

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

DANIEL DE ANDRADE HYGIDIO

Avaliação do trabalho miocárdico por meio do *strain* longitudinal global em pacientes hipertensos resistentes, uma nova metodologia ecocardiográfica

São Paulo

2021

HYGIDIO, DA	Avaliação do trabalho miocárdico por meio do Strain longitudinal global em pacientes hipertensos resistentes, uma nova metodologia ecocardiográfica		São Paulo 2021
----------------	---	--	----------------------

DANIEL DE ANDRADE HYGIDIO

**Avaliação do trabalho miocárdico por meio do Strain longitudinal global  
em pacientes hipertensos resistentes, uma nova metodologia  
ecocardiográfica**

**Versão original**

Dissertação de mestrado apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entidade associada à Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de mestre em Cardiologia.

Área de concentração: Ecocardiografia

Orientador: Prof. Dr. David Le Bihan

São Paulo

2021

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de  
Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Hygidio, Daniel de Andrade

Avaliação do trabalho miocárdico por meio do Strain longitudinal global em pacientes hipertensos resistentes, uma nova metodologia ecocardiográfica / Daniel de Andrade Hygidio – São Paulo, 2021.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo. Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. David Le Bihan

Descritores: 1. Hipertensão. 2. Remodelação Ventricular Esquerda. 3. Ecocardiografia.

Hygidio, DA. Avaliação do trabalho miocárdico por meio do Strain longitudinal global em pacientes hipertensos resistentes, uma nova metodologia ecocardiográfica [mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; 2021.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Dedico esta tese a todos os membros da minha família, em especial à minha parceira de vida, Beatriz. Sua participação nesta conquista foi fundamental.

Agradeço aos meus pais, que sempre foram meu grande exemplo de vida pessoal, ética e profissional.

Ao meu irmão, Lucas de Andrade Hygidio (*in memoriam*), que nos deixou tão cedo; dedico a ele esta e todas as demais conquistas da minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecimento especial ao prof. dr. David Le Bihan, pela dedicação ao desenvolvimento do trabalho e por ter compartilhado um pouco do seu brilhantismo e capacidade acadêmica.

Ao prof. dr. Rodrigo Bellio de Mattos Barreto, a quem tenho profunda gratidão, respeito e admiração.

À Seção de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela formação de excelência e oportunidade para desenvolver o trabalho científico.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, onde me desenvolvi cardiologista, pela oportunidade de me tornar mestre em cardiologia.

## RESUMO

Hygidio, DA. Avaliação do trabalho miocárdico por meio do Strain longitudinal global em pacientes hipertensos resistentes, uma nova metodologia ecocardiográfica [mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; 2021.

Os hipertensos resistentes estão especialmente em risco de evoluir com lesões de órgão-alvo e eventos cardiovasculares. Dentre as possibilidades de avaliação destes indivíduos, uma metodologia ecocardiográfica avançada chamada trabalho miocárdico (myocardial work-*MW*) visa analisar a alça pressão deformação do ventrículo esquerdo. Nosso estudo objetivou descrever o comportamento dos índices do *MW* no grupo de hipertensos resistentes (HR), hipertensos controlados (HC) e normotensos (N). Foi realizada monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 71 pacientes, que foram categorizados em três grupos após consulta clínica: HR (em uso de quatro ou mais anti-hipertensivos, independentemente do controle da pressão); HC (hipertensos em uso de até duas medicações e MAPA dentro da meta); N (MAPA normal sem uso de medicações). A análise ecocardiográfica dos indivíduos foi realizada utilizando aparelhos Vivid E95 GE, sendo a pressão arterial aferida no momento do exame, para posterior cálculo dos índices do *MW*. O grupo HR apresentou menor eficiência miocárdica global (GWE, Média = 95%;  $p = 0,005$ ) e maior trabalho miocárdico desperdiçado (GWW, Média = 114 mmHg%;  $p = 0,011$ ). Houve correlação inversa entre a massa ventricular esquerda 3D e do estresse sistólico de parede com o GWE. Entre o grupo HC e os N não houve diferença entre as variáveis do *MW*.

Palavras-chave: Hipertensão. Remodelamento Ventricular Esquerdo. Ecocardiografia.



## ABSTRACT

Hygidium, DA. Assessment of myocardial work using the Global Longitudinal Strain in resistant hypertensive patients, a new echocardiographic methodology [Masters]. São Paulo: University of São Paulo, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; 2021.

Resistant hypertensive patients are especially at risk of disease progression, target organ injuries and cardiovascular events. Among the possibilities of evaluating those individuals, an advanced echocardiographic methodology called myocardial work (myocardial work-*MW*) aims to analyze a pressure loop deformation of the left ventricle. Our study aimed to describe the behavior of *MW* indices in patients belonging to the resistant hypertensive group (HR), as well as in controlled hypertensive (HC) and normotensive (N) patients. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed on 71 patients, that were categorized into three groups after clinical consultation: HR (individuals using four or more anti-hypertensive drugs, independently of pressure control); HC (hypertensive patients using up to two medications and with ABPM within the target); N (normal ABPM, without the use of medications). An echocardiographic analysis of the individuals was performed using Vivid E95 GE equipment, and blood pressure was measured at the time of the examination for the calculation of *MW* indices. HR patients have shown a decrease on myocardial efficiency (GWE, Mean = 95%;  $p = 0.005$ ) and greater wasted myocardial work (GWW, Mean = 114 mmHg%;  $p = 0.011$ ). There was an inverse correlation between 3D left ventricular mass and systolic wall stress with GWE. There were no differences between HC and N patients.

Keywords: Hypertension. Left Ventricular Remodeling. Echocardiography.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Fórmula do cubo.....	19
Figura 2 -	Possibilidades de geometria do ventrículo esquerdo.....	19
Figura 3 -	Método de aquisição da FE pelo método Simpson.....	20
Figura 4 -	Representação esquemática das fibras espirais do ventrículo esquerdo.....	21
Figura 5 -	Representação da deformação miocárdica.....	23
Figura 6 -	Deslocamento de marcadores acústicos de quadro a quadro....	24
Figura 7 -	Ilustração esquemática das três direções da deformação no sistema de coordenadas cardíacas.....	25
Figura 8 -	Esquema das três direções da deformação no sistema de coordenadas cardíacas.....	25
Figura 9 -	Aquisição do <i>strain</i> longitudinal global do ventrículo esquerdo...	26
Figura 10 -	Árvore modelo de progressão da disfunção do VE.....	27
Figura 11 -	Relação força vs. deslocamento.....	30
Figura 12 -	Ciclo cardíaco através da alça pressão vs. deformação e pressão vs. volume.....	31
Figura 13 -	Correlação entre medidas invasivas e não invasivas da alça pressão deformação.....	32
Figura 14 -	Relação da deformação e do <i>Myocardial Work</i> com o aumento da pós-carga do ventrículo.....	33
Figura 15 -	Aquisição do <i>Myocardial Work</i> .....	34
Figura 16 -	Exemplo de aquisição do <i>Myocardial Work</i> .....	34
Figura 17 -	Fluxograma mostrando o delineamento do estudo.....	46

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Limitações da FE como marcador da função VE.....	22
Tabela 2-	Valores da normalidade do SLG conforme metanálises e estudo recentes usando diferentes softwares.....	27
Tabela 3-	Valores da normalidade do <i>Trabalho miocárdico</i> .....	36
Tabela 4-	Principais diferenças entre <i>Strain</i> e o <i>MW</i> .....	39
Tabela 5-	Cronograma da pesquisa.....	49
Tabela 6-	Descrição das características demográficas.....	51
Tabela 7-	Descrição das características clínicas e laboratoriais.....	52
Tabela 8-	Descrição dos medicamentos e perfil de aderência.....	55
Tabela 9-	Descrição dos parâmetros do MAPA.....	56
Tabela 10-	Descrição dos parâmetros ecocardiográficos.....	58
Tabela 11-	Descrição dos parâmetros do <i>Myocardial Work</i> .....	64
Tabela 12-	Descrição dos parâmetros do <i>Myocardial Work</i> nos grupos de hipertensos segundo o <i>Strain</i> do ventrículo esquerdo.....	65
Tabela 13-	Resultado das comparações múltiplas dos parâmetros do <i>Myocardial Work</i> nos grupos de hipertensos segundo o <i>Strain</i> do ventrículo esquerdo.....	65
Tabela 14-	Resultado das comparações múltiplas dos parâmetros do <i>Myocardial Work</i> nos grupos de hipertensos segundo o <i>Strain</i> do ventrículo esquerdo.....	67
Tabela 15-	Descrição dos valores MW segundo subgrupos e regiões e o resultado das comparações.....	70
Tabela 16-	Resultado das comparações múltiplas entre subgrupos e regiões.....	71
Gráfico 1	Valores médios de MW segundo subgrupos e regiões e respectivos erros padrões.....	72
Tabela 17-	Resultado da reprodutibilidade do <i>Strain</i> do VE entre os avaliadores.....	72

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Bidimensional
AE	Átrio esquerdo
AVC	Acidente vascular cerebral
BB	Beta bloqueador
BCC	Bloqueador de canal de cálcio
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
DRC	Doença renal crônica
ECG	Eletrocardiograma
ECO 2D	Ecocardiografia bidimensional
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de Ejeção
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GE	General Electric
GWI	Índice de trabalho miocárdico global
GCW	Trabalho miocárdico construtivo
GWW	Trabalho miocárdico desperdiçado
GWE	Eficiência do trabalho miocárdico
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC	Hipertensão controlada
HR	Hipertensão resistente
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
IAMCSSST	Infarto agudo do miocárdio com supra do segmento ST
MS	Milissegundos
MW	<i>Myocardial Work</i>

N	Normotensos
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PW	Doppler pulsátil
RX	Radiografia de tórax
SAHOS	Síndrome de apneia hipopneia obstrutiva do sono
SC	Superfície corpórea
SLG	<i>Strain Longitudinal Global</i>
STVE	<i>Strain Longitudinal Global do ventrículo esquerdo</i>
SS	<i>Stress Sistólico</i>
TDI	<i>Tissue Doppler imaging</i>
TM	Trabalho miocárdico
VE	Ventrículo esquerdo
Vol. AE	Volume atrial esquerdo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
1.1	Definindo hipertensão arterial sistêmica .....	15
1.2	Definindo hipertensão resistente.....	17
1.3	Avaliação da cardiopatia hipertensiva por metodologias ecocardiográficas convencionais.....	18
1.4	Avaliação Da Cardiomiopatia Hipertensiva Por Meio De Novas Metodologias Ecocardiográficas.....	22
<b>1.4.1</b>	<b>Conceitos da mecânica ventricular</b> .....	<b>22</b>
<b>1.4.2</b>	<b>Técnicas de mensuração da mecânica do ventrículo esquerdo</b> .....	<b>26</b>
<b>1.4.3</b>	<b>Utilidade clínica da avaliação da mecânica do VE</b> .....	<b>28</b>
<b>1.4.4</b>	<b>Hipertensão e a mecânica do VE</b> .....	<b>29</b>
1.5	Avaliação da cardiomiopatia hipertensiva por meio de uma nova metodologia ecocardiográfica.....	30
<b>1.5.1</b>	<b>Aquisição do trabalho miocárdico (MW)</b> .....	<b>33</b>
1.5.1.1	<i>Valores de normalidade</i> .....	35
1.5.1.2	<i>Uso clínico potencial das variáveis do trabalho miocárdico</i> .....	36
1.5.1.3	<i>Trabalho miocárdico nos pacientes hipertensos</i> .....	38
1.6	Justificativa e hipótese do estudo .....	40
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>41</b>
2.1	Objetivo primário.....	41
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>42</b>
3.1	Seleção .....	42
3.2	Seleção dos Critérios de inclusão.....	43
3.3	Critérios de exclusão .....	43
3.4	Avaliação clínica dos participantes .....	44
3.5	Desenho do estudo.....	46
3.6	Aquisição de imagens e parâmetros obtidos pela ecocardiografia .....	46
3.7	Avaliação do <i>Strain</i> longitudinal .....	47
3.8	Análise do trabalho miocárdico .....	48
3.9	Análise da massa ventricular esquerda tridimensional .....	48
3.10	Análise de reprodutibilidade.....	48
3.11	Monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (Mapa) .....	49

3.12 Análise estatística .....	49
<b>3.12.1 Cálculo de amostra .....</b>	<b>50</b>
<b>4 CRONOLOGIA DO ESTUDO .....</b>	<b>49</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>50</b>
5.1 Dados clínicos.....	50
5.2 Achados do MAPA.....	56
5.3 Achados ecocardiográficos .....	57
5.4 Avaliação do trabalho miocárdico .....	63
5.5 Concordância interobservador .....	72
<b>6 Discussão .....</b>	<b>74</b>
6.1 Dados clínicos.....	74
6.2 Dados ecocardiográficos.....	75
6.3 Avaliação do trabalho miocárdico .....	76
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>80</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>81</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>90</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) está entre as doenças cardiovasculares mais prevalentes no mundo, sendo um importante fator de risco para a morte cardiovascular, para o acidente vascular encefálico, o infarto e a insuficiência cardíaca. Dentro dessa população de hipertensos há um subgrupo especialmente em risco de evoluir com lesões de órgão-alvo e eventos cardiovasculares, denominado hipertensos resistentes<sup>(1)</sup>.

