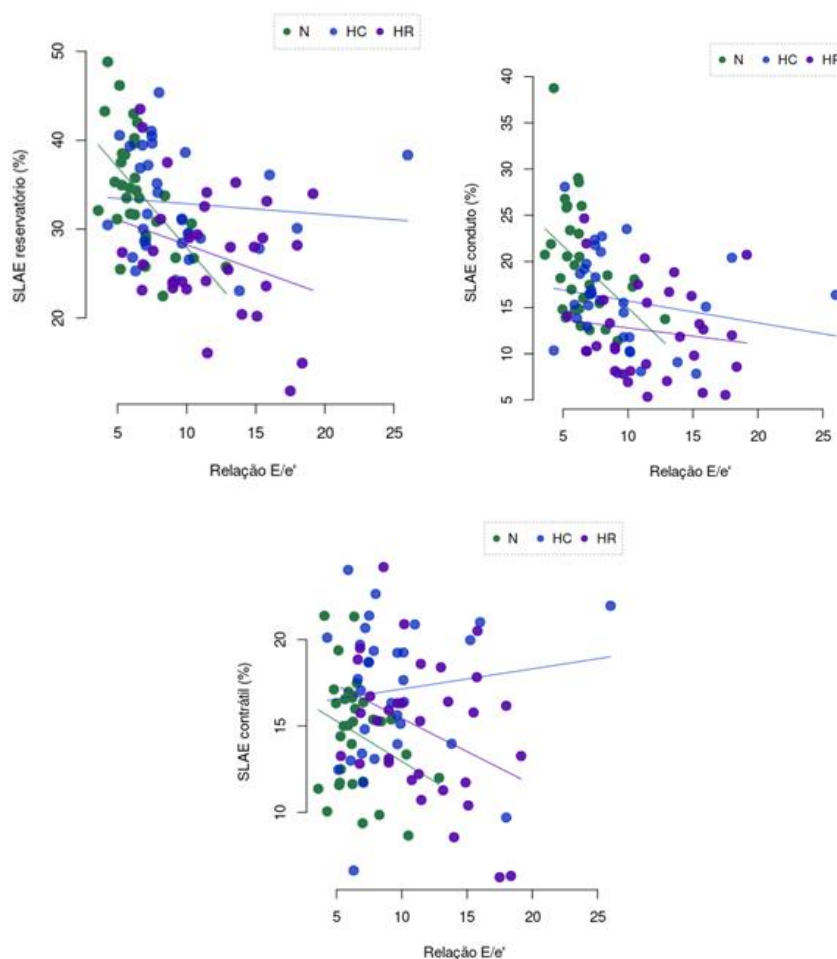


IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo; HC = hipertenso controlado; HR = hipertenso resistente; N = normotenso.

5.4.3 SLAE e Relação E/e'

No grupo N, o SLAE reservatório foi inversamente associado à relação E/e', com coeficiente rho de Spearman igual a -0,57 ($p = 0,0021$). Os grupos HR e HC não mostraram correlações estatisticamente significativas (HR: -0,18/ $p = 0,30$ e HC: -0,21/ $p = 0,22$). O SLAE de condução também se associou à E/e' no grupo N, com coeficiente rho de Spearman igual a -0,44 ($p < 0,01$), mas o mesmo não foi observado nos demais (HR: -0,14/ $p = 0,41$ e HC: -0,33/ $p = 0,06$). O SLAE de contração não se correlacionou com a E/e' em nenhum dos grupos (HR: -0,29/ $p = 0,09$; HC: 0,16/ $p = 0,35$ e N: -0,14/ $p = 0,41$). Na Figura 27, podemos observar as curvas de correlação entre as fases do SLAE e a relação E/e'.

Figura 27 – Correlação entre SLAE e relação E/e'.

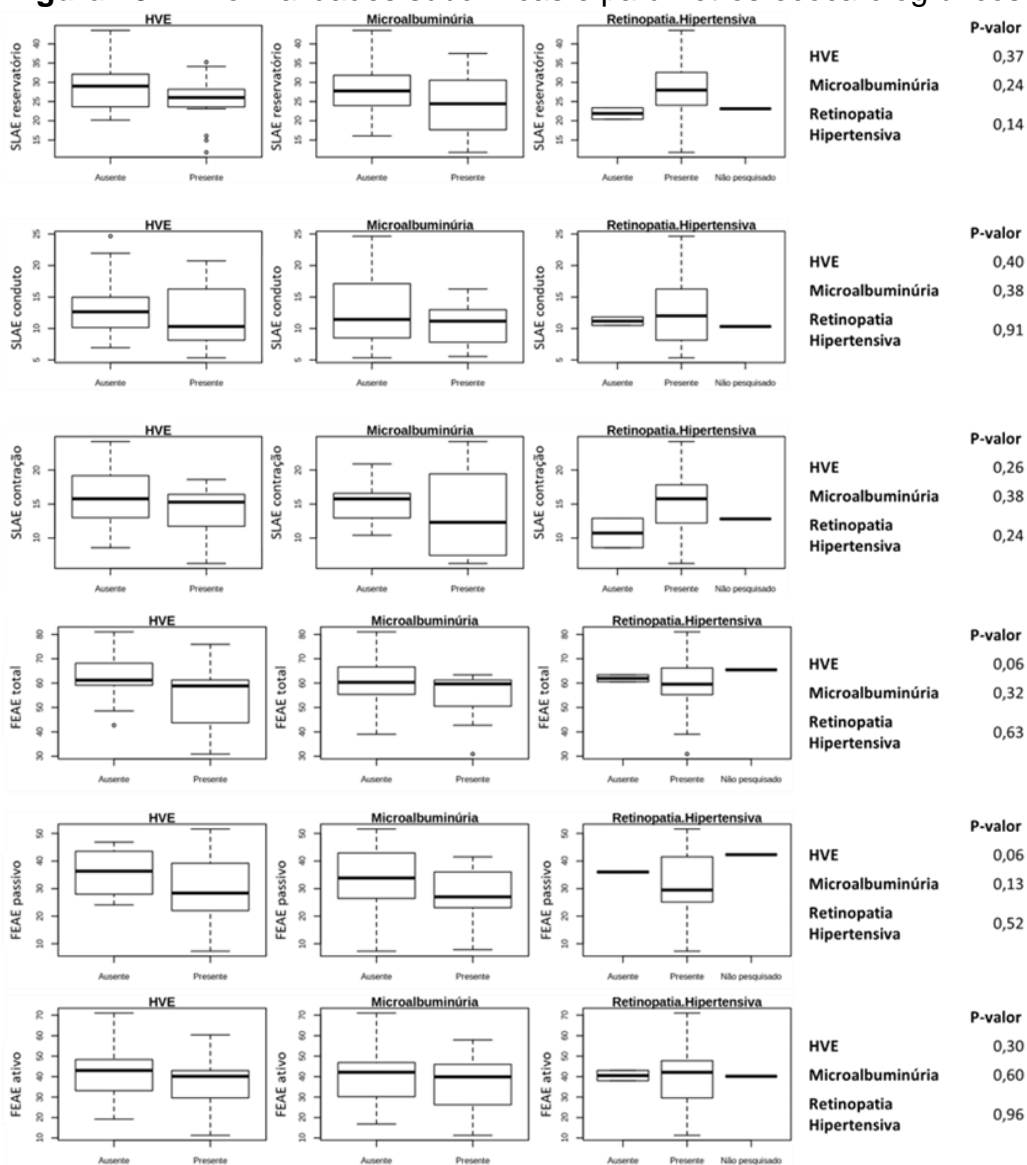


HC = hipertenso controlado; HR = hipertensão arterial resistente; N = normotenso; SLAE = *strain* longitudinal do átrio esquerdo.

5.5 Avaliação das anormalidades subclínicas

Em relação as anormalidades subclínicas, a LOA mais frequente foi a HVE, presente em mais da metade dos hipertensos resistentes. A albuminúria foi encontrada em um quarto dos HR e as lesões oculares estavam presentes em 93,6% desses pacientes, sendo apenas 12,9% das lesões graus III ou IV. Nenhuma dessas anormalidades subclínicas se correlacionou com os parâmetros obtidos pelas metodologias avançadas em ecocardiografia (Figura 28).

Figura 28 – Anormalidades subclínicas e parâmetros ecocardiográficos



FEAE: fração de esvaziamento atrial total; FEAE passiva: fração de esvaziamento atrial passiva; FEAE ativa: fração de esvaziamento atrial ativa; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; SLAE = *strain* longitudinal do átrio esquerdo.

5.6 Avaliação dos eventos clínicos

Os pacientes do grupo HR foram acompanhados, sendo o tempo médio de seguimento de aproximadamente 25 meses e as variáveis clínicas de PAS, PAD e número de anti-hipertensivos no início e término do estudo estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 – Variação do nível pressórico e número de classes anti-hipertensivas no início e término do estudo dos HR.

HIPERTENSO RESISTENTE			
Variável	Inicial	Final	p
PAS (mmHg)			
média ± DP	158 ± 36	146 ± 27	0,33
PAD (mmHg)			
média ± DP	90 ± 19	86 ± 11	0,52
Nº de anti-hipertensivos			
média ± DP	5,19 ± 1,03	5,24 ± 1,06	0,85

mmHg = milímetro de mercúrio; DP = desvio padrão; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica.

Nesse período os pacientes procuraram atendimento no pronto socorro por 14 vezes, todos eles caracterizados por sintomas de provável causa cardiovascular (dispneia, dor torácica, hipertensão, palpitações). Entretanto, apenas uma das ocasiões foi evidenciado a presença de fibrilação atrial aguda, sendo necessária, nesse caso, internação hospitalar. Nenhum evento isquêmico, insuficiência cardíaca aguda, emergência hipertensiva ou morte foi registrado.

Nenhum dos índices de volumes obtidos pelo ECO 3D e o SLAE em suas diferentes fases se correlacionou a eventos clínicos, da mesma forma que as variáveis obtidas pela ecocardiografia transtorácica convencional.

5.7 Análise intra e interobservador

Tanto para a análise intra quanto interobservador não foi observada diferenças significativas que excedessem 5mL para os diferentes volumes fásicos obtidos pela ECO 3D. Em relação ao SLAE não foi observada diferença significativa que ultrapassasse dois pontos percentuais para as análises intra e interobservador.

5.8 Análise multivariada

Não há, na amostra, evidência que variáveis clínicas e demográficas, bem como outras variáveis ecocardiográficas, venham a ser fatores de confusão em relação aos parâmetros obtidos por meio das técnicas avançadas em ecocardiografia.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

As alterações na geometria e na função diastólica do VE são consequências da injúria miocárdica provocada pela HAS e comumente identificadas pelo ECO convencional. Entretanto, há evidências de que o remodelamento atrial pode preceder esses achados¹⁰⁸. As metodologias avançadas em ecocardiografia têm ampliado nossa capacidade de identificar as lesões causadas pela sobrecarga pressórica no coração, incluindo o dano à estrutura atrial esquerda²³. O presente estudo demonstrou, a partir de dados do SLAE e do ECO 3D, que as alterações no AE podem ocorrer concomitantemente e até mesmo de forma independente às observadas no VE. Para tanto, essas metodologias avançadas em ecocardiografia foram aplicadas, de maneira pioneira, em HR categorizados a partir da MAPA de 24 horas.

A MAPA permitiu um refinamento na seleção dos pacientes, evitando possíveis vieses. Estima-se que por volta de 20% dos hipertensos possuam efeito do jaleco branco e 7% de mascaramento¹⁰⁹. Ademais, há evidências que em torno de 30% dos pacientes caracterizados inicialmente como resistentes possam na verdade, ser resultado de medidas incorretas no consultório¹¹⁰. Nos HR, embora haja pequenas divergências na literatura quanto a definição da HAR, optou-se por incluir pacientes que utilizassem quatro ou mais classes, projetando que houvesse alguns indivíduos que poderiam estar erroneamente classificados nessa condição por má adesão. O acompanhamento clínico permitiu analisar de maneira mais detalhada esse ponto, gerando, inclusive, a exclusão de três pacientes da amostra inicial por redução do número de classes anti-hipertensivas com melhor controle dos níveis pressóricos. A partir dos dados do ECO transtorácico convencional foi possível notar que a maioria dos participantes, estava em fases mais iniciais do processo de remodelamento cardíaco no momento da avaliação. Isso ocorreu de forma mais nítida pela análise dos dados de IMVE e função diastólica. A importância desse fato reside na real possibilidade de demonstrar o papel das metodologias avançadas em ecocardiografia para identificar alterações precoces nesse contexto.

Dentro do que habitualmente se conhece sobre a CPH e as consequências observadas no AE, a fibra miocárdica atrial sofre distensão pelo aumento das pressões de enchimento, resultando em um aumento da função contrátil do AE,

conforme a lei de Frank-Starling. Em fases mais avançadas, com o crescimento atrial, a distensão máxima da fibra ultrapassa os níveis ótimos das curvas de Frank-Starling, resultando em aumento da pressão intracavitária e disfunção contrátil do AE^{57,111}. Esse aumento do AE é um estabelecido marcador de disfunção diastólica e eventos clínicos, mas geralmente reflete alterações crônicas de aumento das pressões de enchimento ventricular. Além disso, outras situações clínicas e/ou comorbidades podem provocar a dilatação do AE, mesmo com pressões de enchimento normais⁶³. A partir de dados obtidos por meio das metodologias avançadas, tem-se constatado, que o aumento compensatório da fase contrátil do AE já pode se iniciar como consequência à redução precoce da função de conduto que ocorre com aumento da sobrecarga pressórica e disfunção diastólica, antes mesmo de ocorrer o aumento do vol. AE máximo¹¹².

Interessante notar que, mesmo com essas evidências, as recomendações para a abordagem diagnóstica e tratamento dos hipertensos consideram apenas a HVE como marcador de lesão miocárdica pela HAS e fator capaz de reestratificar o risco cardiovascular do paciente¹⁻⁴. Ademais, o aumento da espessura miocárdica do VE pode aumentar em diversas outras situações como coração de atleta, estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica, amiloidose e doença de Fabry, podendo ser, nesses casos, um fator confundidor quando analisado de maneira isolada¹¹³. A HVE, por sua vez, se baseia no IMVE, sendo considerado para sua definição apenas valores maiores que 115 g/m² em homens e 95 g/m² em mulheres⁶⁷. Cabe, entretanto, algumas considerações a respeito desse conceito. A estimativa da massa do VE é realizada por meio do cálculo das medidas do septo interventricular, diâmetro diastólico máximo do VE e parede posterior do VE obtidas na janela paraesternal eixo longo. Essa fórmula originalmente foi desenvolvida a partir do modo M e estudos têm sido realizados tanto para otimização do cálculo quanto para demonstrar o valor prognóstico da massa ventricular em diversas doenças incluindo a HAS^{14,104,114-116}. O modo M, contudo, traz consigo limitações técnicas principalmente relacionadas à acurácia das medidas para o cálculo da massa. Primeiramente, é necessário que orientação do eixo do coração seja perpendicular em relação ao feixe de ultrassom, para que as medidas possam ser representativas. Ademais, ventrículos com hipertrofias assimétricas, dilatados e variações regionais na espessura do miocárdio

também podem influenciar na estimativa. Parte dessas desvantagens são potencialmente superadas pelas medidas lineares obtidas pelo modo 2D, que possibilitam o alinhamento e a orientação das medidas de forma ideal ao eixo longitudinal do VE, corrigindo possíveis distorções ou superestimativas inerentes ao modo M. Como consequência, existe uma tendência de estimar menores valores de massa quando se utiliza a metodologia 2D, em contrapartida, os limites da normalidade, nesse caso, são menos estabelecidos. Outras metodologias de cálculo da massa baseados a partir de dados do ECO 2D, tais como o elipsoide truncado e área-comprimento também podem ser utilizados, mas são considerados como pontos de corte para definição de HVE, massas a partir de 102 g/m² em homens e 88 g/m² em mulheres. Por outro lado, as evidências da aplicabilidade desse cálculo em termos prognósticos, são mais limitadas⁶⁷. Baseando-se nas recomendações atuais e na metodologia do nosso estudo (medidas lineares a partir do modo 2D), observamos que 36% dos hipertensos apresentavam HVE e pouco mais da metade (53,1%) dos HR apresentavam evidência desse achado. Outros trabalhos realizados na população brasileira, utilizando tanto o modo M quanto diferentes pontos de corte para definição, encontraram uma prevalência de HVE em torno de 75% a 87% nos HR ^{117,118}. Apesar dessas diferenças metodológicas, esses dados reforçam a possibilidade de que nossa amostra esteja em fases mais iniciais do processo degenerativo da CPH.

As técnicas de deformação miocárdica por meio do STE tem sido úteis na identificação de lesões ainda nessa fase precoce de processos que acometem o miocárdio. Inicialmente, essa tecnologia foi aplicada no estudo do VE¹¹⁹. Mais recentemente, informações mais detalhadas sobre a função do AE¹²⁰, utilizando o STE tem sido descritas. Em nossa amostra, a função de reservatório e de conduto foram mais reduzidos no grupo HR. Provavelmente, nos HR, por estarem expostos a uma maior sobrecarga pressórica, o dano no miocárdio atrial pôde ser notado de maneira mais intensa. O SLAE de reservatório foi semelhante entre HC e N, mas o SLAE de conduto apresentou evidente diferença entre esses dois grupos. Esse comportamento foi semelhante ao observado por Badran et al.,¹²¹ que compararam pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, hipertensos com HVE e normotensos. Esses autores concluíram que a resposta da mecânica atrial à hipertrofia patológica é totalmente diferente. Na cardiomiopatia hipertrófica a função de reservatório e conduto

foram reduzidas, enquanto nos hipertensos a função de conduto foi a mais afetada e se mostrou relacionada a doença mais avançada. Para fins comparativos, naqueles com cardiomiopatia hipertrófica, o IMVE foi de $239 \pm 97 \text{ g/m}^2$, $170 \pm 47 \text{ g/m}^2$ nos hipertensos e $112 \pm 31 \text{ g/m}^2$ no grupo controle. De fato, nossos resultados mostram que nos HR o IMVE também foi maior do que nos demais ($\text{IMVE} = 102,0 \pm 24,2 \text{ g/m}^2$). Contudo, a função atrial do grupo HR foi equiparável aos hipertróficos a despeito da menor massa ventricular. Yang et al.,¹²² por sua vez, avaliaram pacientes hipertensos sem e com HVE, definida como valores acima de 134 g/m^2 em homens e 110 g/m^2 em mulheres. Observou-se queda da função de conduto e elevação da função contrátil naqueles com HVE quando comparado ao controle. Não houve diferença entre os sem HVE e o controle. Huang et al.,²⁴ também avaliaram a função atrial esquerda nesse mesmo cenário com indivíduos em fases menos avançadas da doença. Os pacientes sem HVE apresentavam em média IMVE de $92 \pm 14 \text{ g/m}^2$ e com HVE $125 \pm 15 \text{ g/m}^2$. Os hipertensos com ou sem HVE apresentaram piores índices de função atrial de reservatório e conduto, sendo aqueles com ventrículos mais remodelados os que apresentavam menores valores desses parâmetros. A função contrátil foi semelhante entre hipertensos e o controle. Em nossos resultados, percebe-se que a função de conduto também estava reduzido, mesmo nos pacientes com IMVE menores dos que os estudos anteriormente citados ($\text{IMVE}: 83,2 \pm 16,8 \text{ g/m}^2$) e após a manutenção da PA dentro dos níveis pressóricos recomendados comprovadamente estabelecidos pela MAPA de 24 horas. Importante ressaltar que nesse grupo de pacientes a análise da deformação atrial não se correlacionou com o IMVE, podendo esse ser um indício da independência entre as alterações ventriculares e atriais.

Assim como os dados estruturais ventriculares, os parâmetros funcionais do VE também sugerem que a função do AE pode se alterar antes do VE e até mesmo de maneira independente. A E/e' , por exemplo, apesar de ser um indicador das pressões médias do AE, não se correlacionou ao SLAE de reservatório nos HC e HR. Talvez, nesses grupos, o dano miocárdico tenha ocorrido independentemente do aumento da pressão média do AE que é influenciado diretamente pelas pressões de enchimento do VE. Ou seja, é possível que o prejuízo na deformação já teria se iniciado mesmo antes da elevação da relação E/e' . De fato, os HR apresentaram átrios mais rígidos conforme podemos notar pela razão entre E/e' e SLAE de reservatório. De maneira

semelhante às funções de reservatório e conduto, a complacência atrial foi menor nos HR, o que pode ser constatado pelos maiores índices de rigidez atrial e consequente maior probabilidade de tecido fibrótico no AE desses indivíduos. Esses resultados foram similares ao mesmo estudo realizado por Huang et al.,²⁴ em que esse parâmetro também se mostrou um marcador de injúria atrial, tal como o SLAE de reservatório e conduto. Inclusive, mesmo nos pacientes sem HVE, já foi possível notar um aumento da rigidez dessa câmara.

Outro ponto importante a se ressaltar foi que, mesmo nos HC, pôde-se notar um aumento da rigidez atrial esquerda quando comparado aos N, mostrando que a CPH gerou de alguma forma um dano no tecido miocárdico atrial. Esses dados apontam para a possibilidade de que o AE, assim como todo o sistema cardiovascular, sofre ao mesmo tempo as consequências do estresse mecânico causado pela pós carga aumentada. Os efeitos hemodinâmicos causados pela HAS são insuficientes para explicar a concomitância desses achados, pois seria esperado haver primeiramente alterações estruturais e funcionais do VE para que o AE sofresse qualquer impacto da elevação pressórica. Embora os mecanismos causadores da disfunção atrial ainda sejam incertos, talvez esse efeito sistêmico esteja relacionado a maior estimulação de vias metabólicas no tecido atrial, tais como o sistema renina-angiotensina e/ou de peptídeos vasoativos, como visto em modelos animais¹²³ e em humanos⁴⁹. Adicionalmente, a rigidez atrial esquerda tem sido descrita como uma marcadora de disfunção atrial em pacientes hipertensos. Kurt et al.,¹²⁴ demonstraram boa acurácia desse índice em identificar portadores de IC com FEVE preservada.

A avaliação da função diastólica do VE também permitiu importantes conclusões a respeito do comportamento da função do AE nos três grupos. O diagnóstico de DD grau I foi o mais observado, predominantemente nos HR, sendo ausente no grupo N, com uma diferença significativa entre HC e HR. Uma das premissas para afirmarmos a presença de DD de grau I, são os níveis pressóricos do AE semelhantes àqueles sem qualquer DD no momento do ECO transtorácico convencional, conforme os algoritmos de avaliação da função diastólica⁶³. No presente estudo, contudo, observou-se que os HR com DD de grau I apresentavam em sua maioria níveis de SLAE de reservatório inferiores aos N, sugerindo que os piores índices de deformação também podem preceder o aumento da pressão média

do AE. Outras evidências apontam para essa tendência, tal como Morris et al., que analisaram 517 indivíduos com DD e FEVE preservada e observaram que mesmo naqueles pacientes com DD grau I ou indeterminada com vol. AE máximo normal, o SLAE de reservatório já se encontrava reduzido¹²⁵. Miljković et al.,¹²⁶ também investigaram o papel do SLAE de reservatório nesse contexto e demonstraram que valores abaixo de 24% tem alta sensibilidade (78,9%) e especificidade (84,6%) na população hipertensa para confirmar ou definir graus mais avançados de DD em que a pressão no AE se encontra elevada. Esses dados reforçam o conceito de que as metodologias avançadas representam uma forma de identificar essas alterações na função atrial de maneira mais precoce. Além disso, podem ser úteis para futuras revisões das atuais diretrizes de classificação da DD que valorizam no AE apenas o seu volume como parte de uma base fisiopatológica. Tal fato já vem sendo discutido na literatura, incluindo o SLAE de reservatório como parte dessa avaliação¹²⁷.