A avaliação ecocardiográfica tradicional traz importantes informações clínicas para o manejo desses pacientes, por meio de estabelecidas correlações prognósticas. Embora a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) seja a principal delas, suas limitações fisiológicas, clínicas e técnicas na avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) levaram ao surgimento de novas metodologias, como o *strain* longitudinal global (SLG)<sup>(2)</sup>.

Apesar de detectar anormalidades mais sutis da função contrátil, mesmo quando a FEVE ainda é normal, o SLG apresenta como principal limitação a dependência da pós-carga, que não é incorporada à análise. Nesse cenário, surge uma nova ferramenta, chamada trabalho miocárdico (*myocardial work*-MW). Validada recentemente para uso clínico, a ferramenta utiliza a deformação ventricular esquerda aliada à pressão arterial sistólica para gerar uma alça pressão *versus* deformação, que visa identificar o trabalho miocárdico e seus derivados, além do consumo de oxigênio regional e global<sup>(3)</sup>.

O comportamento dessa nova tecnologia no grupo de hipertensos resistentes, hipertensos controlados e normotensos, além de seu caráter inovador, abre caminho para futuras associações prognósticas entre o MW e a predição de pacientes que irão evoluir com hipertrofia ventricular esquerda HVE e com piores desfechos cardiovasculares.

### 1.1 DEFININDO HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida como uma entidade clínica multifatorial, caracterizada por elevações sustentadas da pressão arterial (PA) acima de 140mmHg de pressão sistólica (PAS) e/ou 90mmHg de pressão arterial diastólica (PAD). Apesar das associações epidemiológicas entre PA



e eventos cardiovasculares iniciarem com valores de PAS > 115mmHg e/ou PAD > 75mmHg de forma linear, contínua e independente, a definição diagnóstica categórica se deve ao benefício inequívoco do tratamento (farmacológico e/ou mudança do estilo de vida) em valores maiores que 140/90mmHg<sup>(1,2)</sup>.

No ano 2000, 25,9% da população mundial adulta acima de 20 anos era hipertensa. Entre 2000 e 2010, houve uma elevação de 5,2%, particularmente em países em desenvolvimento. Atualmente, a prevalência global de adultos com hipertensão varia de 30% a 45%, sendo estimado o acometimento de 1,5 bilhão de indivíduos em 2025<sup>(3)</sup>. Essa alta taxa de acometimento é constante nas mais diversas regiões, aumentando consideravelmente com a idade, podendo chegar a 55% da população com mais de 70 anos. No Brasil, a prevalência de pessoas com hipertensão é de 32,5%, atingindo cerca de 36 milhões de indivíduos e gerando um custo estimado de 4,1 bilhões de reais entre 2006 e 2015<sup>(4-6)</sup>.

Em 2010, a HAS foi a principal causa de anos de vida perdidos por morte e incapacidade (DALYs), mantendo associação independente com acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e doença renal crônica (DRC)<sup>(1, 4, 7, 8)</sup>.

A abordagem clínica aos pacientes hipertensos é complexa, iniciando pela confirmação do diagnóstico, avaliação do risco cardiovascular, investigação de lesões de órgão-alvo, busca de controle dos níveis pressóricos – visando reduzir morbimortalidade – e, enfim, a pesquisa ativa de causas secundárias. Apesar desses esforços, uma revisão publicada em 2015 demonstrou níveis alarmantemente baixos de controle da HAS, variando entre 10% a 35% dos indivíduos estudados<sup>(4)</sup>.

Alguns pacientes que não conseguem atingir suas metas, verdadeiramente, não respondem à terapia, necessitando de várias classes de medicamentos para o controle dos níveis pressóricos. Esse grupo específico possui um risco cardiovascular mais elevado quando comparado a pacientes hipertensos com resposta adequada à terapêutica convencional<sup>(9, 10)</sup>.

## 1.2 DEFININDO HIPERTENSÃO RESISTENTE

A hipertensão resistente (HR) é uma condição clínica comum à prática do cardiologista, tendendo a aumentar sua prevalência por conta da epidemia de obesidade, da presença de apneia do sono e do aumento da expectativa de vida. É definida como a pressão arterial de consultório persistentemente elevada, a três ou mais anti-hipertensivos de diferentes classes em doses otimizadas, incluindo um diurético tiazídico, um bloqueador do sistema renina/angiotensina (inibidor da enzima conversora da angiotensina [IECA] ou bloqueador do receptor de angiotensina [BRA]) e um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) de ação prolongada. Nessa definição, ainda, estão incluídos os pacientes com HR controlada que têm a necessidade do uso de quatro ou mais medicações para atingir o controle pressórico<sup>(4-9)</sup>.

É consenso que o diagnóstico de HR envolve manutenção da pressão arterial acima das metas terapêuticas. Porém, esses valores podem divergir, dependendo da referência utilizada. A *European Society of Cardiology (ESC)* utiliza como ponto de corte PA medida no consultório persistentemente acima de 140/90mmHg. A *American Heart Association (AHA)*, no entanto, utiliza níveis pressóricos acima de 130/80mmHg, conforme sua última diretriz publicada em 2017. O último posicionamento brasileiro de manejo da HR, publicado em 2020, apesar de utilizar como valores de corte PA  $\geq 140 \times 90$ mmHg, aferidos no consultório, reforça o papel da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) como ferramenta diagnóstica mais fidedigna, utilizando como valores de corte médias pressóricas nos períodos de vigília e de 24h acima de 135/85mmHg e de 130/80mmHg, respectivamente<sup>(9)</sup>.

É essencial para o diagnóstico de HR afastar algumas situações que podem ser motivo de confusão, tais como medidas incorretas, “efeito do jaleco branco”, má aderência ao tratamento e causas secundárias. Para evitar erros na aferição da PA, deve-se dar atenção especial à preparação do paciente, às condições ambientais e ao tamanho do manguito, pois esses fatores podem influenciar de maneira considerável os valores obtidos nas mensurações<sup>(1)</sup>.

O chamado “efeito do jaleco branco” ocorre quando são observados níveis pressóricos acima dos valores ideais no consultório, contudo aferições fora

desse ambiente revelam valores satisfatórios, seja por MAPA de 24h ou por medidas domiciliares, caso a MAPA não esteja disponível<sup>(10)</sup>.

Por fim, é necessária a avaliação de aderência do paciente ao tratamento antes do diagnóstico definitivo de HR. 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 do médico no convencimento do paciente<sup>(11)</sup>.

Apesar de sua prevalência exata ser desconhecida, estudos populacionais estimam que a HR acometa 12% dos pacientes hipertensos, conferindo lesões em órgãos-alvo mais frequentemente e risco mais acentuado, independentemente de eventos cardiovasculares<sup>(6, 12)</sup>.

### 1.3 AVALIAÇÃO DA CARDIOPATIA HIPERTENSIVA POR METODOLOGIAS ECOCARDIOGRÁFICAS CONVENCIONAIS

A ecocardiografia transtorácica bidimensional é uma ferramenta consagrada na avaliação daquela que provavelmente é a principal lesão de órgão-alvo da doença, genericamente chamada de cardiopatia hipertensiva. A pós-carga persistentemente elevada gera um estresse sistólico na parede ventricular esquerda, culminando no aumento do trabalho miocárdico, que pode resultar em hipertrofia ventricular, alterações no relaxamento e na complacência, aumento do átrio esquerdo e do diâmetro da raiz da aorta, gerando maior risco de evolução para insuficiência cardíaca nas suas diversas formas<sup>(13-15)</sup>.

A massa ventricular esquerda e a espessura relativa da parede são parâmetros fundamentais para a avaliação do paciente hipertenso, tendo como base a ampla evidência de que a hipertrofia ventricular esquerda e o remodelamento concêntrico são as mais importantes manifestações de anormalidade cardiovascular nesse grupo de doentes, por serem capazes de prever o aumento da mortalidade<sup>(13, 14, 16-19)</sup>.

A ecocardiografia pode fornecer a massa ventricular por meio de diversos cálculos matemáticos que compartilham o mesmo conceito fundamental: o volume delimitado pelo miocárdio, subtraído do volume da cavidade do ventrículo

esquerdo, multiplicado pela densidade específica do miocárdio, que é 1,05g/ml. Atualmente, a fórmula mais aceita é a do cubo modificada, proposta por Devereux et al., pois superestima menos a massa do VE, utilizando fatores de correção, sendo sua mensuração realizada de maneira unidimensional (modo M) ou pela medida linear do método 2D (Figura 1)<sup>(20)</sup>.

Figura 1 – Fórmula do Cubo

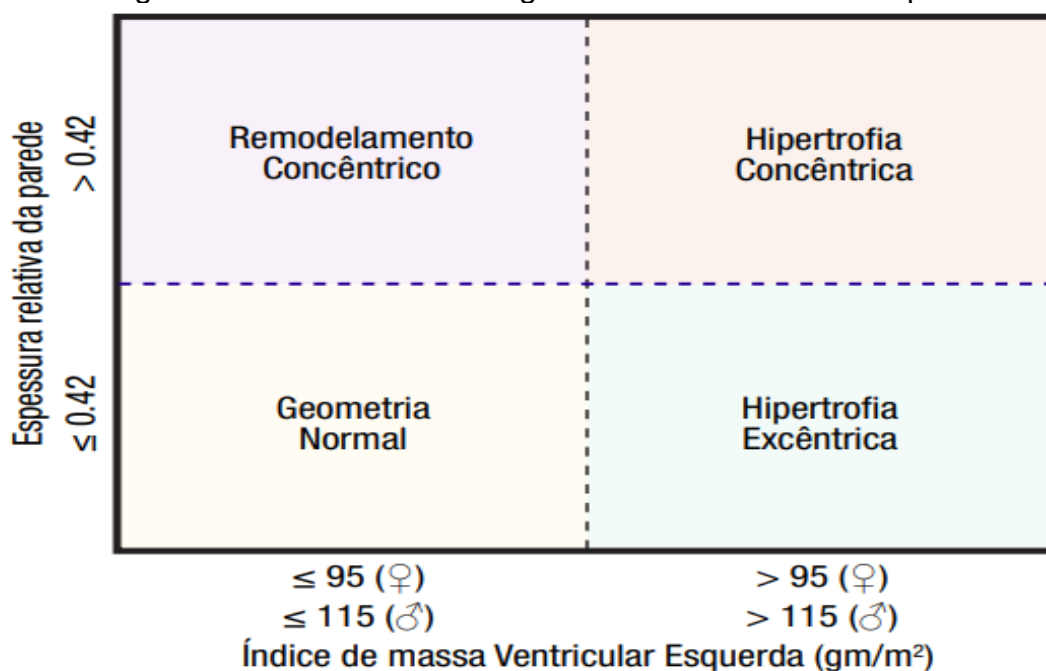
$\text{Massa do VE (g)} = [(\text{DDVE} + \text{S} + \text{PP})]^3 - (\text{DDVE}^3) \times 1,04 \times 0,8 + 0,6$
--

Fonte: Elaboração do autor (2021).

Para que se permita a comparação entre pessoas de diferentes tamanhos, devemos dividir a massa (g) pela superfície corpórea (m<sup>2</sup>), gerando o índice de massa do VE, sendo considerados normais valores  $\leq 95\text{g/m}^2$  em mulheres e  $\leq 115\text{g/m}^2$  em homens.