Embora alterado, os valores do SLAE de reservatório do grupo HR mostraram-se acima dos encontrados nesses estudos^{125,126}. Mesmo assim, esses pacientes apresentaram uma menor tolerância ao esforço em relação aos demais. A presença desse sintoma, considerado ponto cardinal para o diagnóstico de IC com FEVE preservada, associado aos resultados ecocardiográficos encontrados pode reforçar a utilidade dessa ferramenta como parte da abordagem desses pacientes. Por fim, apesar de não ter sido possível demonstrar que o SLAE de reservatório tenha se correlacionado a desfechos clínicos em nosso estudo, outros autores têm mostrado a importância dessa variável como preditor de eventos clínicos, fibrilação atrial e menor tolerância o esforço físico²¹⁻²³.

O SLAE de conduto foi outro parâmetro capaz de identificar alterações na função atrial entre os três grupos com significância estatística. Em última análise, isso sugere que o enchimento protodiastólico do VE, possa estar alterado nos pacientes hipertensos. Outros autores também constataram a alteração dessa função atrial quando comparado com pacientes normotensos^{24,122}. Entretanto, diferentemente dos demais estudos, nossos resultados demonstraram que essa alteração pode ainda permanecer reduzida, mesmo após a manutenção da PA dentro dos níveis pressóricos recomendados e com ventrículos estruturalmente pouco remodelados. Assim como ocorreu com o SLAE de reservatório, o SLAE de conduto também estava

mais reduzido nos pacientes com DD grau I, reforçando o conceito que a disfunção atrial possa ser um indício de lesão miocárdica, antes do surgimento de alterações da estrutura cardíaca e de DD do VE de graus mais avançados.

O SLAE contrátil, por sua vez, apresentou um comportamento peculiar com valores mais elevados nos HC do que nos demais, sendo os grupos N e HR com valores equiparáveis. Uma possível explicação para esse achado é que, em indivíduos normotensos, o esvaziamento atrial possa ser menos dependente da contração atrial, uma vez que a maior parte do sangue escoar nas fases de enchimento rápido do VE e diástase em um coração normal. Dessa forma, há uma menor necessidade de deformação do AE para manter o enchimento ventricular adequado. Nos HC, entretanto, ocorreu uma maior dependência da fase ativa do AE, uma vez que já houve uma queda na fase de conduto, tornando o enchimento do VE mais dependente da fase ativa atrial. Isso pode ser uma representação da ocorrência do fenômeno de Frank-Starling, uma vez que ocorre uma menor deformação da fibra do AE no fim do esvaziamento passivo do AE pela queda da função de conduto. Com a fibra atrial mais distendida, há uma conseqüente compensação com aumento na contração atrial que se manifesta pela elevação do SLAE contrátil. Apesar dessa compensação inicial, a correlação entre o volume atrial e o SLAE contrátil mostrou uma correlação inversa entre essas variáveis tanto nos HC quanto nos HR, demonstrando haver indícios de progressão da doença mesmo naqueles que atingiram a meta terapêutica. Esse aumento da função contrátil já foi evidenciado em pacientes hipertensos^{122,127}. No entanto, no grupo HR, observamos a queda dessa função contrátil para níveis próximos aos observados nos pacientes do grupo N. Talvez, no grupo de HR, por estarem submetidos a uma sobrecarga de pressão maior, a musculatura do AE tenha sofrido maior dano, resultando em um déficit contrátil incipiente dessa cavidade. Outros trabalhos também observaram níveis de SLAE contrátil semelhantes entre indivíduos normotensos e hipertensos, apontando para a possibilidade desse achado quando comparamos dois grupos em fases muito distintas do processo da CPH^{31, 128}.

Esses achados sobre o comportamento da função de conduto e contrátil do AE no grupo HC direcionam para algumas possíveis análises: o efeito do jaleco branco e a possível elevação aguda da PA no momento do exame pode impactar no SLAE de conduto e contrátil desses pacientes; os pacientes hipertensos, mesmo que

controlados na PA de 24 horas pela MAPA mantém algum grau de miopatia atrial residual que o tratamento é incapaz de reverter ou ainda existe margem para buscarmos metas de PA ainda mais rigorosas para reduzir o dano miocárdico. Essa última possibilidade é suportada pelo conceito de risco residual presente nos hipertensos que mantém uma maior chance de eventos clínicos, mesmo após controle dos níveis pressóricos¹²⁹. Baseando-se nesse risco remanescente após o tratamento efetivo, estudos têm sido desenvolvidos no sentido de metas mais agressivas para os pacientes hipertensos, visando a redução de eventos clínicos cardiovasculares¹³⁰.

Em relação ao ECO 3D, apesar de já haver evidência do impacto da PA nos volumes atriais utilizando essa metodologia¹⁰⁹, o comportamento dos volumes máximo, mínimo e pré-A, separando os pacientes HC dos HR, ainda não havia sido descrito. Em nossa amostra, os resultados das tecnologias avançadas 3D demonstraram que o vol. AE 3D máximo não parece acrescentar informações àquelas já fornecidas pelo 2D. Dados sobre esse parâmetro pelas duas metodologias foram equiparáveis, sobretudo nos normotensos, com uma tendência a volumes menores medidos pelo 3D em relação ao 2D nos hipertensos. Wu et al.,¹³¹ também relataram similaridade entre as medidas do volume do AE máximo obtidos por essas duas metodologias. Contudo, outros autores têm demonstrado uma propensão maior do modo 2D em subestimar os volumes atriais quando comparado ao 3D^{82,132}.

De maneira análoga ao que ocorreu para o vol. 3D máximo, os vol. 3D mínimo e pré-A foram semelhantes apenas entre os grupos HC e HR, mas houve diferença significativa nas demais comparações. Isso sugere que a análise isolada desses parâmetros parece não adicionar informações às habitualmente realizadas. Por outro lado, os resultados obtidos por Baltabaeva et al.,¹²⁸ apontaram para o valor do volume pré-A na população hipertensa. Os autores compararam os volumes atriais medidos pelo 2D em hipertensos não controlados virgens de tratamento e normotensos. Demonstrou-se que, apesar de haver diferença significativa entre todos os volumes, somente o volume pré-A foi significativamente relacionado a todos os parâmetros afetados pela HAS. Eles sugerem que o volume pré-A pode refletir melhor as mudanças da função atrial devido ao aumento das pressões de enchimento ventricular, mesmo quando a DD é subclínica. Esse dado reforça que, provavelmente, o volume pré-A possa ser um parâmetro de alteração precoce e ter um valor

prognóstico diferenciado como marcador de CPH em fases iniciais do processo. Caselli et al.,⁸⁶ por sua vez, em uma coorte prospectiva, demonstraram que o vol. AE mínimo foi o melhor preditor independente de eventos cardiovasculares adversos.

A avaliação das frações de esvaziamento atriais, contudo, foi facilmente obtida a partir da análise conjunta dos diferentes volumes estimados pelo ECO 3D. Nossos resultados demonstraram que a redução da FEAE se mostrou um parâmetro com menor poder de discriminação entre os grupos quando comparado ao encontrado pela análise de deformação. Há pouca padronização tanto na seleção dos pacientes quanto nas metodologias utilizadas para a obtenção dos parâmetros ecocardiográficos para análise da função atrial a partir de volumes. Isso resulta em uma grande divergência de resultados na literatura. Onishi et al.,¹³³ compararam indivíduos normotensos e hipertensos com níveis de PA menores que 140/90 mmHg medidos no consultório. Esses autores demonstraram alterações na função atrial esquerda, especialmente pela queda na FEAE passiva e aumento na FEAE ativa, porém não houve uma confirmação dos dados de PA por medidas fora do consultório. Além disso, percebe-se que, comparando com nossos pacientes, o grupo de hipertensos por eles utilizados apresentavam maiores vol. AE 3D máximo (35 ± 9 mL/m²) e uma maior IMVE (107 ± 21 g/m²). Isso pode sugerir que o grupo analisado por esses autores provavelmente encontrava-se em fases mais avançadas do processo de remodelamento cardíaco e, portanto, foi possível identificar essas alterações nessa etapa evolutiva. De outro modo, Eshoo et al.,¹³⁴ compararam pacientes com HAS leve (PAS entre 160-140 mmHg e PAD: 100-90 mmHg) obtidas em medidas de consultório e normotensos, avaliando estrutura e função atrial desses indivíduos. Os resultados, medidos pela ecocardiografia 2D, demonstraram aumento dos volumes indexados do AE máximo e pré-A. As FEAE total e ativa estavam maiores nos hipertensos, quando comparado aos normotensos, mas o mesmo padrão não foi observado em relação a FEAE passiva que se mostrou igual nos dois grupos. Nesse mesmo estudo, os autores separaram os hipertensos pelo grau de hipertrofia ventricular em dois grupos: um composto por aqueles com geometria normal ou HVE leve e outro por HVE moderada/grave. Nessa subanálise apenas a FEAE passiva se mostrou reduzida nos pacientes com HVE significativa, e sem diferença entre as demais frações. Erol et al.,¹³⁵ por sua vez, também investigaram a mecânica atrial e

as repercussões da hipertensão no funcionamento do AE. Os autores utilizaram apenas o modo 2D, comparando hipertensos não controlados e normotensos. Foi observada uma queda na FEAE passiva e elevação da FEAE ativa nos portadores de HAS, mas sem diferenças entre os grupos na FEAE total¹³⁵. Assim, ainda são necessários mais dados a respeito da estrutura e função atrial esquerda baseados nas variações do volume do AE para que essas informações possam influenciar de maneira objetiva a conduta do cardiologista clínico frente ao paciente hipertenso.

De toda forma, acreditamos que nossos resultados sugerem que as modificações apresentadas na deformação miocárdica do AE por meio do *STE* podem preceder as alterações nos índices de função baseados em relações volumétricas durante o ciclo cardíaco. Ao compararmos a função do AE pela SLAE e nas variações de volume obtidas pelo ECO 3D, percebe-se que no grupo HR, por exemplo, o SLAE de reservatório apresenta uma redução significativa da deformação do AE, quando comparado ao grupo HC, mesmo quando as FEAE total entre esses dois grupos não apresentam diferenças. O mesmo ocorreu entre o SLAE conduto e a FEAE-passiva. Em contrapartida, a FEAE-ativa não permitiu qualquer conclusão sobre a função contrátil dos grupos, enquanto o SLAE de contração se mostrou aumentado nos HC. Além disso, apesar da evidência na alteração dos parâmetros funcionais do AE houve pouca evidência de remodelamento atrial. Isso, portanto, pode sugerir a maior precocidade dos parâmetros funcionais em relação à medida do vol. máx. do AE. Ademais, houve uma nítida correlação desse parâmetro e o SLAE de reservatório, reforçando a ideia de que a CPH pode ser o pano de fundo responsável pela alteração dessas duas variáveis. Assim, os piores índices de deformação estavam relacionados à maior dilatação e conseqüentemente podem refletir fases mais avançadas do processo degenerativo da CPH.

Fazendo um paralelo com a análise da função ventricular esquerda pode-se notar certa semelhança com o que ocorreu com o AE. O SLVE estava mais reduzido nos HR, apesar de a FEVE se mostrar preservada e semelhante entre esses HC e HR. Assim, tal como o *STE* tem sido útil como um marcador precoce de dano miocárdico¹³⁶, antes mesmo de haver qualquer alteração significativa na fração de ejeção do VE, podemos supor que a queda do SLAE de reservatório e de conduto também possa ser um sinal de injúria induzida pela HAS, antes que quedas das

frações de esvaziamento possam ser notadas. Interessante perceber que o SLVE e o SLAE de reservatório não somente estavam alterados no grupo HR, mas apresentaram comportamento semelhante nos três grupos. Como a alteração na deformação miocárdica tem sido utilizado como marcador precoce de dano miocárdico, isso pode ser um indício de que o processo fisiopatológico da CPH possa ocorrer de maneira mais generalizada nas cavidades esquerdas, podendo, inclusive, acometer o AE e VE de maneira praticamente simultânea. Importante frisar que, apesar de o SLVE ter sido semelhante entre N e HC, o SLAE de conduto e contrátil apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre esses grupos. Tal fato pode indicar que alterações nesses componentes do SLAE podem ocorrer antes mesmo das observadas no VE.

Portanto, o presente estudo demonstrou que as metodologias avançadas em ecocardiografia foram capazes de detectar alterações precoces no AE de HR e HC, quando comparados a N. Esses achados forneceram informações adicionais àquelas obtidas pelo ECO convencional, sobretudo pela análise funcional do AE por meio do SLAE. Dessa forma, foi possível observar que existe evidência de que o AE pode apresentar alterações de maneira muito precoce ou praticamente simultânea às que ocorrem no VE. Apesar de os mecanismos que levam esse dano não serem totalmente esclarecidos, talvez sua identificação possa ser útil na prática clínica. Futuros estudos são necessários para esclarecer se esses achados podem ser fatores capazes de reestratificar o risco cardiovascular do paciente antes mesmo de haver evidência comprovada de HVE pelo ECO ou ECG. Além disso, avaliar a possibilidade de esses dados servirem como marcadores de resposta ao tratamento, seja pela regressão ou até pela estabilização dos parâmetros, tendo em vista as alterações encontradas mesmo nos HC.

7 LIMITAÇÕES

7 LIMITAÇÕES

As potenciais limitações desse estudo foram a não randomização dos pacientes e a realização em centro único. A análise do ECO 3D e do SLAE não foram realizados em programas dedicados para o AE. Não foram coletados biomarcadores tais como peptídeos natriuréticos atriais. Todos os exames foram realizados em repouso e, portanto, não há dados sobre o comportamento das diferentes fases atriais sob manobras provocativas (estresse físico ou farmacológico). Além disso, as medidas de PA não foram obtidas no exato momento do exame ecocardiográfico.

A baixa incidência de eventos clínicos pode ser resultante da pequena amostra, pouco tempo de seguimento e perfil de pacientes hipertensos resistentes em fase muito pouco avançada do processo de degeneração da CPH. Isso limitou a análise dos dados, trazendo poucas informações clínicas quanto aos achados sobre a estrutura e função do AE.

8 CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

As metodologias avançadas em ecocardiografia mostraram-se ferramentas capazes de detectar alterações no AE de HR quando comparado aos demais fenótipos estudados. A análise de dados da deformação miocárdica pelo SLAE foi particularmente mais sensível, detectando, inclusive, alterações na função atrial de HC.

Nos HR, nenhum dos parâmetros obtidos pelas técnicas avançadas em ecocardiografia se associou a anormalidades subclínicas e eventos clínicos no período do estudo.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Barroso WKS, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516-58.
2. Yugar-Toledo JC, et al. Brazilian Position Statement on Resistant Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(3):576-96.
3. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
4. Whelton PK, et al. 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):e127-e248.
5. Zhou B, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *The Lancet.* 2017;389 (10064):37-55.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Cartilha - Vigitel Brasil, 2019 - Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. [Internet]. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS / Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis; 2019. [citado 17 fev 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/cartilhas/2019/vigitel-brasil-2019-vigilancia-fatores-risco-pdf/@_@download/file/vigitel-brasil-2019-vigilancia-fatores-risco.pdf
7. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):223-37.
8. Reboussin DM, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):e116-e35.
9. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens.* 2015;28(3):355-61.

10. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation*. 2012;125(13):1594-6.
11. Krieger EM, et al. Resistant hypertension optimal treatment trial: a randomized controlled trial. *Clin Cardiol*. 2014;37(1):1-6.
12. Cuspidi C, et al. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4(6):319-24.
13. Marwick TH, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(7):727-54.
14. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2015;29(1):1-6.
15. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation*. 1993;88(4 Pt 1):1444-55.
16. Nadruz W, Shah AM, Solomon SD. Diastolic dysfunction and hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):7-17.
17. Chatzizisis YS, Murthy VL, Solomon SD. Echocardiographic evaluation of coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2013;24(7):613-23.
18. Nwabuo CC, Vasan RS. Pathophysiology of hypertensive heart disease: beyond left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(2):11.
19. Tsang MY, Barnes ME, Tsang TS. Left atrial volume: clinical value revisited. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14(3):374-80.
20. Alsharari R, et al. Myocardial strain imaging in resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2021;23(5):24.
21. Wang Z, et al. Strain rate imaging for noninvasive functional quantification of the left atrium in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiology*. 2008;109(1):15-24.
22. Tsujiuchi M, et al. Prognostic value of left atrial size and functional indices measured by 3-dimensional speckle-tracking analysis. *Circ J*. 2019 Mar 25;83(4):801-808.
23. Alsharqi M, et al. Left atrial strain predicts cardiovascular response to exercise in young adults with suboptimal blood pressure. *Echocardiography*. 2021;38(8):1319-26.

24. Huang J, et al. Assessment of subclinical left atrial myocardial dysfunction in essential hypertension patients with normal left ventricle function by two-dimensional strain and volume-derived variables. *J Clin Ultrasound*. 2021;49(7):659-66.
25. Lee RE, et al. Therapeutically refractory hypertension: causative factors, and medical management with chlorothiazide and other agents. *Ann Intern Med*. 1958;49(5):1129-37.
26. Van Dyne JR. Iproniazid in the treatment of resistant hypertension. A preliminary report on twenty intractable cases. *J Am Geriatr Soc*. 1960;8:454-62.
27. Calhoun DA, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
28. Sander GE, Giles TD. Resistant hypertension: concepts and approach to management. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(5):347-55.
29. Moreno Jr H, Coca A. Resistant and refractory hypertension: reflections on pathophysiology and terminology. *Blood Press*. 2012;21(4):209-10.
30. Stergiou GS, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021;39(7):1293-302.
31. Huang QF, et al. Ambulatory blood pressure monitoring to diagnose and manage hypertension. *Hypertension*. 2021;77(2):254-64.
32. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014;28(8):463-8.
33. van der Laan DM, et al. Factors associated with antihypertensive medication non-adherence: a systematic review. *J Hum Hypertens*. 2017;31(11):687-94.
34. Noubiap JJ, et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019;105(2):98-105.
35. Daugherty SL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42.
36. Carey RM, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53-e90.

37. Muiesan ML, et al. Resistant hypertension and target organ damage. *Hypertens Res.* 2013;36(6):485-91.
38. Nag AC. Study of non-muscle cells of the adult mammalian heart: a fine structural analysis and distribution. *Cytobios.* 1980;28(109):41-61.
39. Camelliti P, Borg TK, Kohl P. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts. *Cardiovasc Res.* 2005;65(1):40-51.
40. Rossi MA. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *J Hypertens.* 1998;16(7):1031-41.
41. Thijssen DHJ, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J.* 2019;40(30):2534-47.
42. Safar ME, et al. Interaction between hypertension and arterial stiffness. *Hypertension.* 2018;72(4):796-805.
43. Aboyans V, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(24):2890-909.
44. Butlin M, Qasem A. Large artery stiffness assessment using SphygmoCor technology. *Pulse (Basel).* 2017;4(4):180-92.
45. Sztrymf B, et al. Validation of the new Complior sensor to record pressure signals non-invasively. *J Clin Monit Comput.* 2013;27(6):613-9.
46. Hametner B, et al. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit.* 2013;18(3):173-6.
47. Samson R, et al. Novel pathophysiological mechanisms in hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:21-35.
48. Schirone L, et al. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3920195.
49. Moreno MU, et al. The hypertensive myocardium: from microscopic lesions to clinical complications and outcomes. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):43-52.
50. Camici PG, Olivotto I, Rimoldi OE. The coronary circulation and blood flow in left ventricular hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;52(4):857-64.

51. Olsen MH, et al. Association between vascular dysfunction and reduced myocardial flow reserve in patients with hypertension: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens*. 2004;18(6):445-52.
52. Habibi M, et al. Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(2):e002769.
53. Chinali M, et al. Left atrial systolic force in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hypertens*. 2008;26(7):1472-6.
54. Tadic M, et al. Is there a relationship between right-ventricular and right atrial mechanics and functional capacity in hypertensive patients? *J Hypertens*. 2014;32(4):929-37.
55. Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Left atrial anatomy revisited. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(1):220-8.
56. Ho SY, McCarthy KP, Faletra FF. Anatomy of the left atrium for interventional echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(10):i11-5.
57. Rosca M, et al. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart*. 2011;97(23):1982-9.
58. To ACY, et al. Clinical utility of multimodality LA imaging: assessment of size, function, and structure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(7):788-98.
59. Vieira MJ, et al. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5):463-78.
60. Thomas L, Abhayaratna WP. Left atrial reverse remodeling: mechanisms, evaluation, and clinical significance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(1):65-77.
61. Goette A, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017;14(1):e3-e40.
62. Hoit BD. Left atrial remodeling: more than just left atrial enlargement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2):e006036.
63. Nagueh SF, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.
64. Xu TY, et al. Left atrial function as assessed by speckle-tracking echocardiography in hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(6):e526.

65. Schmitt W, Braun H, Kinner H. Results of ultrasonic, phonocardiographic and electrocardiographic studies in patients with mitral defects. *Z Kreislaufforsch.* 1967;56(9):939-49.
66. Vaziri SM, et al. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1994;89(2):724-30.
67. Lang RM, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14.
68. Cate FJ, et al. Dimensions and volumes of left atrium and ventricle determined by single beam echocardiography. *Br Heart J.* 1974;36(8):737-46.
69. Aurigemma GP, et al. Left atrial volume and geometry in healthy aging: the Cardiovascular Health Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2(4):282-9.
70. Gutman J, et al. Normal left atrial function determined by 2-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 1983;51(2):336-40.
71. Galderisi M, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(12):1301-10.
72. Moya-Mur JL, et al. Indexed left atrial volume is a more sensitive indicator of filling pressures and left heart function than is anteroposterior left atrial diameter. *Echocardiography.* 2010;27(9):1049-55.
73. Tsang TS, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(5):467-75.
74. Tsang TS, et al. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol.* 2002;90(12):1284-9.
75. Tsang TS, et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1199-205.
76. Tsang TS, et al. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients ≥ 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol.* 2004;93(1):54-8.

77. Tsang TS, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):1018-23.
78. Miller JT, O'Rourke RA, Crawford MH. Left atrial enlargement: an early sign of hypertensive heart disease. *Am Heart J*. 1988;116(4):1048-51.
79. Matsuzaki M, et al. Mechanism of augmented left atrial pump function in myocardial infarction and essential hypertension evaluated by left atrial pressure-dimension relation. *Am J Cardiol*. 1991;67(13):1121-6.
80. Qirko S, et al. Left atrial contractility function in hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1996;89(8):1003-7.
81. Anwar AM, et al. Assessment of left atrial volume and function by real-time three-dimensional echocardiography. *Int J Cardiol*. 2008;123(2):155-61.
82. Badano LP, et al. Left atrial volumes and function by three-dimensional echocardiography: reference values, accuracy, reproducibility, and comparison with two-dimensional echocardiographic measurements. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(7) :e004229.
83. Mor-Avi V, et al. Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(8):769-77.
84. Sugimoto T, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):630-8.
85. Suh IW, et al. Left atrial volume measured by real-time 3-dimensional echocardiography predicts clinical outcomes in patients with severe left ventricular dysfunction and in sinus rhythm. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(5):439-45.
86. Caselli S, et al. Long-term prognostic significance of three-dimensional echocardiographic parameters of the left ventricle and left atrium. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(3):250-6.
87. Kanar B, et al. Left atrial volume changes are an early marker of end-organ damage in essential hypertension: A multidisciplinary approach to an old problem. *Echocardiography*. 2017;34(12):1895-902.
88. Sirbu C, et al. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(3):199-208.