A espessura relativa da parede, calculada por meio da fórmula  $\text{ERP} = (2 \times \text{espessura da parede posterior}) / \text{diâmetro interno do VE na diástole final}$ , permite analisar a geometria ventricular, subdividindo o grupo com massa aumentada em hipertrofia concêntrica ( $\text{ERP} > 0,42$ ) e excêntrica ( $\text{ERP} \leq 0,42$ ), e também identificar o remodelamento concêntrico (massa do VE normal com aumento da ERP) (Figura 2)<sup>(20)</sup>.

Figura 2 – Possibilidades de geometria do ventrículo esquerdo



Fonte: Lang RM et al. J Am Soc Echocardiogr (2015)<sup>(20)</sup>.

Verdecchia P. et al.<sup>(21)</sup> demonstraram, por meio de um estudo multicêntrico prospectivo, uma relação forte, contínua e independente da massa do VE com subsequente morbidade cardiovascular, sendo que, para cada aumento de 39g/m<sup>2</sup> na massa do VE, houve um aumento independente de 40% do risco de eventos cardiovasculares maiores<sup>(17)</sup>.

A ecocardiografia tridimensional, atualmente, é o método ecocardiográfico de escolha para a análise da massa ventricular, pelo fato de não necessitar de inferências geométricas e apresentar melhor correlação com a ressonância nuclear magnética<sup>(22-24)</sup>. Após a aquisição de um bloco tridimensional, o delineamento semiautomático das bordas endocárdicas e epicárdicas, habitualmente calculados em uma estação de trabalho, fornece os valores da massa ventricular.

Um parâmetro pouco usado, descrito em 1975 por Grossman et al.<sup>25</sup> e Reichek et al.<sup>26</sup>, chamado estresse sistólico, consegue quantificar de forma não invasiva a carga mecânica imposta à parede ventricular esquerda pela pressão arterial durante a sístole. Essa variável é dependente da pressão arterial sistólica, da espessura da parede e da dimensão da cavidade ventricular esquerda (Figura 3). O aumento do estresse sistólico justifica o mecanismo compensatório de hipertrofia ventricular esquerda, que permite ao VE resistir ao efeito hemodinâmico imposto pela elevada pós-carga<sup>(27-28)</sup>.

Figura 3 – Fórmula do Estresse Sistólico

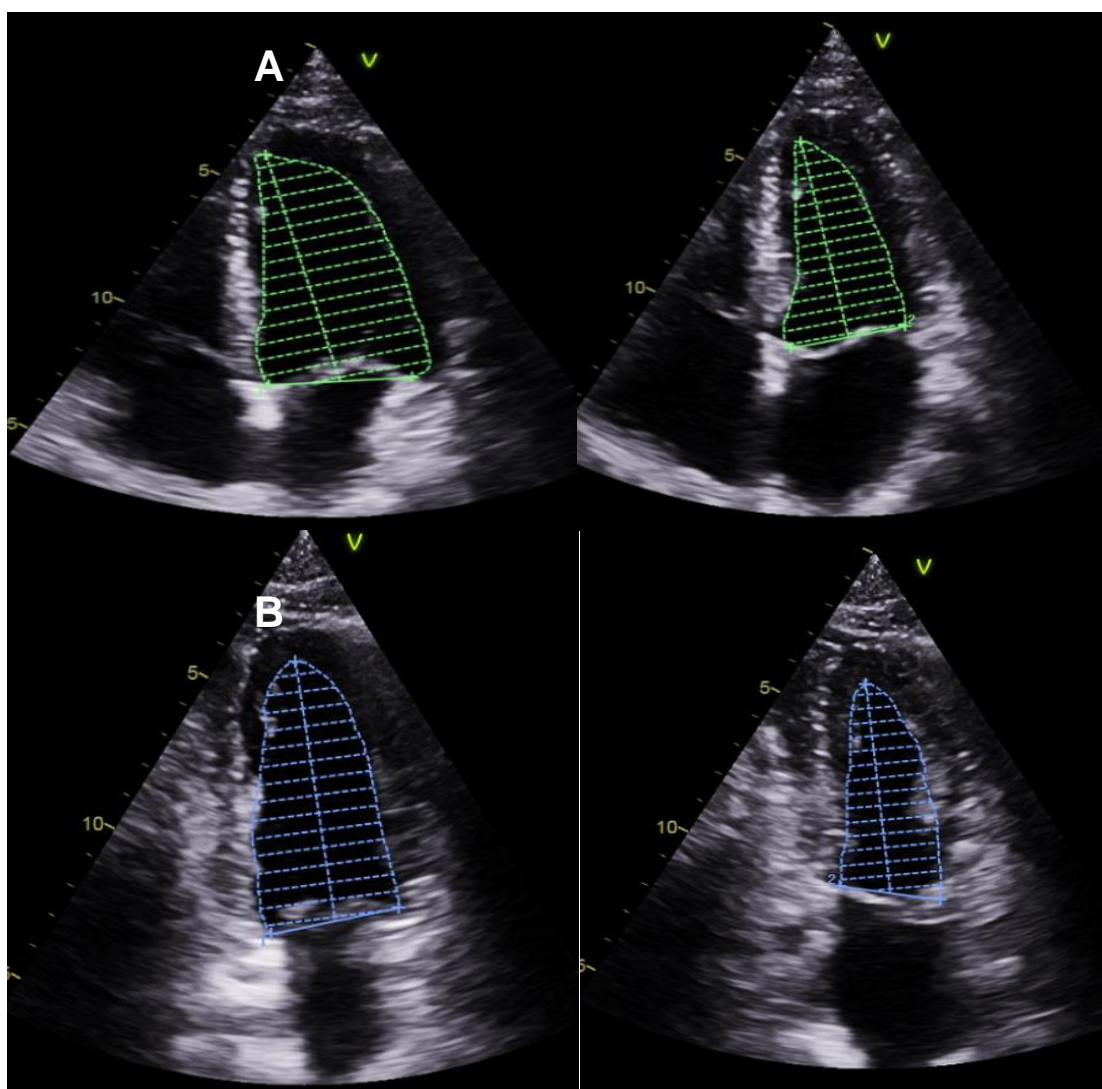
$\text{Estresse Sistólico do VE (10}^3 \text{ dyn/cm}^2) = 0.334 P \times \text{ESD} / h (1 + h/\text{ESD})$
--

Fonte: Elaboração do autor (2021).

Legenda: P (pressão arterial sistólica); ESD (diâmetro sistólico final); h (Espessura da parede posterior)

A fração de ejeção representa o percentual de sangue que o ventrículo esquerdo ejeta para a aorta durante a sístole. Existem diversos métodos para calcular a FE, todos usando diferentes ferramentas, com a finalidade de se obter os volumes ventriculares, visando inseri-los na fórmula: VDF-VSF/VDF. Dentre eles, o método de Simpson é o mais usado na prática cardiológica, utilizando-se de duas projeções (apical 4 e 2 câmaras). Nele, o ventrículo esquerdo pode ser dividido em vários cilindros com alturas semelhantes, sendo a média das frações de ejeção de cada cilindro a FE global do VE (Figura 4)<sup>(29)</sup>.

Figura 4 – Método de aquisição da FE pelo método de Simpson



Fonte: Elaboração do autor (2021).

Legenda: Aquisição da FE pelo método de Simpson na janela ecocardiográfica com o ventrículo esquerdo em 4 câmaras (A) e 2 câmaras (B).

Entre todos os parâmetros ecocardiográficos conhecidos, a FE, apesar de suas limitações técnicas e hemodinâmicas (Tabela 1)<sup>(2)</sup>, é o mais utilizado para julgar a função sistólica do ventrículo esquerdo. Tal atribuição se deve às profundas raízes do método dentro da cardiologia, aliadas à sua praticidade<sup>(30)</sup>.

Tabela 1 – Limitações da FE como marcador da função VE

Limitações	Circunstâncias de imprecisão
Fisiológicas	Dependente de carga Dificuldade sob frequência cardíaca alta e baixa Regurgitação mitral VE pequeno (HVE e pequena cavidade levam à superestimativa da FE)
Técnicas	Qualidade da imagem Dependente de geometria BRE (sístole e diástole regionais não são simultâneas) Intervalos de RR irregulares (por exemplo, FA) Hipertrofia VE Áreas hiperdinâmicas remotas ao infarto do miocárdio levam a uma FE maior do que o esperado para uma determinada severidade de infarto
Clínicas	Prognóstico: Em valores de FE próximos a 50% Disfunção do VE subclínica

Fonte: Adaptado de Thomas H. Marwick, JACC, 2018<sup>(2)</sup>.

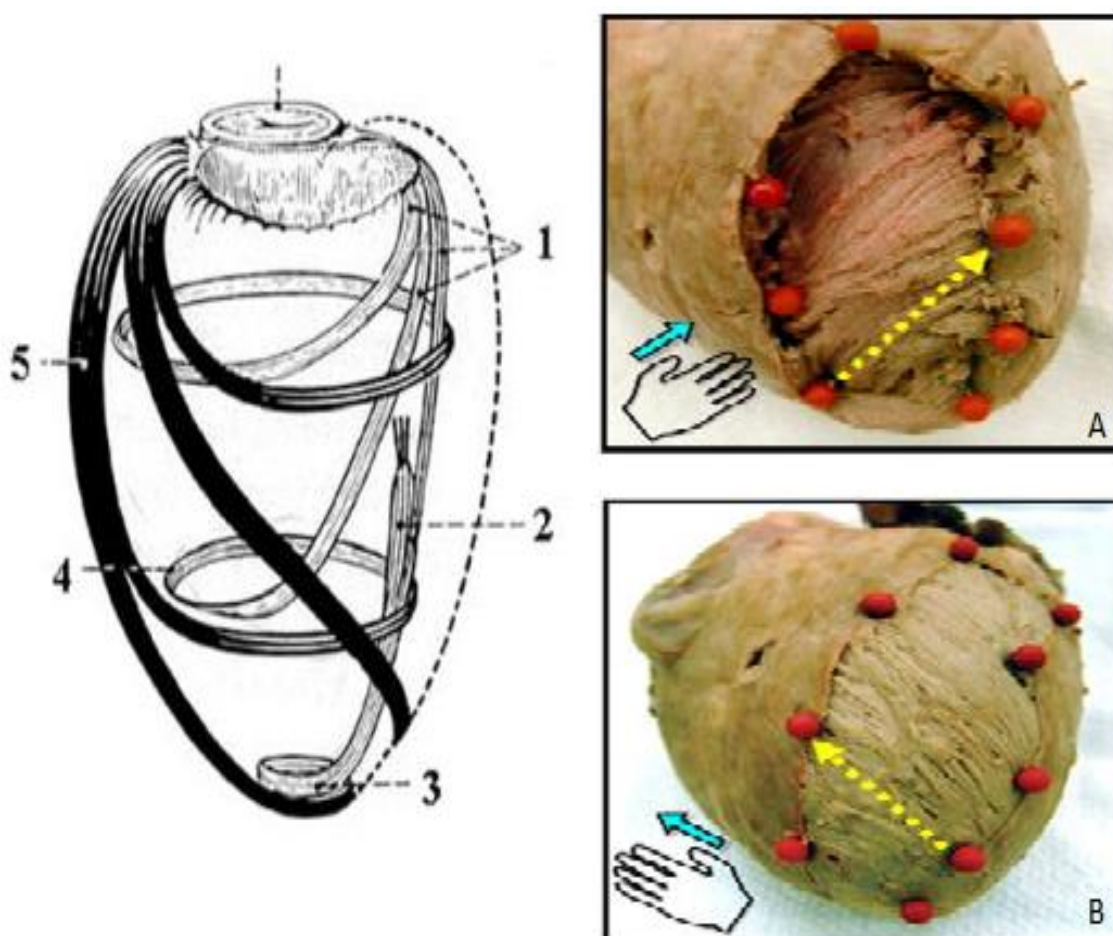
## 1.4 AVALIAÇÃO DA CARDIOMIOPATIA HIPERTENSIVA POR MEIO DE NOVAS METODOLOGIAS ECOCARDIOGRÁFICAS

### 1.4.1 Conceitos da mecânica ventricular

O coração é constituído por uma complexa rede de fibras musculares que se entrelaçam em diferentes camadas. O ventrículo esquerdo é composto por uma camada superficial (subepicárdica), com uma disposição de fibras em posição circunferencial e radial ao maior eixo do VE; uma camada média e uma camada profunda (subendocárdica), com uma disposição de fibras em posição predominantemente longitudinal ao maior eixo do VE. Essa complexa arquitetura ajuda a entender a dificuldade de se mensurar, de forma adequada, a mecânica do ventrículo esquerdo, uma vez que diferentes patologias podem levar ao acometimento preferencial de uma camada específica.<sup>(31)</sup> Ademais, esse fato mostra como a mecânica contrátil do VE é complexa, com uma contração sincronizada de fibras dispostas em diferentes direções, que culminam na variação do volume da cavidade ventricular. A medida da fração de ejeção reflete esse último evento (variação volumétrica) mas não consegue captar alterações incipientes da mecânica ventricular, que podem ocorrer anteriormente.