89. Servier Medical Art [Internet]. SMART - Servier Medical ART; [citado 15 mar 2021]. Disponível em: <https://smart.servier.com/>.
90. Cameli M, et al. Left atrial strain: a new parameter for assessment of left ventricular filling pressure. *Heart Fail Rev.* 2016;21(1):65-76.
91. Karakurt A, et al. Early detection strain/strain rate and time to strain/strain rate abnormalities for left atrial mechanical function in hypertensive patients. *Acta Cardiol.* 2019;74(2):141-51.
92. Mondillo S, et al. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(8):898-908.
93. Fung MJ, Thomas L, Leung DY. Left atrial function: Correlation with left ventricular function and contractile reserve in patients with hypertension. *Echocardiography.* 2018;35(10):1596-605.
94. Liu Y, et al. Noninvasive assessment of left atrial phasic function in patients with hypertension and diabetes using two-dimensional speckle tracking and volumetric parameters. *Echocardiography.* 2014;31(6):727-35.
95. Tsai W-C, et al. Changes of left atrial phasic function assessed by speckle tracking echocardiography in untreated hypertension. *J. Med. Ultrasound.* 2012;20(4):220-7.
96. Cameli M, et al. Left atrial speckle tracking analysis in patients with mitral insufficiency and history of paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28(7):1663-70.
97. Olsen FJ, et al. Global longitudinal strain predicts incident atrial fibrillation and stroke occurrence after acute myocardial infarction. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(44):e5338.
98. Sarvari SI, et al. Strain echocardiographic assessment of left atrial function predicts recurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(6):660-7.
99. Obokata M, et al. Left atrial strain provides incremental value for embolism risk stratification over CHA(2)DS(2)-VASc score and indicates prognostic impact in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(7):709-16.e4.
100. Saha SK, et al. Global left atrial strain correlates with CHADS2 risk score in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(5):506-12.

101. Leong DP, et al. Left atrial dysfunction in the pathogenesis of cryptogenic stroke: novel insights from speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(1):71-9.e1.
102. Florkowski CM, Chew-Harris JS. Methods of Estimating GFR - Different Equations Including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev.* 2011;32(2):75-9.
103. Picard MH, et al. American Society of Echocardiography recommendations for quality echocardiography laboratory operations. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(1):1-10.
104. Devereux RB, et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4(6):1222-30.
105. Pathan F, et al. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(1):59-70 e8.
106. Demir M, Aktas İ, Yıldırım A. Left atrial mechanical function and stiffness in patients with nondipper hypertension: A speckle tracking study. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(4):319-24.
107. Hennawy B, et al. Role of speckle tracking echocardiography in detecting early left atrial dysfunction in hypertensive patients. *Egypt Heart J.* 2018;70(3):217-23.
108. Kokubu N, Y et al. Noninvasive assessment of left atrial function by strain rate imaging in patients with hypertension: a possible beneficial effect of renin-angiotensin system inhibition on left atrial function. *Hypertens Res.* 2007;30(1):13-21.
109. Vasconcellos HD, et al. Cumulative blood pressure from early adulthood to middle age is associated with left atrial remodelling and subclinical dysfunction assessed by three-dimensional echocardiography: a prospective post hoc analysis from the coronary artery risk development in young adults study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(9):977-84.
110. Thomas L, Met al. Left atrial structure and function, and left ventricular diastolic dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(15):1961-77.
111. Feitosa ADM, et al. Impact of 2017 ACC/AHA hypertension guidelines on the prevalence of white-coat and masked hypertension: A home blood pressure monitoring study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(12):1745-7.
112. Bhatt H, et al. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10(6):493-9.

113. Monda E, et al. Multimodality imaging in cardiomyopathies with hypertrophic phenotypes. *J Clin Med*. 2022;11(3):868.
114. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55(4):613-8.
115. Hammond IW, et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(3):639-50.
116. Levy D, et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol*. 1987;59(9):956-60.
117. Muxfeldt ES, Salles GF. Pulse pressure or dipping pattern: which one is a better cardiovascular risk marker in resistant hypertension? *J Hypertens*. 2008;26(5):878-84.
118. Modolo R, et al. Predictors of silent myocardial ischemia in resistant hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2015;28(2):200-7.
119. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100(21):1673-80.
120. Vasconcellos HD, et al. Cumulative blood pressure from early adulthood to middle age is associated with left atrial remodelling and subclinical dysfunction assessed by three-dimensional echocardiography: a prospective post hoc analysis from the coronary artery risk development in young adults study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(9):977-84.
121. Badran HM, et al. Characterization of left atrial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy and essential hypertension using vector velocity imaging. *Echocardiography*. 2015;32(10):1527-38.
122. Yang L, Qiu Q, Fang SH. Evaluation of left atrial function in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy using velocity vector imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(8):1465-71.
123. Hirose T, et al. Increased expression of urotensin II, urotensin II-related peptide and urotensin II receptor mRNAs in the cardiovascular organs of hypertensive rats: comparison with endothelin-1. *Peptides*. 2009;30(6):1124-9.
124. Kurt M, et al. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):10-5.

125. Morris DA, et al. Potential usefulness and clinical relevance of adding left atrial strain to left atrial volume index in the detection of left ventricular diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1405-15.
126. Miljković T, et al. Left atrial strain as a predictor of left ventricular diastolic dysfunction in patients with arterial hypertension. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):156.
127. Venkateshvaran A, et al. Left atrial reservoir strain improves diagnostic accuracy of the 2016 ASE/EACVI diastolic algorithm in patients with preserved left ventricular ejection fraction: insights from the KARUM haemodynamic database. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Feb 19;jeac036.
128. Baltabaeva A, et al. How to detect early left atrial remodelling and dysfunction in mild-to-moderate hypertension. *J Hypertens*. 2009;27(10):2086-93.
129. Matsuura Y, Kanter JE, Bornfeldt KE. Highlighting residual atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(1):e1-e9.
130. ClinicalTrials.gov. [Internet] Optimal Blood Pressure for the prevention of Major vAscuLar Events in Patients With DIABETES Mellitus (OPTIMAL-DIABETES). 2019. [citado 9 mar 2021]. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04040634>.
131. Wu VC, et al. Prognostic value of LA volumes assessed by transthoracic 3D echocardiography: comparison with 2D echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(10):1025-35.
132. Aune E, et al. Normal reference ranges for left and right atrial volume indexes and ejection fractions obtained with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(6):738-44.
133. Onishi N, et al. Comparison between left atrial features in well-controlled hypertensive patients and normal subjects assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography. *J Cardiol*. 2014;63(4):291-5.
134. Eshoo S, Ross DL, Thomas L. Impact of mild hypertension on left atrial size and function. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(2):93-9.
135. Erol MK, et al. Left atrial mechanical function in patients with essential hypertension. *Acta Cardiol*. 2002;57(5):323-7.
136. Oh JK, Park JH. Role of strain echocardiography in patients with hypertension. *Clin Hypertens*. 2022;28(1):6.

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Hipertensos resistentes.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
 INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: "Novas tecnologias ecocardiográficas na quantificação da função atrial esquerda em pacientes com hipertensão arterial resistente em ritmo sinusal"

NÚMERO DO PACIENTE: _____

INICIAIS DO PACIENTE: _____

1. INTRODUÇÃO

Antes de concordar em participar deste estudo, é importante que você leia e entenda as explicações a seguir. O Comitê de Ética em Pesquisa deste hospital revisou os objetivos e a condução proposta para o estudo, aprovou e deu um parecer favorável ao mesmo.

O senhor está sendo convidado para participar deste estudo porque seu médico diagnosticou em você hipertensão arterial ("pressão alta") e atualmente são necessários mais de três medicamentos para controlar a sua pressão. Para complementar a sua avaliação você irá realizar um ultrassom do coração (ecocardiograma) para acompanhar esta doença.

2. FINALIDADE

O objetivo desse estudo é avaliar como se comporta a função do coração de pessoas que tem hipertensão arterial e comparar os resultados com o de outras pessoas que não possuem hipertensão, ou que não precisam tomar três ou mais medicamentos para controlar a pressão arterial.

3. DURAÇÃO ESPERADA PARA A PARTICIPAÇÃO

O estudo terá duração aproximadamente de 12 meses.

4. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso o senhor aceite participar deste estudo, realizará os seguintes procedimentos:

- Consulta clínica no momento da admissão ao estudo, com aproximadamente 6 meses e 12 meses após a primeira consulta. Eventualmente o médico investigador poderá solicitar que o senhor compareça em um prazo diferente desta programação.

- Ecocardiograma (ECO) que será realizado em até 15 dias após a consulta inicial;
- Coleta de amostra de sangue, caso não tenha realizado este exame recentemente (nos últimos 3 meses);
- Eletrocardiograma (ECG) no dia da sua consulta inicial;
- Monitorização de 24 horas da pressão arterial (M.A.P.A.), caso o seu médico julgue necessário;
- Monitorização de 24 horas dos seus batimentos cardíacos (Holter), caso o seu médico julgue necessário.

4.1. ECOCARDIOGRAMA (ECO)

O ecocardiograma é um exame que utiliza ondas de som para a geração das imagens do coração. Com isso, é possível avaliar as estruturas do coração, calculando o tamanho, o volume, a "força" de contração do músculo cardíaco (fração de ejeção) e a capacidade do coração de relaxar. Além disso, é possível analisar, em tempo real, a movimentação das válvulas cardíacas, que são estruturas essenciais para o funcionamento adequado do coração. Para

ANEXO A (Continuação) – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para hipertensos resistentes.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Isso, o médico precisa colocar o aparelho chamado transdutor na região do tórax em contato com a pele, juntamente com um gel próprio para o exame. O exame não gera riscos para a saúde e não utiliza radiação.

Algumas vezes pode haver discreto desconforto na realização do mesmo, relacionado à posição necessária para o procedimento e à pressão realizada com o transdutor no tórax. No entanto, este desconforto é muito leve e desaparece com a mudança de posição.

4.2. COLETA DE SANGUE

Caso seja necessário, será realizado a punção de uma veia e obtido uma amostra de sangue para dosar a creatinina. Com essa dosagem é possível avaliar a função dos rins. Eventualmente, pode haver discreto desconforto local e/ou pequeno sangramento, que cessa após alguns minutos do procedimento. Em raros casos, pode haver equimose (mancha roxa) no local da punção, mas que desaparece espontaneamente ao longo de aproximadamente uma semana, sem repercussões graves.

4.3 ELETROCARDIOGRAMA (ECG)

O eletrocardiograma é um registro gráfico da atividade elétrica do coração. Com ele é possível avaliar a integridade ou anormalidade do sistema elétrico do coração; presença ou não de arritmias; constatar aumento das estruturas do coração e avaliar sofrimento cardíaco por algum entupimento dos vasos que nutrem o coração. O exame é realizado com o paciente deitado e alguns eletrodos são posicionados nos braços, pernas e no tórax. A pele é limpa com uma solução alcoólica no local onde os eletrodos vão ser posicionados. Pode ser utilizado um gel para evitar interferências no seu exame. Excepcionalmente, pode haver discreta irritação ou reação alérgica devido ao preparo com álcool e/ou o gel em pessoas susceptíveis. Geralmente esses sintomas melhoram espontaneamente e não trazem riscos para a saúde. Não há contraindicações.

4.3 MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL (M.A.P.A.)

O M.A.P.A é um exame utilizado para medir pressão arterial ao longo de 24 horas, durante o período das atividades diárias e durante o sono. Ele permite que o médico tenha mais informações sobre o comportamento da pressão arterial nesse período ou caso ocorra algum eventual sintoma (tontura, desmaio, dor no peito e etc). Também é possível analisar se o tratamento proposto está sendo eficaz. Para tanto, é posicionado na cintura um monitor leve e pequeno que se conecta por meio de um tubo fino de plástico a uma braçadeira colocada no braço. O equipamento mede a pressão arterial a cada 20 minutos. Durante as medidas, essa braçadeira insufla e comprime levemente o braço enquanto ocorre a leitura pelo monitor. Pode haver leve desconforto local e em raros casos há discreta irritação e coceira na pele em contato com a braçadeira. Alguns pacientes também referem uma discreta piora na qualidade do sono durante a realização desse exame. Contudo, todos esses sintomas desaparecem com o fim do exame e não há riscos para a saúde.

Além dessas medidas, é fornecido um impresso chamado "diário de atividades" onde o paciente deve anotar os horários que foi dormir, que acordou, almoçou, jantou e possíveis sintomas ou outros dados que julgar importantes que seu médico saiba.

Após as 24 horas será necessário retornar ao local do exame para a retirada do equipamento.

4.4 MONITORIZAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA DE 24 HORAS (HOLTER)

O *Holter* é um exame que utiliza um pequeno aparelho gravador portátil que registra ao longo de 24 horas a atividade elétrica do coração por meio de três eletrodos posicionados no tórax. Com esse exame é possível identificar

RUBRICA DO PACIENTE: _____ RUBRICA DO PESQUISADOR: _____

 2/4

ANEXO A (Continuação) – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para hipertensos resistentes.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

as possíveis alterações elétricas do coração, podendo fornecer informações quanto a presença ou não de arritmias ou até mesmo de sofrimento do coração por entupimento dos vasos sanguíneos que nutrem o coração. Durante a sua realização pode ocorrer leve desconforto no local onde os eletrodos são posicionados e em raramente pode haver irritação na pele. Entretanto, os sintomas geralmente desaparecem ao final do exame em questão de algumas horas e não deixam sequelas. Não há contraindicações para o exame.