Avaliar a função sistólica do ventrículo esquerdo é o principal objetivo do exame ecocardiográfico, o responsável pela maior parte do impacto no prognóstico e pela tomada de decisão dos doentes. Novas metodologias ecocardiográficas estão sendo implementadas nos últimos anos, objetivando aumentar a acurácia diagnóstica da avaliação da função contrátil do VE de forma mais acurada que a medida isolada da fração de ejeção (Figura 5).

Figura 5 – Representação esquemática das fibras espirais do ventrículo esquerdo



Fonte: Sengupta et al. J Am Soc Echocardiogr. 2007<sup>(31)</sup>.

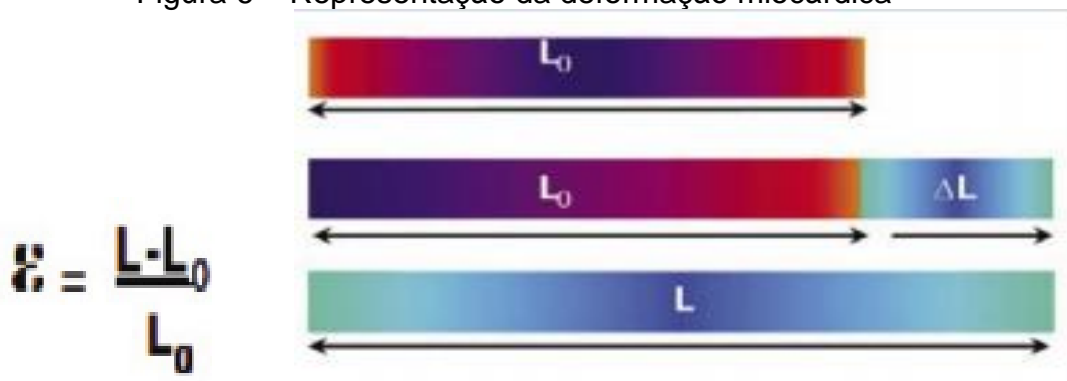
Legenda: 1 e A – fibras subendocárdicas dispostas obliquamente; 2 – músculo papilar; 3 – ápice do VE; 4 – fibras da camada média, dispostas em sentido circunferencial; 5 e B – fibras superficiais subepicárdicas dispostas em sentido oblíquo contrário ao das fibras mais profundas.

O estudo da deformação miocárdica (*strain*) nada mais é do que a análise da mecânica miocárdica comparada à deformação de um objeto em relação à sua forma original. Também é chamada de *strain* Lagrangiano, termo matemático utilizado quando o comprimento longitudinal é conhecido. Nesse



caso,  $L_0$  é o comprimento original, e  $L$  é o comprimento do objeto após a deformação (Figura 6). Desde que a mudança no comprimento seja sempre relativa ao seu comprimento inicial, o *strain* Lagrangiano constitui uma quantidade expressa em porcentagem. Por convenção, a equação é definida de forma que o alongamento seja representado por um valor positivo, enquanto o encurtamento é representado por um valor negativo<sup>(32)</sup>.

Figura 6 – Representação da deformação miocárdica



Fonte: Blessberger et al. Heart 2010<sup>(36)</sup>.

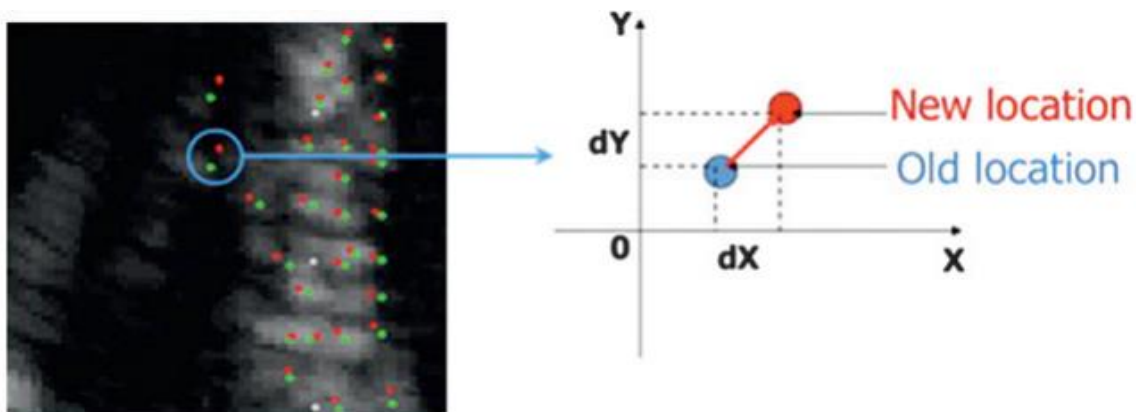
Legenda:  $L_0$ : comprimento original;  $L$ : comprimento pós-deformação.

Outra medida de deformação miocárdica menos usada é a taxa de deformação miocárdica (*strain rate*), definida pela equação  $(V_2 - V_1)/d$ , na qual “V” corresponde à velocidade de movimentação do miocárdio em dois pontos distintos, separados por uma distância “d”, sendo essa variável expressa, portanto, como  $1/s$ <sup>(33)</sup>.

O *strain* e o *strain rate* podem ser obtidos por meio da técnica ecocardiográfica do Doppler Tecidual (DT), utilizando-se as velocidades de movimentação dos tecidos miocárdicos e derivando, a partir delas, o percentual de encurtamento (*strain*) e a velocidade de encurtamento (*strain rate*). Essa técnica foi desenvolvida inicialmente na *Norwegian University of Science and Technology*, em Trondheim, na Noruega, por meio da utilização da ressonância magnética e da sonomicrometria como padrões de referência. Entre as principais limitações encontradas está sua dependência do ângulo de incidência do feixe de ultrassom no miocárdio, exigindo o alinhamento paralelo à direção do movimento do tecido. Apresenta alta variabilidade intra e interobservadora, requerendo protocolos de imagem específicos<sup>(34,35)</sup>.

O *speckle tracking* surgiu como uma modalidade ultrassonográfica não invasiva, que permite, por meio de um *software* dedicado, rastrear “*speckles*” (diferentes tonalidades de cinza no tecido miocárdico), tornando possível a avaliação do *strain* independentemente do ângulo de incidência do feixe ecocardiográfico (Figura 7).

Figura 7 – Deslocamento de marcadores acústicos de quadro a quadro



Fonte: Blessberger *et al.* Heart 2010<sup>(36)</sup>.

Legenda: Pontos verdes representam a posição inicial; e vermelhos, a posição final das manchas.

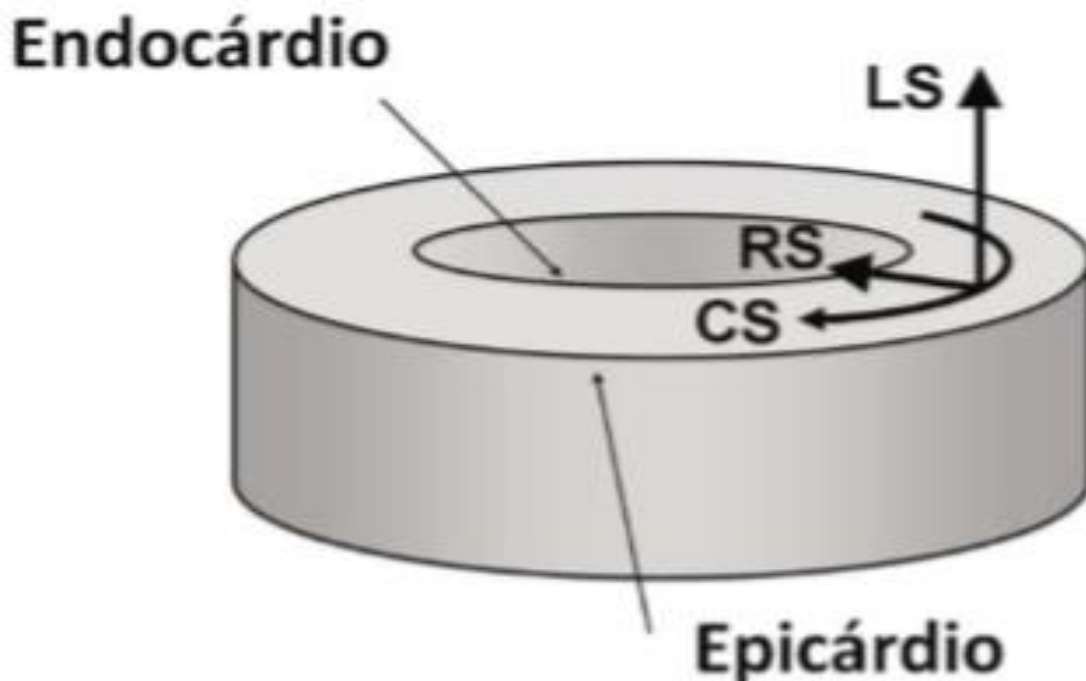
O surgimento dessa ferramenta possibilitou a medição de todos os componentes no plano do vetor de velocidades, independentemente da direção (circunferencial, radial ou longitudinal), além da análise de diversos aspectos da mecânica de contração miocárdica – como o *strain/strain rate* nas direções radial, circunferencial e longitudinal – e da torção miocárdica (Figuras 8 e 9)<sup>(37-39)</sup>.

Figura 8 – Ilustração esquemática das três direções da deformação no sistema de coordenadas cardíacas



Fonte: Blessberger *et al.* Heart 2010<sup>(36)</sup>.

Figura 9 – Esquema das três direções de deformação no sistema de coordenadas cardíacas



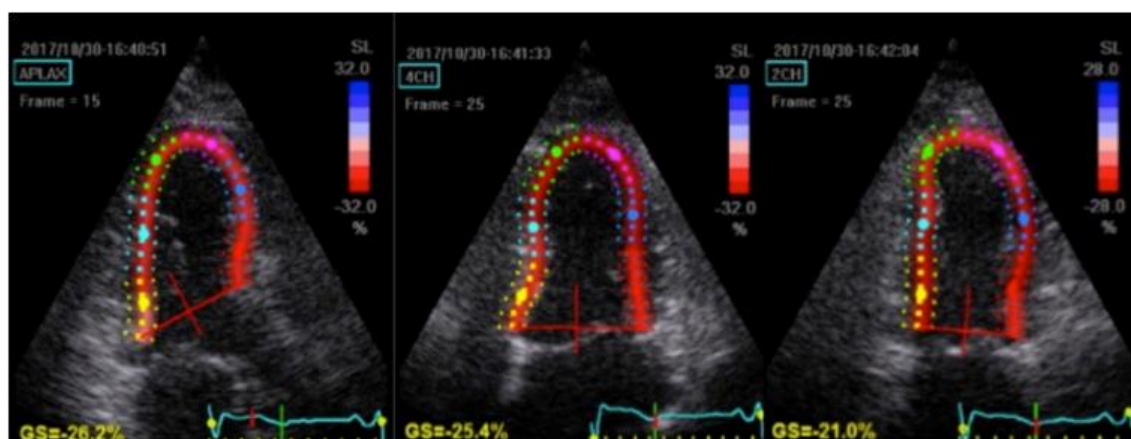
Fonte: André L et al. Rev bras. imagem cardiovasc. 2013<sup>(40)</sup>.

Legenda: CS: strain circunferencial, LS: strain Longitudinal, RS: strain radial.

#### 1.4.2 Técnicas de mensuração da mecânica do ventrículo esquerdo

O cálculo do *strain* global longitudinal (SLG) é feito pelas janelas apicais – quatro câmaras, três câmaras e duas câmaras –, sendo obtido por meio da média aritmética de cada um dos 16 segmentos do VE nessas incidências (seis basais, seis médios e quatro apicais) ao final da sístole, com o fechamento da valva aórtica. Como o SLG sistólico mede o encurtamento do VE da base em direção ao ápice, o valor de normalidade é, por convenção, negativo (Figura 10).

Figura 10 – Mensuração do *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo



Fonte: Figura retirada de Lang RM et al. J Am Soc Echocardiogr. 2015<sup>(20)</sup>.

Legenda: GS = strain global, PLAX = eixo longitudinal longo apical; 4CH = corte 4 câmaras apical; 2CH = corte 2 câmaras apical.

Os valores reportados dentro da normalidade do SLG variam de  $-17,3 \pm 2,3\%$  a  $-21,5 \pm 2,0\%$ , conforme os diferentes estudos (Tabela 2). A diretriz americana de medidas ecocardiográficas aponta que os valores  $\leq -20\%$  (ou mais que 20%, utilizando-se o valor modular) são esperados em indivíduos saudáveis, com relativa especificidade para determinar função sistólica normal, independentemente do tipo de equipamento utilizado<sup>(41)</sup>.

Tabela 2 – Valores da normalidade do SLG conforme metanálise e estudo recentes usando diferentes softwares

vendor	Software	n	Mean	SD	LLN
Varying	Meta-analysis	2597	-19.7%		NA
GE	EchoPAC BT 12	247	-21.5%	2.0%	-18%
	EchoPAC BT 12	207	-21.2%	1.6%	-18%
	EchoPAC BT 12	131	-21.2%	2.4%	-17%
	EchoPAC 110.1.3	333	-21.3%	2.1%	-17%
Philips	QLAB 7.1	330	-18.9%	2.5%	-14%
Toshiba	Ultra Extend	337	-19.9%	2.4%	-15%
Siemens	VVI	116	-19.8	4.6	-11%
	VVI	82	-17.3	2.3	-13%
Esaote	Mylab 50	30	-19.5	3.1	-13%

Fonte: Yingchoncharoen et al. Journal of the American Society of Echocardiography 2013<sup>(20)</sup>.

Legenda; Vendor = marca, Mean = média, LLN = limite inferior da normalidade.

A medida do *strain* radial (SRa) e circunferencial (SC) é obtida por meio dos cortes de eixo curto do ventrículo esquerdo, com valores positivos para o SRa, devido ao espessamento radial da cavidade, e negativos para o SC,

consequência do movimento rotacional do coração, por conta do encurtamento das fibras.

Entre todas as possibilidades de avaliação da mecânica cardíaca, a análise da deformação miocárdica, por meio dos *strains* regional e global longitudinal, é a mais validada. Seu uso visa detectar anormalidades mais sutis da função contrátil – mesmo quando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ainda é normal –, bem como auxiliar no diagnóstico etiológico das hipertrofias ventriculares<sup>(42-45)</sup>. Já os *strains* radial e circunferencial ainda são usados com mais ênfase no campo de pesquisa.

### 1.4.3 Utilidade clínica da avaliação da mecânica do VE

No campo da miocardiopatia chagásica, o uso do *strain* e do *strain rate* demonstrou identificar anormalidades contráteis em pacientes com forma indeterminada mais precocemente que a análise tradicional pelo Eco-2D. Em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, foi capaz de identificar alterações na função ventricular de forma mais precoce, estratificar o risco de arritmias malignas nesses pacientes, além de diferenciar mais eficientemente o aumento patológico da espessura miocárdica e o aumento adaptativo da espessura do ventrículo esquerdo em atletas<sup>(46-48)</sup>.

Em pacientes com amiloidose, a função sistólica longitudinal se altera precocemente e tem um importante papel no diagnóstico diferencial das hipertrofias, por demonstrar o menor acometimento apical na amiloidose ATTR (mutação da transtirretina) e AL (cadeias leves) e também acrescentar dados ao prognóstico<sup>(49)</sup>.

Na miocardiopatia dilatada de etiologia isquêmica, o *strain* global demonstrou ser um preditor melhor de eventos adversos que a análise da fração de ejeção. Além disso, os valores reduzidos de *strain* correlacionam-se com a extensão da região infartada e com a artéria culpada<sup>(50,51)</sup>.

Na insuficiência cardíaca, o *strain* longitudinal está intimamente ligado aos níveis de BNP e tem correlação com a extensão da fibrose miocárdica, sendo também melhor preditor de eventos adversos que a fração de ejeção isoladamente<sup>(52-54)</sup>.

Em relação aos danos miocárdicos associados à terapia do câncer, as melhorias do tratamento antitumoral resultaram em aumento da sobrevida dos pacientes. No entanto, uma parcela deles evoluirá com algum grau de disfunção cardíaca como efeito adverso. A fração de ejeção não é suficientemente sensível para o seguimento desses pacientes, uma vez que os *strains* longitudinal e radial global mostraram-se melhores preditores da presença e extensão da injúria miocárdica<sup>(55,56)</sup>.

#### 1.4.4 Hipertensão e a mecânica do VE

Na HAS, diversos estudos demonstraram que o *strain* é reduzido em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda e que a redução do SLG é um importante marcador de lesão em órgão-alvo. Sua associação com eventos cardiovasculares maiores, independentemente de parâmetros clínicos, da presença de hipertrofia e da queda da fração de ejeção, sugere que essa técnica é capaz de detectar um dano miocárdico precoce e incipiente induzido pela hipertensão antes mesmo da presença de outros marcadores prognósticos mais conhecidos<sup>(57-63)</sup>.

Apesar dos avanços na análise da função ventricular, impulsionados pela medida do *strain* longitudinal e pela já consagrada análise da FE, a interferência da pressão arterial e, com ela, da resistência vascular periférica, acabava por ser um elemento confundidor, pois esses métodos sofrem interferência do aumento da pós-carga. Um estudo experimental de modelo animal realizado por Erwan Donal et al.<sup>(64)</sup> promoveu um aumento da pós-carga por meio da bandagem aórtica em suínos, identificando uma redução significativa e precoce do SLG, com discreto aumento da pressão arterial.

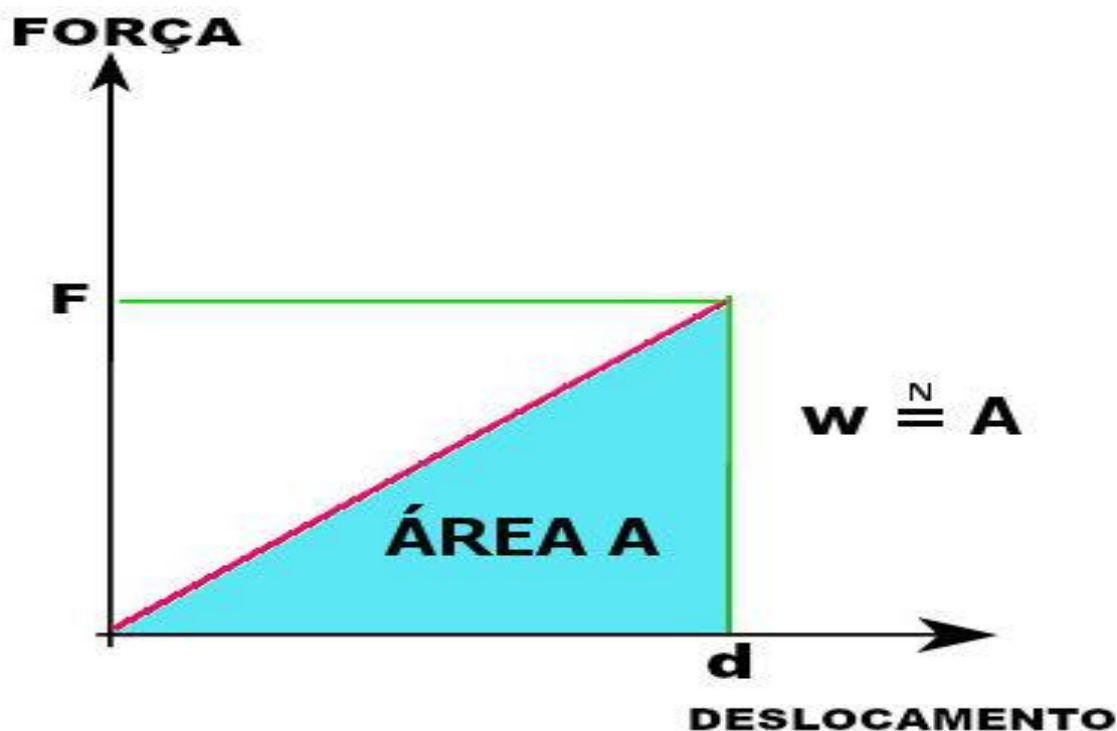
A redução da FE e do *strain*, em última análise, pode, então, representar apenas o efeito do aumento da carga e não ser, necessariamente, decorrente do dano miocárdico, gerando disfunção ventricular incipiente<sup>(41)</sup>.

## 1.5 AVALIAÇÃO DA CARDIOMIOPATIA HIPERTENSIVA POR MEIO DE UMA NOVA METODOLOGIA ECOCARDIOGRÁFICA

Uma nova ferramenta ecocardiográfica, chamada de trabalho miocárdico (*myocardial work-MW*), surgiu recentemente visando incrementar informações acerca da função ventricular ao adicionar o efeito da pós-carga do VE à medida do *strain* longitudinal. Nesse contexto, o *MW* é considerado um avanço na compreensão da mecânica ventricular.

Em física, trabalho significa o produto escalar de dois vetores, força (F) e deslocamento (D). Logo, há trabalho quando uma força exercida a um corpo promove deslocamento. Em situações em que a força não é uma constante, a área sob a curva F x D é igual ao módulo do trabalho (Figura 11).

Figura 11 – Relação força vs. deslocamento



Fonte: HALLIDAY, David. Fundamentos de física. 8. ed. 2009.

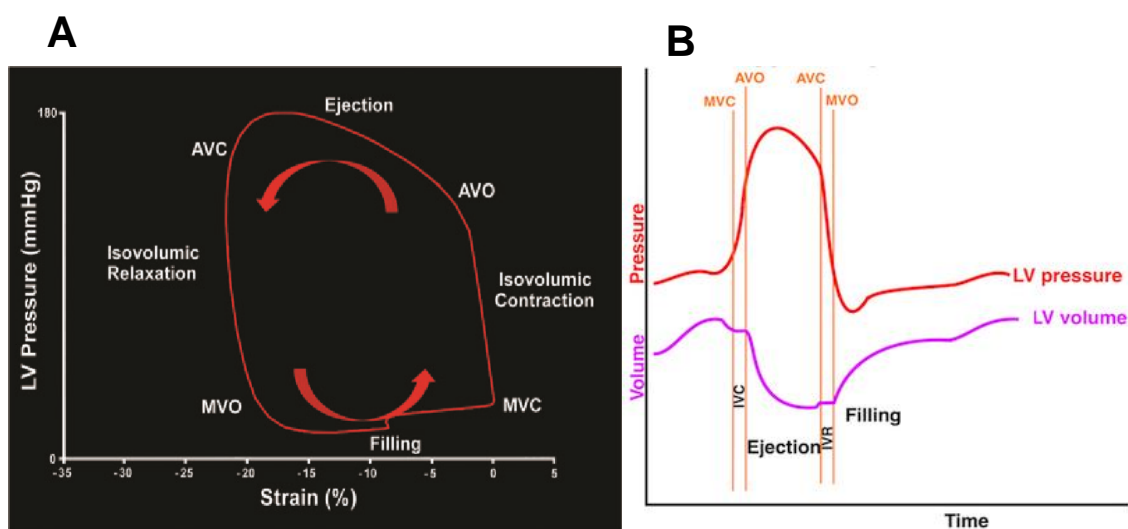
Legenda: Área A representando o módulo do trabalho. F = força, D = deslocamento, A = área, W = trabalho.