Após as 24 horas será necessário retornar ao local do exame para a retirada do gravador.

5. RISCOS E BENEFÍCIOS

Os riscos associados a essa pesquisa são mínimos e se relacionam apenas ao pequeno desconforto associado à realização do ecocardiograma e dos demais exames, conforme mencionamos acima.

O ecocardiograma dará informações importantes em relação ao funcionamento do seu coração, que poderão ajudar o seu médico no tratamento da pressão alta.

O senhor não receberá nenhum benefício financeiro por participar dessa pesquisa.

6. SUAS RESPONSABILIDADES

Você irá seguir seu acompanhamento habitual, retornando nas consultas agendadas pelo seu médico e realizando os exames, independentemente da pesquisa. Ao longo das consultas o médico que faz parte da pesquisa irá questionar sobre novos sintomas ou se você apresentou um acidente vascular cerebral (AVC ou "derrame"), entupimento de algum vaso sanguíneo (artéria ou veia) de seu corpo, um infarto do miocárdio ("ataque cardíaco") ou se começou a tomar algum medicamento anticoagulante (para "afinar" o sangue).

No decorrer desta pesquisa você poderá receber algum telefonema de um dos pesquisadores, questionando sobre o seu tratamento ou se apresentou alguma intercorrência ou internação recente.

7. CONTATO EM CASO DE EMERGÊNCIA/CONTATO COM O CEP

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A equipe médica do estudo está localizada na Seção de Ecocardiografia (Avenida Dante Pazzanese, 500 – Prédio I – Seção de Ecocardiografia – CEP 04012-180 – São Paulo – SP – Telefones 11 5085-6060), onde você poderá falar diretamente com o pesquisador responsável pelo estudo, Dr. Jonathan Batista Souza.

Adicionalmente, se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o CEP – Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Prédio I – CEP 04012-909 - Telefone 11 5085-6040. O CEP é um grupo formado por cientistas e não cientistas que fazem a revisão ética inicial e contínua do estudo de pesquisa, para manter sua segurança e proteger seus direitos.

Se você procurar por atendimento emergencial em outro hospital ou se for necessária internação, avise o médico que você faz parte de um estudo de pesquisa realizado pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

8. PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA/DESCONTINUAÇÃO

Você não é obrigado a participar deste estudo. Sua participação é voluntária. Ao aceitar participar da pesquisa o senhor não abre mão de nenhum direito. Além disso, você pode desistir de participar a qualquer momento, sem precisar dar esclarecimentos, sem penalidades ou perda dos benefícios aos quais tem direito e sem qualquer efeito sobre seu tratamento futuro. Da mesma forma, o médico responsável pelo estudo pode interromper a sua participação, em caso de interrupção do estudo ou caso o senhor não compareça as consultas combinadas.

RUBRICA DO PACIENTE: _____

RUBRICA DO PESQUISADOR: _____

3/4

ANEXO A (Continuação) – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para hipertensos resistentes.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
 INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

9. SÍGILO DOS DADOS

Todos os seus dados clínicos serão mantidos em sigilo e o senhor será identificado apenas por meio do seu número de registro hospitalar e suas iniciais. Entretanto, os pesquisadores terão acesso completo ao seu prontuário e seus dados médicos. Os resultados dessa pesquisa serão apresentados em eventos médicos e publicados em revistas científicas, mas o seu nome ou qualquer dado pessoal não serão revelados em nenhuma hipótese.

10. DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO– TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Fui informado (a) de todos os detalhes relacionados com os efeitos conhecidos e imprevisíveis, efeitos colaterais e riscos desta medicação.

Meu direito a tratamento e as terapias alternativas será mantido.

Ao assinar este termo de consentimento não estarei abrindo mão de meus direitos legais.

Li e entendi as informações apresentadas nesse Termo de Consentimento Livre e Esclarecidas. Pude fazer perguntas e todas minhas dúvidas foram esclarecidas.

Nome:

DATA: __/__/__

Assinatura do Paciente

DATA: __/__/__

Assinatura do Pesquisador

RUBRICA DO PACIENTE: _____ RUBRICA DO PESQUISADOR: _____

 4/4

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para hipertensos controlados.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
 INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: "Novas tecnologias ecocardiográficas na quantificação da função atrial esquerda em pacientes com hipertensão arterial resistente em ritmo sinusal"

NÚMERO DO PACIENTE: _____

INICIAIS DO PACIENTE: _____

1. INTRODUÇÃO

Antes de concordar em participar deste estudo, é importante que você leia e entenda as explicações a seguir. O Comitê de Ética em Pesquisa deste hospital revisou os objetivos e a condução proposta para o estudo, aprovou e deu um parecer favorável ao mesmo.

O senhor está sendo convidado para participar deste estudo porque seu médico diagnosticou em você hipertensão arterial ("pressão alta") e você utiliza menos de três medicações para controle dos níveis de pressão arterial.

2. FINALIDADE

O objetivo desse estudo é avaliar como se comporta a função do coração de pessoas que tem hipertensão arterial que precisam tomar três ou mais medicamentos para controlar a pressão arterial e comparar os resultados com o de outras pessoas que tem hipertensão, mas que utilizam menos de três medicamentos para controlar os níveis de pressão arterial ou que não possuem hipertensão.

3. DURAÇÃO ESPERADA PARA A PARTICIPAÇÃO

O estudo terá duração aproximadamente de 12 meses.

4. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso o senhor aceite participar deste estudo, realizará os seguintes procedimentos:

- Consulta clínica no momento da admissão ao estudo, com aproximadamente 6 meses e 12 meses após a primeira consulta. Eventualmente o médico investigador poderá solicitar que o senhor compareça em um prazo diferente desta programação.
- Ecocardiograma (ECO) que será realizado em até 15 dias após a consulta inicial;
- Coleta de amostra de sangue, caso não tenha realizado este exame recentemente (nos últimos 3 meses);
- Eletrocardiograma (ECG) no dia da sua consulta inicial;

4.1. ECOCARDIOGRAMA (ECO)

O ecocardiograma é um exame que utiliza ondas de som para a geração das imagens do coração. Com isso, é possível avaliar as estruturas do coração, calculando o tamanho, o volume, a "força" de contração do músculo cardíaco (fração de ejeção) e a capacidade do coração de relaxar. Além disso, é possível analisar, em tempo real, a movimentação das válvulas cardíacas, que são estruturas essenciais para o funcionamento adequado do coração. Para isso, o médico precisa colocar o aparelho chamado transdutor na região do tórax em contato com a pele, juntamente com um gel próprio para o exame. O exame não gera riscos para a saúde e não utiliza radiação.

RUBRICA DO PACIENTE: _____ RUBRICA DO PESQUISADOR: _____

ANEXO B (Continuação) – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para hipertensos controlados.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Algumas vezes pode haver discreto desconforto na realização do mesmo, relacionado à posição necessária para o procedimento e à pressão realizada com o transdutor no tórax. No entanto, este desconforto é muito leve e desaparece com a mudança de posição.

4.2. COLETA DE SANGUE

Caso seja necessário, será realizado a punção de uma veia e obtido uma amostra de sangue para dosar a creatinina. Com essa dosagem é possível avaliar a função dos rins. Eventualmente, pode haver discreto desconforto local e/ou pequeno sangramento, que cessa após alguns minutos do procedimento. Em raros casos, pode haver equimose (mancha roxa) no local da punção, mas que desaparece espontaneamente ao longo de aproximadamente uma semana, sem repercussões graves.

4.3 ELETROCARDIOGRAMA (ECG)

O eletrocardiograma é um registro gráfico da atividade elétrica do coração. Com ele é possível avaliar a integridade ou anormalidade do sistema elétrico do coração; presença ou não de arritmias; constatar aumento das estruturas do coração e avaliar sofrimento cardíaco por algum entupimento dos vasos que nutrem o coração. O exame é realizado com o paciente deitado e alguns eletrodos são posicionados nos braços, pernas e no tórax. A pele é limpa com uma solução alcoólica no local onde os eletrodos vão ser posicionados. Pode ser utilizado um gel para evitar interferências no seu exame. Excepcionalmente, pode haver discreta irritação ou reação alérgica devido ao preparo com álcool e/ou o gel em pessoas suscetíveis. Geralmente esses sintomas melhoram espontaneamente e não trazem riscos para a saúde. Não há contraindicações.

5. RISCOS E BENEFÍCIOS

Os riscos associados a essa pesquisa são mínimos e se relacionam apenas ao pequeno desconforto associado à realização do ecocardiograma e dos demais exames, conforme mencionamos acima.

O ecocardiograma dará informações importantes em relação ao funcionamento do seu coração, que poderão ajudar o seu médico no tratamento da pressão alta.

O senhor não receberá nenhum benefício financeiro por participar dessa pesquisa.

6. SUAS RESPONSABILIDADES

Você irá seguir seu acompanhamento habitual, retornando nas consultas agendadas pelo seu médico e realizando os exames, independentemente da pesquisa. Ao longo das consultas o médico que faz parte da pesquisa irá questionar sobre novos sintomas ou se você apresentou um acidente vascular cerebral (AVC ou "derrame"), entupimento de algum vaso sanguíneo (artéria ou veia) de seu corpo, um infarto do miocárdio ("ataque cardíaco") ou se começou a tomar algum medicamento anticoagulante (para "afinar" o sangue).

No decorrer desta pesquisa você poderá receber algum telefonema de um dos pesquisadores, questionando sobre o seu tratamento ou se apresentou alguma intercorrência ou internação recente.

7. CONTATO EM CASO DE EMERGÊNCIA/CONTATO COM O CEP

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A equipe médica do estudo está localizada na Seção de Ecocardiografia (Avenida Dante Pazzanese, 500 – Prédio I – Seção de Ecocardiografia – CEP 04012-180 – São Paulo – SP – Telefones 11 5085-6060), onde você poderá falar diretamente com o pesquisador responsável pelo estudo, Dr. Jonathan Batista Souza.

RUBRICA DO PACIENTE: _____ RUBRICA DO PESQUISADOR: _____

ANEXO B (Continuação) – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para hipertensos controlados.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Adicionalmente, se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o CEP – Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Prédio I – CEP 04012-909 - Telefone 11 5085-6040. O CEP é um grupo formado por cientistas e não cientistas que fazem a revisão ética inicial e contínua do estudo de pesquisa, para manter sua segurança e proteger seus direitos.

Se você procurar por atendimento emergencial em outro hospital ou se for necessária internação, avise o médico que você faz parte de um estudo de pesquisa realizado pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

8. PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA/DESCONTINUAÇÃO

Você não é obrigado a participar deste estudo. Sua participação é voluntária. Ao aceitar participar da pesquisa o senhor não abre mão de nenhum direito. Além disso, você pode desistir de participar a qualquer momento, sem precisar dar esclarecimentos, sem penalidades ou perda dos benefícios aos quais tem direito e sem qualquer efeito sobre seu tratamento futuro. Da mesma forma, o médico responsável pelo estudo pode interromper a sua participação, em caso de interrupção do estudo ou caso o senhor não compareça as consultas combinadas.

9. SIGILO DOS DADOS

Todos os seus dados clínicos serão mantidos em sigilo e o senhor será identificado apenas por meio do seu número de registro hospitalar e suas iniciais. Entretanto, os pesquisadores terão acesso completo ao seu prontuário e seus dados médicos. Os resultados dessa pesquisa serão apresentados em eventos médicos e publicados em revistas científicas, mas o seu nome ou qualquer dado pessoal não serão revelados em nenhuma hipótese.

10. DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO– TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Fui informado (a) de todos os detalhes relacionados com os efeitos conhecidos e imprevisíveis, efeitos colaterais e riscos desta medicação.

Meu direito a tratamento e as terapias alternativas será mantido.

Ao assinar este termo de consentimento não estarei abrindo mão de meus direitos legais.