Suga et al.<sup>(65)</sup> demonstraram, em 1979, em um estudo experimental em cães, que a área sobre a curva da alça pressão (força) x volume (deslocamento) do VE, adquirida de forma invasiva por meio de um cateter de condutância com micromanômetro intraventricular, refletia o trabalho regional e o consumo de

oxigênio miocárdico por batimento ( $VO_2$ )<sup>(66)</sup>. Esse conceito foi, mais tarde, validado clinicamente em corações humanos<sup>(67)</sup>.

De maneira análoga, a variável deslocamento do VE poderia ser substituída pela deformação das fibras miocárdicas, ou seja, pelo *strain*. A figura 12 demonstra a alça pressão-tensão do VE, iniciando com um rápido aumento na pressão ventricular, com mínima mudança na tensão (contração isovolumétrica). Após a abertura da válvula aórtica, a ejeção aumenta o SLG (valor mais negativo), e a deformação miocárdica atinge seu pico exatamente quando a pressão do VE começa a declinar. Posteriormente, a pressão intraventricular cai rapidamente, com pouca mudança na tensão miocárdica (relaxamento isovolumétrico). Quando a pressão do VE se reduz abaixo da pressão atrial esquerda, inicia-se a diástole, a válvula mitral se abre, e o VE relaxa rapidamente<sup>(20)</sup>.

Figura 12 – Ciclo cardíaco por meio da alça pressão vs. deformação e pressão vs. volume



Fonte: Jonathan Chan, et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018<sup>(68)</sup>.

Legenda: Alça pressão vs. tensão do VE (A) e pressão vs. volume do VE (B). Relação entre o momento dos eventos cardíacos e a mudança na pressão do VE e no SLG. AVO (abertura da válvula aórtica), AVC (fechamento da válvula aórtica), MVO (abertura da válvula mitral), MVC (fechamento da válvula mitral), IVC (contração isovolumétrica), IVR (relaxamento isovolumétrico).

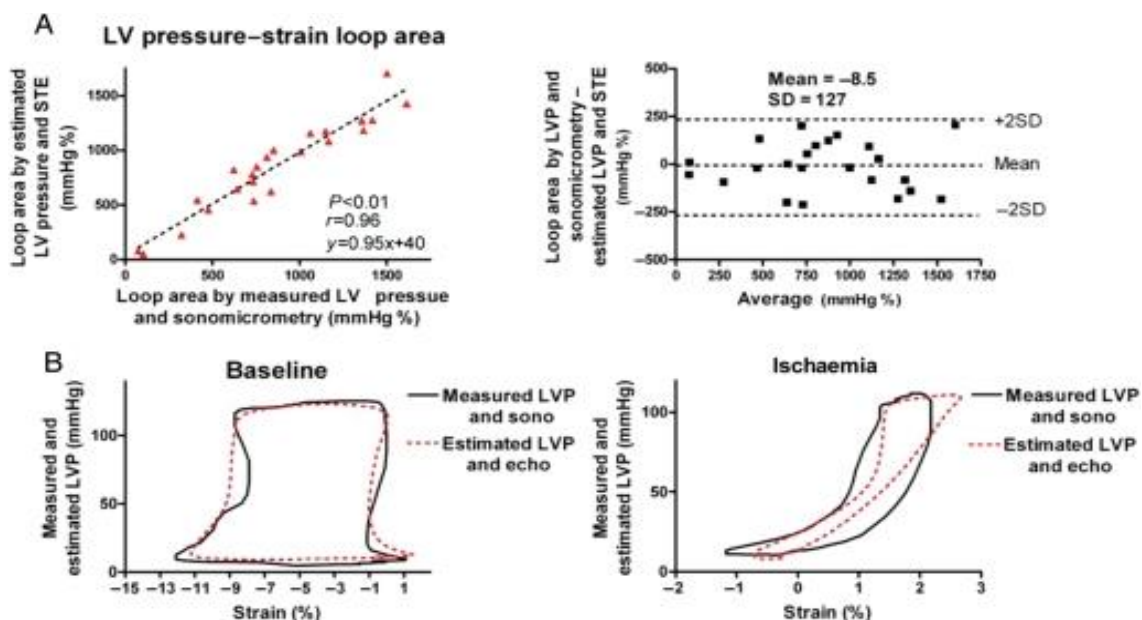
Russell et al.<sup>(3)</sup>, em 2012, validaram o *MW* demonstrando que a área da alça de pressão-deformação do VE, obtida de forma totalmente não invasiva, por meio da aferição da pressão arterial sistólica e da medida do *strain* longitudinal utilizando o *speckle tracking* – interpretadas por um software próprio –, obteve



excelente correlação com as medidas diretas intraventriculares (Figura 13). Além disso, tais curvas refletem o metabolismo miocárdico regional quando comparadas à medida pela tomografia por emissão de pósitrons com flúor 18 e fluodesoxiglicose<sup>(69-72)</sup>.

O *MW* torna possível a investigação do desempenho ventricular esquerdo e da demanda de oxigênio em casos cuja mudança na carga poderia levar a conclusões errôneas pela avaliação habitual da deformação ventricular longitudinal. Um experimento realizado em cães demonstrou que quando a pressão arterial se eleva, há uma redução da deformação miocárdica, o que conduz a uma conclusão errônea de que a contratilidade está reduzida, quando, na verdade, o trabalho miocárdico permanece inalterado, refletindo apenas uma mudança na pós-carga do VE (Figura 14)<sup>(3,73)</sup>. Recentemente, esse conceito foi validado em humanos por OJ Sletten et al.<sup>(74)</sup>, que demonstraram em 20 indivíduos saudáveis uma redução de até 9% do *strain* longitudinal global, com aumentos modestos da PAS, sem diminuir o trabalho miocárdico (TM) global.

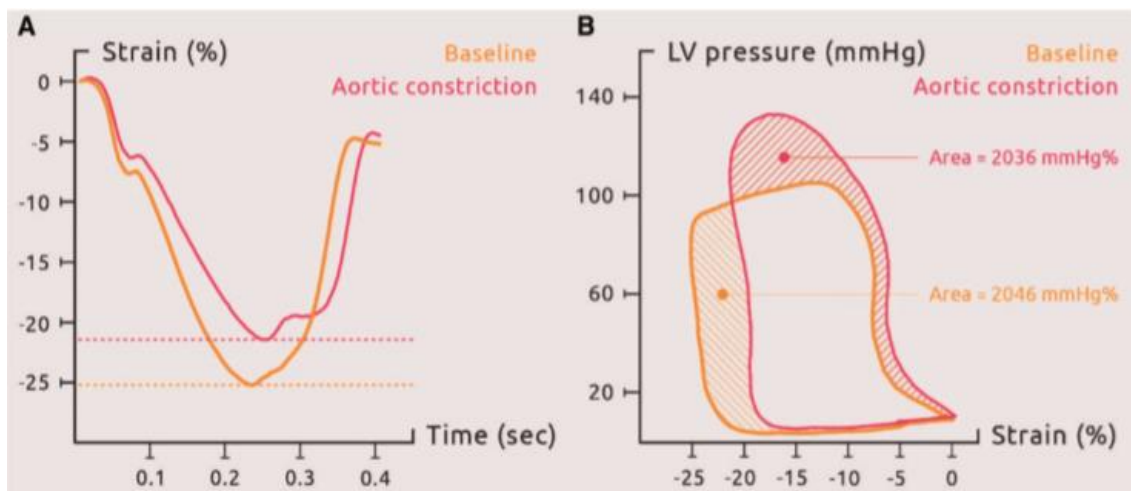
Figura 13 – Correlação entre medidas invasivas e não-invasivas da alça pressão deformação



Fonte: Kristoffer Russell et al, Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2012<sup>(3)</sup>.

(A) Correlação e concordância entre a área das alças de pressão-deformação pela pressão ventricular esquerda estimada e pelo ecocardiograma de rastreamento de *speckles* vs. pressão ventricular esquerda medida de forma invasiva e sonomicrometria. (B) Traços representativos mostrando circuitos pressão-deformação por medida direta da pressão do ventrículo esquerdo e sonomicrometria (linha preta) vs. pressão ventricular esquerda estimada e ecocardiografia (linha pontilhada vermelha). Medições durante a linha de base (painel esquerdo) e isquemia (painel direito). Fonte: Kristoffer Russell et al, Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2012<sup>(3)</sup>

Figura 14 – Relação da deformação e do *Myocardial Work* com o aumento da pós-carga no ventrículo esquerdo



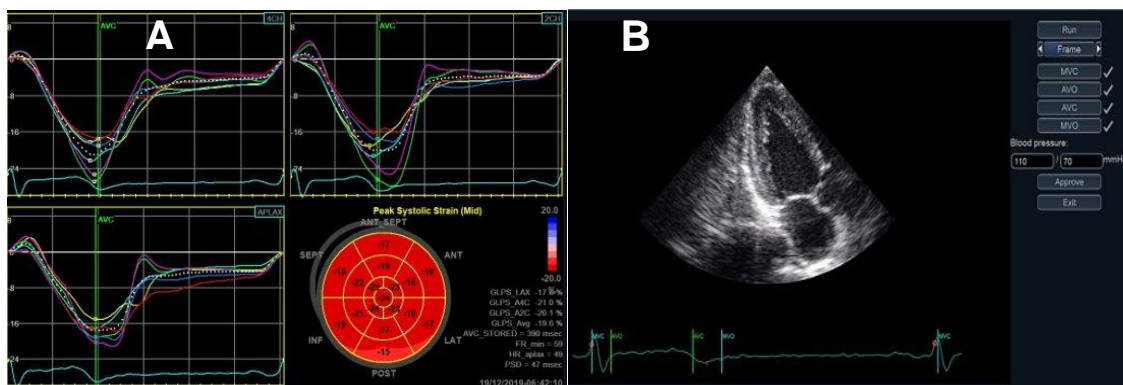
Fonte: Boe et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018<sup>(73)</sup>.

Legenda: Curva do SLG (A) e alças de pressão-deformação do VE (B) de um experimento canino antes (amarelo) e durante constrição aórtica (vermelho). A pressão de pico do VE aumentou cerca de 30 mmHg. Isso foi associado a uma diminuição substancial da deformação longitudinal, enquanto o trabalho não foi alterado como mostrado no painel direito.

### 1.5.1 Aquisição do trabalho miocárdico (MW)

O MW é calculado por meio de um software único até o momento, sendo fornecido por uma combinação da deformação do VE – obtida pela análise do *strain* longitudinal – e curvas de pressão, estimadas não invasivamente por meio da pressão arterial sistêmica. Presume-se que o pico da pressão sistólica do VE seja igual ao pico da pressão arterial, que é registrado com base na pressão sistólica do manguito braquial, medida imediatamente antes do estudo ecocardiográfico (Figura 15). O *software*, então, constrói uma curva de pressão não-invasiva do VE, gerando as variáveis do trabalho miocárdico, que são ajustadas de acordo com os eventos de temporização valvar (Figura 16).

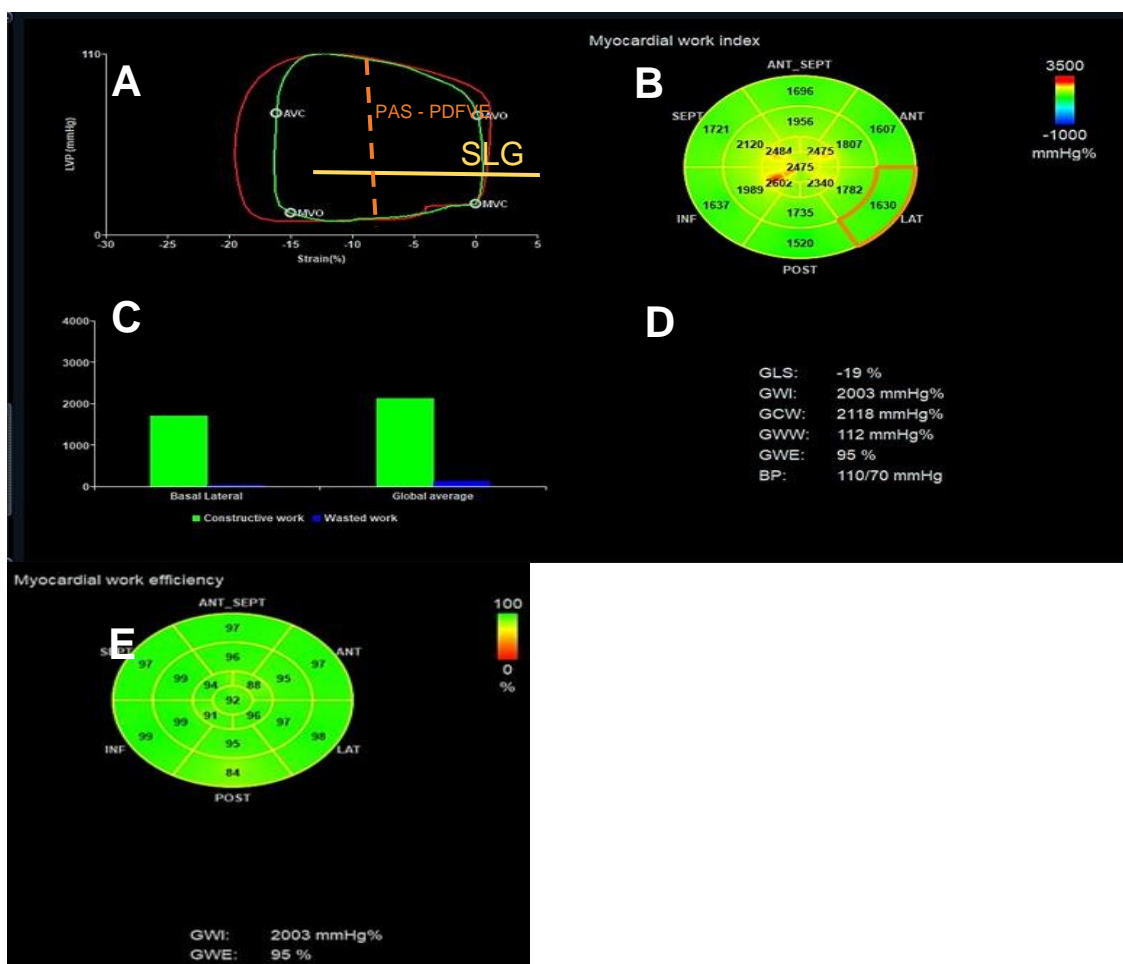
Figura 15 – Aquisição do Myocardial Work



Fonte: Elaboração do autor (2021).

Legenda: Aferição do *Strain* (A) seguida da inserção dos eventos cardíacos (B) MVC (fechamento da valva mitral), AVO (abertura da valva aórtica), AVC (fechamento da valva aórtica) e MVO (abertura da valva mitral) e da pressão arterial sistêmica.

Figura 16 – Exemplo de aquisição do Myocardial Work



Fonte: Fonte: Elaboração do autor (2021).

Legenda: (A) alça pressão-deformação do VE global (vermelho) e do segmento basal da parede anterolateral (verde). SV = Stroke Volume; PDFVE = Pressão diastólica final do VE; (B) Bull's eye com o GWI; (C) Gráfico comparando GCW com GWW; (D) Resultado dos índices do MW. GWI = Índice de trabalho miocárdico global, GCW = Trabalho miocárdico construtivo, GWW = Trabalho miocárdico desperdiçado, GWE = Eficiência do trabalho miocárdico; (E) Bull's eye com o GWE.

Após a medida do *strain* longitudinal do ventrículo esquerdo, a informação da pressão arterial medida no braço e a medida dos eventos cardíacos, por meio dos fluxos valvares mitral e aórtico, os seguintes parâmetros são calculados pelo *software* e fornecidos, com números e gráficos:

1. índice de trabalho miocárdico global (GWI): trabalho total dentro da área da curva pressão-deformação, sendo calculado com base no fechamento da válvula mitral até a abertura da valva mitral. Um *bull's eye* com valores de trabalho miocárdico segmentar e global é fornecido (Figura 15 B). O GWI é o resultado da variação do *strain* longitudinal global x PAS – pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (Figura 15 A);
2. trabalho miocárdico construtivo (GCW): é aquele que contribui para a ejeção do VE durante a sístole, sendo obtido considerando-se o encurtamento dos miócitos durante a sístole, adicionando o alongamento dos miócitos durante o relaxamento isovolumétrico (Figuras 15 C e D);
3. trabalho miocárdico desperdiçado (GWW): é aquele que não contribui para a ejeção do VE, sendo obtido considerando-se o alongamento dos miócitos (em vez de encurtamento) durante a sístole, somado ao encurtamento durante a fase de relaxamento isovolumétrico (encurtamento pós-sistólico) (Figuras 15 C e D);
4. eficiência do trabalho miocárdico (GWE): é obtido por meio da fórmula  $\text{TM construtivo} / \text{TM total} (\text{TM construtivo} + \text{TM desperdiçado})$ . Seu valor é dado em porcentagem de 0% a 100% de eficiência (Figuras 15 D e E).

#### 1.5.1.1 Valores de normalidade

Devido à validação recente do *MW* e de suas variáveis derivadas para uso clínico, não há ensaios multicêntricos com valores de normalidade definitivos. Assumindo como valores normais uma pressão arterial sistólica de 120mmHg e um *strain* longitudinal global de -20%, o trabalho miocárdico será de aproximadamente 2400mmHg%. Caso todos os segmentos miocárdicos contribuam para a contração durante a sístole, a eficiência miocárdica será de 100%.

Roberta Manganaro et al.<sup>(75)</sup> analisaram retrospectivamente os dados do estudo Norre, visando começar a estabelecer limites de referência normais para

o *MW*. Esse estudo foi um grande ensaio multicêntrico e prospectivo europeu, formado por 22 laboratórios de ecocardiografia, os quais pesquisaram valores de referência para todos os dados ecocardiográficos bidimensionais e tridimensionais. A população do estudo foi constituída de 226 voluntários saudáveis, sendo a mediana das variáveis do trabalho miocárdico, respectivamente, 1896mmHg%  $\pm$  308mmHg% para o GWI, 2232mmHg%  $\pm$  331mmHg% para o GCW, 78,5mmHg% (53 – 122mmHg%) para o GWW e 96% (94 – 97%) para a GWE (Tabela 3). Não houve interação significativa dos índices de trabalho miocárdico com idade e sexo. No entanto, houve forte correlação no aumento do GWI e GWW com o aumento da pressão arterial sistólica.

Tabela 3 – Valores da normalidade do Trabalho miocárdico

	Total, média $\pm$ DP ou mediana	Total, 95% IC ou LN $\pm$ DP <sup>a</sup>	Homens, média + DP ou mediana	Homens, IC ou LN $\pm$ DP <sup>b</sup>	Mulheres, média + DP ou mediana	Mulheres, IC ou LN $\pm$ DP <sup>c</sup>	<i>p</i>
<b>GW</b> mmHg %	1896 $\pm$ 308	1292 – 2505	1849 $\pm$ 295	1270- 2428	1924 $\pm$ 313	1310 - 2538	0,07
<b>GCW</b> mmHg %	2232 $\pm$ 331	1582-2881	2228 $\pm$ 295	1650-2807	2234 $\pm$ 352	1543 - 2924	0,9
<b>GWW</b> mmHg %	78,5 (53–122,2)	226 $\pm$ 28 <sup>a</sup>	94 (61,5-130,5)	238 $\pm$ 33 <sup>b</sup>	74 (49,5-111)	239 $\pm$ 39 <sup>c</sup>	0,013
<b>GWE</b> %	96 (94–97)	91 $\pm$ 0,8 <sup>a</sup>	95 (94-97)	90 $\pm$ 1,6 <sup>b</sup>	96 (94-97)	91 $\pm$ 1 <sup>c</sup>	0,026

Fonte: Adaptada de Roberta Manganaro et all, European Heart Journal Cardiovascular Imaging 2019<sup>(75)</sup>.

Legenda: CI = intervalo de confiança, SD = desvio padrão, LN = limite da normalidade, P = valor de p.

#### 1.5.1.2 *Uso clínico potencial das variáveis do trabalho miocárdico*

Estudos anteriores demonstraram a utilidade do *MW* em fornecer informações adicionais em situações que há dissincronia intraventricular, sendo capaz de prever os pacientes que não responderiam adequadamente à terapia de ressincronização cardíaca (TRC), com alto valor preditivo positivo (VPP = 88%), por meio de um GCW < 1057 mmHg%. Além disso, identificados estudos ainda identificaram que um GCW  $\leq$  888 mmHg% antes da TRC foi um preditor de morte cardíaca, independentemente da resposta ou não à terapia<sup>(76-79)</sup>.

John Aalen et al.<sup>(80)</sup> identificaram recentemente uma hipersensibilidade à pós-carga aumentada em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo (BRE), assintomáticos e com FE preservada, denotando em um estudo clínico e experimental que uma elevação moderada da PA gerou um efeito cardiodepressor no VE dissincrônico, mais significativo que nos pacientes sem BRE, à custa da redução do GWE predominantemente septal.

Boe et al.<sup>(81)</sup> demonstraram resultados interessantes no campo da doença arterial coronariana. Um GWI abaixo de 1700mmHg% em quatro ou mais segmentos do VE foi capaz de prever, com boa acurácia, oclusão coronariana em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST. Tais dados têm o potencial de se tornar mais um parâmetro que permitiria identificar quais doentes se beneficiariam de uma abordagem invasiva mais precoce.

Natalie Edwards et al.<sup>(82)</sup> demonstraram, em um grupo de 115 pacientes com fração de ejeção do VE preservada e sem déficit segmentar, encaminhados a um laboratório de hemodinâmica, que um GWI abaixo de 1810mmHg% era um preditor (sensibilidade: 92%; especificidade: 51%) de DAC significativa, sendo superior à análise do SLG isoladamente. Ainda no campo da doença arterial coronariana, o GCW foi um preditor independente e mais potente que o SLG para determinar a recuperação segmentar e global do VE em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supra do segmento ST (IAMCSST), tratados com angioplastia primária. Além disso, foi significativamente mais reduzido em pacientes que desenvolveram complicações hospitalares<sup>(83)</sup>.

Evidências da última década demonstraram consistentemente que o SLG tem papel prognóstico superior à análise da FE ao prever mortalidade geral e hospitalização em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>(51,84,85)</sup>. Chun Li Wang et al.<sup>(86)</sup> avaliaram, retrospectivamente, 508 pacientes com história de hospitalização por IC e FE  $\leq$  40%, identificando, durante um ano, que o GWI  $\leq$  750 mmHg% foi associado a um risco significativamente maior de morte por todas as causas, sendo esse dado capaz de fornecer informações incrementais à FE e ao SLG.

Elena Galli et al.<sup>(87)</sup> avaliaram os índices do *MW* em 80 pacientes com miocardiopatia hipertrófica não-obstrutiva (MHNO), encontrando um trabalho miocárdico construtivo significativamente mais reduzido em comparação ao

grupo-controle. Concomitantemente a esses dados, um GWI abaixo de 1623mmHg% foi capaz de prever fibrose miocárdica, avaliada por ressonância nuclear magnética, com 82% de sensibilidade e 67% de especificidade. Recentemente, Yasmine L. et al.<sup>(88)</sup> identificaram em 110 pacientes, com diferentes fenótipos de MHNO, que um GCW > 1730mmHg% foi associado a menores índices de um desfecho composto por todas as causas de morte, hospitalização por IC, morte súbita abortada e terapia apropriada de CDI no seguimento de cinco anos. Tais dados podem auxiliar a identificar pacientes de menor risco de desfechos negativos dentro dessa população.

### 1.5.1.3 Trabalho miocárdico nos pacientes hipertensos

Na população de hipertensos, Chan J. et al.<sup>(68)</sup> demonstraram de forma pioneira, em 13 indivíduos hipertensos com PAS > 160mmHg no momento do exame, um aumento significativo do trabalho miocárdico (GWI: 3057± 403 mmHg% e GCW 3057 ± 403 mmHg%), refletindo um consumo maior de energia do ventrículo esquerdo para manter a fração de ejeção e o SLG preservados frente à redução do volume sistólico propiciada pelo aumento da pós-carga.

Recentemente, Marijana Tadic et al.<sup>(89)</sup> analisaram as variáveis do MW em 165 indivíduos (55 controles, 60 hipertensos sem DM e 50 hipertensos com DM). O GWI e o GCW foram significativamente maiores nos pacientes hipertensos com e sem DM, sendo a PAS e a HbA1c significativamente associadas a esses dois índices do trabalho miocárdico, apesar de apenas o GCW ser significativamente maior nos pacientes com hipertensão e DM quando comparado aos outros dois grupos.