Li e entendi as informações apresentadas nesse Termo de Consentimento Livre e Esclarecidas. Pude fazer perguntas e todas minhas dúvidas foram esclarecidas.

Nome:

DATA: __/__/__

Assinatura do Paciente

DATA: __/__/__

Assinatura do Pesquisador

RUBRICA DO PACIENTE: _____

RUBRICA DO PESQUISADOR: _____

ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para hipertensos normotensos.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
 INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: "Novas tecnologias ecocardiográficas na quantificação da função atrial esquerda em pacientes com hipertensão arterial resistente em ritmo sinusal"

NÚMERO DO PACIENTE: _____

INICIAIS DO PACIENTE: _____

1. INTRODUÇÃO

Antes de concordar em participar deste estudo, é importante que você leia e entenda as explicações a seguir. O Comitê de Ética em Pesquisa deste hospital revisou os objetivos e a condução proposta para o estudo, aprovou e deu um parecer favorável ao mesmo.

O senhor está sendo convidado para participar deste estudo porque seu médico o avaliou e constatou que o senhor não possui hipertensão arterial ("pressão alta").

2. FINALIDADE

O objetivo desse estudo é avaliar como se comporta a função do coração de pessoas que tem hipertensão arterial que precisam tomar três ou mais medicamentos para controlar a pressão arterial e comparar os resultados com o de outras pessoas que tem hipertensão, mas que utilizam menos de três medicamentos para controlar os níveis de pressão arterial ou que não possuem hipertensão.

3. DURAÇÃO ESPERADA PARA A PARTICIPAÇÃO

O estudo terá duração aproximadamente de 12 meses.

4. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso o senhor aceite participar deste estudo, realizará os seguintes procedimentos:

- Consulta clínica no momento da admissão ao estudo, com aproximadamente 6 meses e 12 meses após a primeira consulta. Eventualmente o médico investigador poderá solicitar que o senhor compareça em um prazo diferente desta programação.

- Ecocardiograma (ECO) que será realizado em até 15 dias após a consulta inicial;
- Coleta de amostra de sangue, caso não tenha realizado este exame recentemente (nos últimos 3 meses);
- Eletrocardiograma (ECG) no dia da sua consulta inicial;

4.1. ECOCARDIOGRAMA (ECO)

O ecocardiograma é um exame que utiliza ondas de som para a geração das imagens do coração. Com isso, é possível avaliar as estruturas do coração, calculando o tamanho, o volume, a "força" de contração do músculo cardíaco (fração de ejeção) e a capacidade do coração de relaxar. Além disso, é possível analisar, em tempo real, a movimentação das válvulas cardíacas, que são estruturas essenciais para o funcionamento adequado do coração. Para isso, o médico precisa colocar o aparelho chamado transdutor na região do tórax em contato com a pele, juntamente com um gel próprio para o exame. O exame não gera riscos para a saúde e não utiliza radiação.

RUBRICA DO PACIENTE: _____ RUBRICA DO PESQUISADOR: _____

ANEXO C (Continuação) - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para hipertensos normotensos.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Algumas vezes pode haver discreto desconforto na realização do mesmo, relacionado à posição necessária para o procedimento e à pressão realizada com o transdutor no tórax. No entanto, este desconforto é muito leve e desaparece com a mudança de posição.

4.2. COLETA DE SANGUE

Caso seja necessário, será realizado a punção de uma veia e obtido uma amostra de sangue para dosar a creatinina. Com essa dosagem é possível avaliar a função dos rins. Eventualmente, pode haver discreto desconforto local e/ou pequeno sangramento, que cessa após alguns minutos do procedimento. Em raros casos, pode haver equimose (mancha roxa) no local da punção, mas que desaparece espontaneamente ao longo de aproximadamente uma semana, sem repercussões graves.

4.3 ELETROCARDIOGRAMA (ECG)

O eletrocardiograma é um registro gráfico da atividade elétrica do coração. Com ele é possível avaliar a integridade ou anormalidade do sistema elétrico do coração; presença ou não de arritmias; constatar aumento das estruturas do coração e avaliar sofrimento cardíaco por algum entupimento dos vasos que nutrem o coração. O exame é realizado com o paciente deitado e alguns eletrodos são posicionados nos braços, pernas e no tórax. A pele é limpa com uma solução alcoólica no local onde os eletrodos vão ser posicionados. Pode ser utilizado um gel para evitar interferências no seu exame. Excepcionalmente, pode haver discreta irritação ou reação alérgica devido ao preparo com álcool e/ou o gel em pessoas susceptíveis. Geralmente esses sintomas melhoram espontaneamente e não trazem riscos para a saúde. Não há contraindicações.

5. RISCOS E BENEFÍCIOS

Os riscos associados a essa pesquisa são mínimos e se relacionam apenas ao pequeno desconforto associado à realização do ecocardiograma e dos demais exames, conforme mencionamos acima.

O ecocardiograma dará informações importantes em relação ao funcionamento do seu coração, que poderão ajudar o seu médico no tratamento da pressão alta.

O senhor não receberá nenhum benefício financeiro por participar dessa pesquisa.

6. SUAS RESPONSABILIDADES

Você irá seguir seu acompanhamento habitual, retornando nas consultas agendadas pelo seu médico e realizando os exames, independentemente da pesquisa. Ao longo das consultas o médico que faz parte da pesquisa irá questionar sobre novos sintomas ou se você apresentou um acidente vascular cerebral (AVC ou "derrame"), entupimento de algum vaso sanguíneo (artéria ou veia) de seu corpo, um infarto do miocárdio ("ataque cardíaco") ou se começou a tomar algum medicamento anticoagulante (para "afinar" o sangue).

No decorrer desta pesquisa você poderá receber algum telefonema de um dos pesquisadores, questionando sobre o seu tratamento ou se apresentou alguma intercorrência ou internação recente.

7. CONTATO EM CASO DE EMERGÊNCIA/CONTATO COM O CEP

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A equipe médica do estudo está localizada na Seção de Ecocardiografia (Avenida Dante Pazzanese, 500 – Prédio I – Seção de Ecocardiografia – CEP 04012-180 – São Paulo – SP – Telefones 11 5085-6060), onde você poderá falar diretamente com o pesquisador responsável pelo estudo, Dr. Jonathan Batista Souza.

RUBRICA DO PACIENTE: _____ RUBRICA DO PESQUISADOR: _____

ANEXO C (Continuação) - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para hipertensos normotensos.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
 INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Adicionalmente, se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o CEP – Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Prédio I – CEP 04012-909 - Telefone 11 5085-6040. O CEP é um grupo formado por cientistas e não cientistas que fazem a revisão ética inicial e contínua do estudo de pesquisa, para manter sua segurança e proteger seus direitos. Se você procurar por atendimento emergencial em outro hospital ou se for necessária internação, avise o médico que você faz parte de um estudo de pesquisa realizado pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

8. PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA/DESCONTINUAÇÃO

Você não é obrigado a participar deste estudo. Sua participação é voluntária. Ao aceitar participar da pesquisa o senhor não abre mão de nenhum direito. Além disso, você pode desistir de participar a qualquer momento, sem precisar dar esclarecimentos, sem penalidades ou perda dos benefícios aos quais tem direito e sem qualquer efeito sobre seu tratamento futuro. Da mesma forma, o médico responsável pelo estudo pode interromper a sua participação, em caso de interrupção do estudo ou caso o senhor não compareça as consultas combinadas.

9. SIGILO DOS DADOS

Todos os seus dados clínicos serão mantidos em sigilo e o senhor será identificado apenas por meio do seu número de registro hospitalar e suas iniciais. Entretanto, os pesquisadores terão acesso completo ao seu prontuário e seus dados médicos. Os resultados dessa pesquisa serão apresentados em eventos médicos e publicados em revistas científicas, mas o seu nome ou qualquer dado pessoal não serão revelados em nenhuma hipótese.

10. DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO – TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Fui informado (a) de todos os detalhes relacionados com os efeitos conhecidos e imprevisíveis, efeitos colaterais e riscos desta medicação.

Meu direito a tratamento e as terapias alternativas será mantido.

Ao assinar este termo de consentimento não estarei abrindo mão de meus direitos legais.

Li e entendi as informações apresentadas nesse Termo de Consentimento Livre e Esclarecidas. Pude fazer perguntas e todas minhas dúvidas foram esclarecidas.

Nome:

DATA: __/__/__

Assinatura do Paciente

DATA: __/__/__

Assinatura do Pesquisador

RUBRICA DO PACIENTE: _____

RUBRICA DO PESQUISADOR: _____

ANEXO D – Ficha clínica de estudo.

CONSULTA CLÍNICA - HIPERTENSÃO	
CONSULTA N° 1	
DATA _____ / _____ / _____	
GRUPO	
HAR: <input type="checkbox"/>	HAS: <input type="checkbox"/> NORMOTENSO <input type="checkbox"/>
IDENTIFICAÇÃO	
NOME:	
MATRÍCULA:	DN _____ / _____ / _____
IDADE:	SEXO: M <input type="checkbox"/> / F <input type="checkbox"/> PESO: ALT:
CONTATO	
Tel: () cel ()	Email:
ADMISSÃO NO SETOR DE HAS: ANO: () NÃO SE APLICA	
ANTECEDENTES	
<ul style="list-style-type: none"> • DM: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> • TABAGISMO: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> / Ex-tab <input type="checkbox"/> • DLP: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> • DOENÇA CORONARIANA: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> 	<ul style="list-style-type: none"> • AVC: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> • Dç Chagas: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> / ã pesquisado <input type="checkbox"/> • CREATININA: _____ (CICr): _____
SINTOMAS CLÍNICOS	
<ul style="list-style-type: none"> • ASSINTOMÁTICO S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> • DISPNEIA: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> Se sim: NYHA I <input type="checkbox"/> NYHA II <input type="checkbox"/> NYHA III <input type="checkbox"/> NYHA IV <input type="checkbox"/> • ANGINA : S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> Se sim: CCS I <input type="checkbox"/> CCS II <input type="checkbox"/> CCS III <input type="checkbox"/> CCS IV <input type="checkbox"/> 	<ul style="list-style-type: none"> • PALPITAÇÕES: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> • TONTURAS: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> • OUTROS.....
EXAME FÍSICO	
PRESSÃO ARTERIAL: Medida 1 _____ x _____ Medida 2 _____ x _____ Medida 3 _____ x _____ FC: _____ bpm RITMO REGULAR S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	CONGESTÃO PULMONAR S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> EDEMA MMII S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> Se sim: + <input type="checkbox"/> / ++ <input type="checkbox"/> / +++ <input type="checkbox"/> / ++++ <input type="checkbox"/> ALTERAÇÃO NEUROLÓGICA S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> (Se sim, descrever.....) Outros.....
DROGAS ANTI-HIPERTENSIVAS (CLASSES)	

ANEXO D (continuação) – Ficha clínica de estudo.

DIURETICO (Tiazídico): S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	ALFA BLOQUEADOR S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>
DIURETICO (Alça): S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	BETA BLOQUEADOR S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>
IECA: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	VASODILATADOR DIRETO: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>
BRA: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	AGONISTA CENTRAL S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>
BCC: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	Outros:
ESPIRONOLACTONA: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>

DADOS DO PRIMEIRO MAPA 24H (Screening)	
MAPA ALTERADO: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	
MÉDIA: PAS ____ / PAD ____ VIGÍLIA: PAS ____ / PAD ____ SONO: PAS ____ / PAD ____	
Descenso noturno: Presente S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> Qualidade do sono satisfatória S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	
PAS Atenuado S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> PAD Atenuado S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	
PAS Acentuado S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> AD Acentuado S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	
PESQUISA DE HAS DE HAS SECUNDARIA S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	
LESÃO DE ORGÃO ALVO SUBCLÍNICA	
HVE S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> RETINOPATIA S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> MICROALBUMINÚRIA S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	
Condução:	

ANEXO E – Ficha clínica de seguimento dos pacientes HR.

SEGUIMENTO (APENAS PARA O GRUPO HAR)	
CONSULTA N°.....	
DATA: ____/____/____	
SINTOMAS CLÍNICOS	
<ul style="list-style-type: none"> • ASSINTOMÁTICO S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> • DISPNEIA: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> Se sim: NYHA I <input type="checkbox"/> NYHA II <input type="checkbox"/> NYHA III <input type="checkbox"/> NYHA IV <input type="checkbox"/> • ANGINA : S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> Se sim: CCS I <input type="checkbox"/> CCS II <input type="checkbox"/> CCS III <input type="checkbox"/> CCS IV <input type="checkbox"/> 	<ul style="list-style-type: none"> • PALPITAÇÕES: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> • TONTURAS: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> • SÍNCOPE: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> • OUTROS.....
EXAME FÍSICO	
<p>PRESSÃO ARTERIAL: Medida 1 _____ x _____ Medida 2 _____ x _____ Medida 3 _____ x _____ FC: _____ bpm RITMO REGULAR S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/></p>	<p>CONGESTÃO PULMONAR S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> EDEMA MMII S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> Se sim: + <input type="checkbox"/> / ++ <input type="checkbox"/> / +++ <input type="checkbox"/> / ++++ <input type="checkbox"/> ALTERAÇÃO NEUROLÓGICA S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> (Se sim, descrever.....) Outros.....</p>
<p>PROCURA AO PS: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> MOTIVO:.....</p> <p>INTERNAÇÃO: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> MOTIVO:.....</p> <p>INICIO DE MEDICAÇÃO ANTICOAGULANTE: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> - Se SIM: MOTIVO:..... QUAL: Warfarina: <input type="checkbox"/> NOAC: <input type="checkbox"/></p> <p>SCA: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> OBS:.....</p> <p>AVE isquêmico: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> OBS:</p> <p>FIBRILAÇÃO ATRIAL: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> - Se SIM: Diagnóstico feito por ECG <input type="checkbox"/> HOLTER <input type="checkbox"/> OUTRO:</p>	
<p>CONDUTA: NECESSIDADE DE AJUSTE DE MEDICAÇÃO S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> Se sim, qual o ajuste? _____ _____</p>	

APÊNDICE

APÊNDICE A - Comprovantes de Envio do Projeto e de Aprovação no Comitê de Ética do IDPC – Plataforma Brasil.

INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aplicação das técnicas avançadas em ecocardiografia na avaliação do átrio esquerdo em pacientes com hipertensão arterial resistente

Pesquisador: Jonathan Batista Souza

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 68005817.9.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

Patrocinador Principal: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.055.498

Apresentação do Projeto:

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma patologia com considerável prevalência e impactos na saúde da população em geral.(1) A elevação persistente dos níveis de pressão arterial pode levar a lesões de órgãos, entre eles o miocárdio, com aumento da espessura miocárdica e consequente elevação das pressões de enchimento ventricular esquerdo.(2-4) O átrio esquerdo modula enchimento ventricular esquerdo por meio das funções atriais de reservatório, condução e contração, permitindo o escoamento adequado do sangue do átrio para o ventrículo durante a diástole.(5) Condições que aumentam a impedância ao esvaziamento atrial, tais como as causadas pela HAS, podem gerar modificações na estrutura e função dos átrios (remodelamento atrial)(2) que são marcadoras de desfechos clínicos adversos(4, 6). O tratamento medicamentoso da HAS pode alterar a evolução natural da doença e reduzir morbimortalidade.(1) Entretanto, alguns pacientes apresentam hipertensão arterial resistente ao tratamento medicamentoso(7,8) e possuem um risco cardiovascular mais elevado quando comparados com pacientes hipertensos com

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

APÊNDICE A (continuação) - Comprovantes de Envio do Projeto e de Aprovação no Comitê de Ética do IDPC – Plataforma Brasil.

INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



Continuação do Parecer: 2.055.498

resposta adequada a essa terapêutica.(8,9)

A ecocardiografia bidimensional (ECO 2D) convencional tem se mostrado útil como ferramenta para avaliação do remodelamento atrial resultante das mais diversas causas, entre elas a HAS. Essas alterações observadas têm sido associadas a eventos clínicos tais como, fibrilação atrial (FA), insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular encefálico (AVE), síndromes coronarianas agudas (SCA), necessidade de revascularização e morte.(10)

Com o desenvolvimento das técnicas avançadas em ecocardiografia, tais como a ecocardiografia tridimensional (ECO 3D) e a análise da deformação miocárdica por meio do strain pelo speckle tracking bidimensional (ST2D), tem sido possível mensurar de forma mais detalhada a morfologia e a função cardíaca. A utilização da ECO 3D permite a análise em tempo real das variações de volume ao longo do ciclo cardíaco,

gerando valores mais acurados em relação à ECO 2D, quando comparados à ressonância nuclear magnética.(11) Estudos sobre a cavidade atrial esquerda com o uso das técnicas de strain pelo ST2D em indivíduos hipertensos demonstram que há prejuízo de suas funções,(4,12) inclusive naqueles com dimensões atriais normais pela ECO 2D.(13) Além disso, informações sobre índices de deformação das cavidades atriais têm demonstrado serem preditores independentes de desenvolvimento de FA,(14,15) recorrência de FA após ablação por cateter,(16) embolização sistêmica, AVE e de morte em portadores de FA.(17,18) Ademais, tem-se observado alterações desses parâmetros em pacientes pós AVE mesmo naqueles em ritmo cardíaco sinusal.(19)

Apesar de observarmos maiores taxas de complicações cardiovasculares nos portadores de hipertensão arterial resistente (HAR), dados sobre a cavidade atrial nessa população ainda são escassos na literatura. Pressupomos que o ecocardiograma convencional associado ao uso de tecnologias avançadas em ecocardiografia pode ser uma ferramenta útil com poder discriminatório de dados sobre morfologia e função atrial em pacientes com HAR. Adicionalmente, estas informações podem se correlacionar a desfechos adversos nos pacientes com HAR.

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

APÊNDICE A (continuação) - Comprovantes de Envio do Projeto e de Aprovação no Comitê de Ética do IDPC – Plataforma Brasil.

INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



Continuação do Parecer: 2.055.498

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a morfologia e função atrial em pacientes com hipertensão arterial resistente (HAR), utilizando as técnicas avançadas de ecocardiografia.

Objetivo Secundário:

Correlacionar os achados ecocardiográficos em portadores de HAR com desfechos clínicos durante seguimento de um ano.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O ecocardiograma transtorácico é um procedimento isento de riscos para o paciente. Algumas vezes, pode haver discreto desconforto na realização do mesmo, relacionado à posição necessária para o procedimento. Isso é facilmente manejável com mudança de posição do paciente.

O risco potencial de exposição inadequada de dados médicos do paciente será minimizado ao máximo, evitando-se a utilização de nome na identificação dos exames, preferindo-se as iniciais e o registro numérico.

Benefícios:

A realização do ecocardiograma transtorácico trará maiores informações ao médico assistente a respeito da morfologia e função cardíaca do paciente e as possíveis repercussões desta doença. Dessa forma, poder-se-á compreender melhor essa patologia, podendo, em alguns casos, orientar o acompanhamento e tratamento do paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto preenche os requisitos fundamentais da Resolução CNS 466 de 12 de Dezembro de 2012, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos termos adequados

Recomendações:

Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido. Comunicar qualquer

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

APÊNDICE A (continuação) - Comprovantes de Envio do Projeto e de Aprovação no Comitê de Ética do IDPC – Plataforma Brasil.

INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



Continuação do Parecer: 2.055.498

SAO PAULO, 10 de Maio de 2017

Assinado por:
Pedro Silvio Farsky
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

APÊNDICE A (continuação) - Comprovantes de Envio do Projeto e de Aprovação no Comitê de Ética do IDPC – Plataforma Brasil.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
 Comitê de Ética em Pesquisa



DATA DA ENTRADA: 06 de maio de 2017.

DATA DA AVALIAÇÃO: 09 de maio de 2017.

CAAE 68005817.9.0000.5462

Nº DO PROTOCOLO NO CEP: 7450

(este nº deverá citar nas correspondências referentes a este projeto)

Investigadora Principal: Jonathan Batista Souza

Orientador: Dr. Jorge Eduardo Assef

Nº Total de Sujeitos no Estudo: 100

Área Temática Especial: não se aplica

Área de Conhecimento: Ciências da Saúde

Fase: Não se aplica

Duração do Estudo: 12 meses

Apoio/ Patrocinador: Recurso próprio

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

CEP Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Projeto de Pesquisa Clínica: Aplicação das técnicas avançadas em ecocardiografia na avaliação do átrio esquerdo em pacientes com hipertensão arterial resistente

Considerações/Comentários: Serão selecionados para o estudo pacientes adultos (maiores que 18 anos) acompanhados na seção médica de Hipertensão do serviço de ambulatorios do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, classificados como portadores de HAR. Os pacientes que preencherem os critérios de inclusão e que aceitarem participar do projeto (assinando Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE) serão submetidos à avaliação da função atrial e da morfologia cardíaca por meio da ecocardiografia convencional e do uso de técnicas avançadas em ecocardiografia como a ECO 3D e o strain pelo speckle tracking bidimensional. De forma complementar, esses pacientes poderão ser submetidos à realização da monitorização ambulatorial de pressão arterial de 24 horas (M.A.P.A.) para avaliação dos níveis pressóricos e da aderência ao tratamento (medicações e horários das tomadas preenchidos de forma adequada no relatório do exame). Além disso, poderá ser realizado a monitorização eletrocardiográfica de 24 horas (Holter) para avaliar o ritmo cardíaco do paciente

APÊNDICE A (continuação) - Comprovantes de Envio do Projeto e de Aprovação no Comitê de Ética do IDPC – Plataforma Brasil.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
 Comitê de Ética em Pesquisa



Ao se proceder à análise ao projeto em questão, considera-se que:

- a) O projeto preenche os requisitos fundamentais da Resolução CNS 466 de 12 de Dezembro de 2012, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.
- b) O Comitê de Ética em Pesquisa avaliou e aprovou o Projeto de Pesquisa.
- c) O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos da Resolução CNS 466 de 12 de Dezembro de 2012, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa, manifesta-se pela:

O Comitê de Ética em Pesquisa solicita:

- a) Comunicar qualquer alteração no projeto e/ou TCLE.
- b) Comunicar qualquer evento adverso sério ocorrido durante a condução do estudo.
- c) Elaborar e apresentar ao CEP relatórios semestrais e relatório final sobre o andamento da pesquisa.

Situação: Projeto avaliado e aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa em reunião ordinária realizada no dia 09 de maio de 2017.

São Paulo, 10 de maio de 2017.

Pedro Silvio Farsky
 Pedro Silvio Farsky
 Coordenador CEP
 CRM 55073
 Dr. Pedro Silvio Farsky
 Coordenador do CEP
 Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

APÊNDICE A (continuação) - Comprovantes de Envio do Projeto e de Aprovação no Comitê de Ética do IDPC – Plataforma Brasil.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa



Membros do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
 GESTÃO 2014/2017

MEMBROS INDICADOS	PROFISSÃO
Abílio Augusto Fragata Filho	Médico
Alice Lemos de Moraes	Estatística
Antonio Flavio Sanchez de Almeida	Médico
Celia Hiromi Shiotsu	Enfermeira
Cristiane Kovacs Amaral	Nutricionista
Daniel Fomariz Legendre	Engenheiro
David Costa de Souza Le Bihan	Médico
Gláucio Furlanetto	Médico
Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira	Médico
José de Ribamar Costa Junior	Médico
Otilio Geraldo Bastião	Representante dos Usuários
Patricia Paiva	Farmacêutica
Pedro Silvio Farsky	Médico
Priscila Cristina de Abreu Sperandio	Fisioterapeuta
Rika Miyahara Kobayashi	Enfermeira
Rudy Antonio Mildner	Padre/ Capelania
Sônia Lima Medeiros	Assistente Social

APÊNDICE B - Plataforma Brasil – Aprovação CAAE.

Plataforma Brasil

Público Pesquisador Alterar Meus Dados Jonath

Cadastros

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

— DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aplicação das técnicas avançadas em ecocardiografia na avaliação do átrio esquerdo em pacientes com hipertensão arterial resistente
Pesquisador Responsável: Jonathan Batista Souza
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 68005817.9.0000.5462
Submetido em: 06/05/2017
Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_901403