No contexto do ecocardiograma de estresse físico com cicloergômetro, Mohamad Mansour et al.<sup>(90)</sup> demonstraram a influência da elevação da PA no pico do esforço em pacientes sem doença valvar ou coronariana. Os pacientes foram divididos em dois grupos: os que atingiram PAS ≥ 180mmHg no pico do esforço e os que mantiveram PAS < 180mmHg. As variáveis do MW não diferiram em ambos os grupos quando estavam em repouso. No entanto, no pico do esforço o GWI, o GCW e o GWW foram significativamente maiores no grupo hipertensivo. O SLG e o GWE não variaram significativamente entre os grupos.

O comportamento do *MW* em pacientes hipertensos com e sem hipertrofia do septo basal (HSB) também foi avaliado recentemente por Felipe Loncaric et al.<sup>(91)</sup>. Num total de 139 pacientes hipertensos sem HSB, 39 pacientes hipertensos com HSB e 20 controles, foi observado um gradiente de aumento do GWI da base para o ápice nos pacientes hipertensos *versus* normotensos, sendo mais acentuado naqueles com HSB. Tais achados demonstram que o aumento da pós carga em indivíduos hipertensos não se distribui de forma homogênea dentro do VE.

Apesar do racional de que o aumento do trabalho miocárdico cronicamente leva ao aumento da rigidez ventricular e ao remodelamento ventricular, podendo evoluir para uma disfunção ventricular, as variáveis do *MW*, devido à sua recente liberação para uso clínico, ainda possuem menor validação e correlação prognóstica que a análise isolada do *strain* longitudinal global. Assim, apresentam grande potencial teórico para pesquisa, principalmente na avaliação seriada de populações de pacientes com aumento da pós-carga e em risco de desenvolver disfunção ventricular, como os pacientes hipertensos. As principais diferenças entre o *strain* do VE e o *MW* estão listadas na tabela 4.

Tabela 4 – Principais diferenças entre *Strain* e o *MW*

	<b><i>STRAIN</i></b>	<b><i>Trabalho Miocárdico</i></b>
<b>Utiliza AFI®</b>	Sim	Sim
<b>Medida realizada</b>	Até fechamento da V. Ao.	TCIV + TEJ + TRIV
<b>Integra com PA</b>	Não	Sim
<b>Valor</b>	%	mmHg%
<b>Incorpora pós carga</b>	Não	Sim
<b>Medida de eficiência</b>	Não	Sim

Fonte: Elaboração do autor (2021).

Legenda: TCIV (tempo de contração isovolumétrica); TEJ (tempo de ejeção); TRIV (tempo de relaxamento isovolumétrico; V. Ao. (valva aórtica).



## 1.6 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE DO ESTUDO

A hipótese deste estudo é que o *MW*, por meio de seus diversos índices (GWI, GCW, GWW e o GWE), poderia apresentar diferenças entre os indivíduos hipertensos resistentes, controlados e normotensos. Devido à recente introdução e validação desta tecnologia, há poucos estudos em pacientes hipertensos, não havendo, até o momento, trabalhos na população de hipertensos resistentes.

Vislumbramos que essa ferramenta teria potencial para prever pacientes que possam evoluir para hipertrofia ventricular esquerda, disfunção miocárdica e piores desfechos cardiovasculares, auxiliando na avaliação da resposta à terapia medicamentosa.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

Avaliar as variáveis do *MW* (GWI, GCW, GWW e o GWE) em um grupo de pacientes hipertensos resistentes, comparando-as às de grupos de pacientes hipertensos controlados e pacientes normotensos.

### 3 METODOLOGIA

Esta pesquisa é parte de um estudo de *coorte* já em curso nesta instituição, denominado: “Aplicação das técnicas avançadas em ecocardiografia na avaliação do átrio esquerdo em pacientes com hipertensão arterial resistente”, que foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa (CEP), sob o número de protocolo 7450. Nosso estudo, com a mesma população em investigação no estudo anterior, também foi aprovado pelo CEP, com o número de protocolo 5022.

Participam deste estudo pacientes hipertensos resistentes e controlados que são acompanhados regularmente na Seção Médica de Hipertensão do serviço de ambulatórios do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Indivíduos considerados normotensos, que passaram por avaliação inicial no mesmo serviço, também foram recrutados.

#### 3.1 SELEÇÃO

Foram recrutados para participar deste estudo indivíduos que estavam em avaliação ou acompanhamento na Seção Médica de Hipertensão Arterial e que realizaram MAPA de 24 horas solicitada pelo médico assistente do ambulatório em consulta de rotina, independentemente de protocolo de pesquisa. Os indivíduos foram alocados em três grupos, de acordo com os dados da MAPA e os dados clínicos, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovado pelo CEP (vide Anexos 3,4,5 e 6):

- a) Grupo 1, hipertensos resistentes (HR)
  - Hipertensos, com quatro ou mais medicamentos, independentemente do controle da pressão. Foram excluídos aqueles em uso de quatro medicamentos e com evidência de hipotensão pela MAPA;
- b) Grupo 2, hipertensos controlados (HC):
  - Hipertensos que utilizam um ou dois medicamentos anti-hipertensivos e mantêm níveis tensionais no alvo terapêutico;
- c) Grupo 3, normotensos:
  - Normotensos, sem uso de medicamentos.

Os pacientes foram convidados a participar do projeto de pesquisa pessoalmente ou por contato telefônico. Aqueles que aceitaram participar do estudo, após assinarem o TCLE, passaram por uma nova consulta médica, na qual foram verificados os dados obtidos previamente na MAPA e foi analisada a presença ou não dos respectivos critérios de inclusão e exclusão. A consulta clínica incluiu anamnese, exame físico, análise de aderência conforme escore de Morisky (vide anexo 1) e eletrocardiograma, com o intuito de confirmar o ritmo sinusal<sup>(92)</sup>.

### 3.2 SELEÇÃO DOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Portadores de hipertensão arterial que fazem acompanhamento de saúde no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia há pelo menos um ano;
- Pacientes em avaliação no ambulatório de hipertensão arterial considerados normotensos após a realização da MAPA;
- Pacientes com idade > 18 anos;
- Indivíduos que aceitem participar do protocolo, assinando o TCLE.

### 3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com “janela acústica” inadequada, que limite a aquisição e a análise dos dados ecocardiográficos;
- Pacientes com ritmo cardíaco diferente de ritmo sinusal;
- Portadores de pseudo-hipertensão;
- Portadores de pseudoresistência;
- Pacientes que não fizeram o uso correto da medicação, conforme registro no diário da MAPA;
- Portadores de valvopatias classificadas como grau maior que discreto;
- Portadores de miocardiopatias (dilatada, hipertrófica ou restritiva);
- Portadores de fração de ejeção abaixo de 55%;
- Pacientes com alteração segmentar da contratilidade ao estudo ecocardiográfico;
- Pacientes em uso de quimioterápicos;

- Portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (marca-passo, cardioversor desfibrilador implantável, resincronizador);
- Portadores de estenose de artéria renal;
- Portadores de hiperaldosteronismo;
- Portadores de hipotireoidismo descompensado;
- Portadores de feocromocitoma;
- Portadores de coarctação da aorta;
- Pacientes com índice de massa corpórea acima de 35Kg/m<sup>2</sup>;
- Pacientes com clearance de creatinina menor ou igual a 60mL/min calculado pela fórmula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Aqueles que não possuíam uma dosagem de creatinina sérica recente (pelo menos três meses), foram encaminhados ao laboratório de análises clínicas do IDPC para dosagem de creatinina;
- Pacientes em uso de anticoagulantes (antagonistas da vitamina K, inibidores diretos do fator Xa ou da trombina);
- Pacientes com bloqueio de ramo esquerdo.

Após a inclusão, os indivíduos foram submetidos à avaliação da morfologia cardíaca por meio da ecocardiografia. Todos os ecocardiogramas foram realizados na seção de Ecocardiografia do Instituto Dante de Pazzanese, preferencialmente no mesmo dia da consulta, evitando necessidade de retorno posterior do paciente.

### 3.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS PARTICIPANTES

A avaliação clínica dos pacientes foi obtida por meio de uma consulta clínica direcionada, com formulário específico para a coleta de dados (vide Anexo 1).

Na anamnese, os indivíduos foram questionados quanto à presença ou não de sintomas clínicos, tais como a dispneia e o seu grau conforme a classificação da *New York Heart Association* (NYHA); a angina do peito e sua intensidade de acordo com a classificação canadense de angina (*Canadian Cardiovascular Society -CCS*); além de palpitações ou histórico de síncope.

No exame físico, foram obtidos parâmetros de ritmo e frequência cardíaca, assim como foi realizada a ausculta cardíaca e respiratória. A aferição da pressão arterial foi realizada por meio de aparelho automatizado, calibrado e validado pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO), da marca Omron® (modelo HEM-7130), durante três vezes, com intervalo mínimo de um minuto entre as aferições, seguindo as etapas recomendadas pela última diretriz brasileira de hipertensão arterial<sup>(1)</sup>.

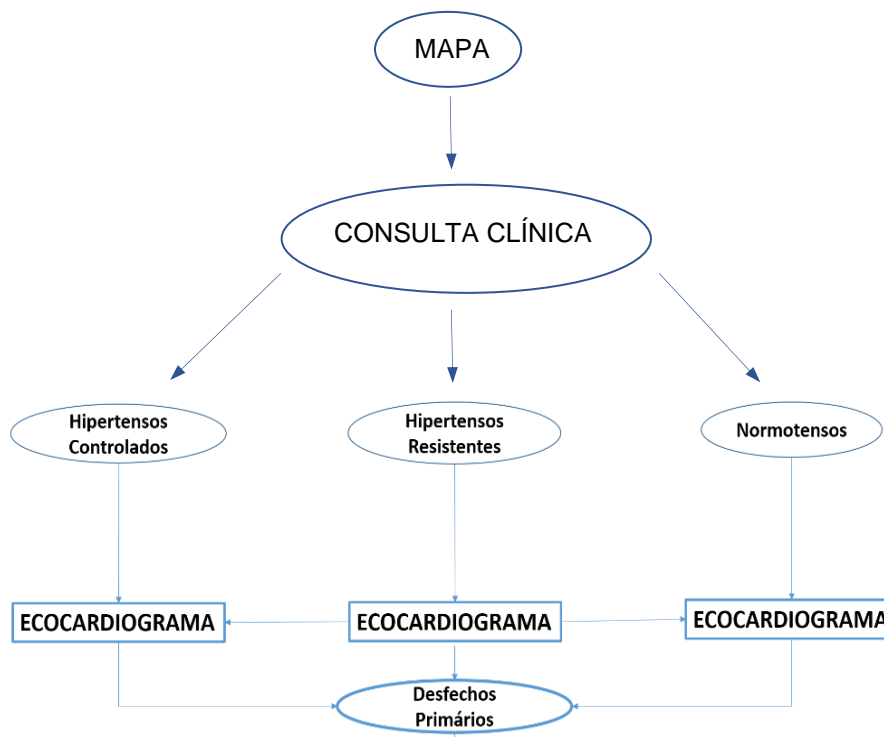
Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação quanto à probabilidade de síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAHOS) que, sabidamente, é uma das causas de hipertensão secundária e tem influência no controle dos níveis pressóricos. Isso foi realizado por meio do escore NoSAS, que permite prever com significativa acurácia a probabilidade de SAHOS em cada um dos grupos, de forma a possibilitar um pareamento dos indivíduos e a homogeneização dos grupos. O escore pode variar de 0 a 17 e as variáveis e suas respectivas pontuações são: circunferência do pescoço maior que 40cm (quatro pontos); IMC entre 25 e 30kg/m<sup>2</sup> (três pontos); IMC maior ou igual a 30kg/m<sup>2</sup> (cinco pontos); presença de ronco (dois pontos); idade maior que 55 anos (quatro pontos); sexo masculino (dois pontos) – vide Anexo 2. Aqueles com valores acima ou iguais a oito possuem alta probabilidade de SAHOS, e aqueles com valores menores que oito, baixa probabilidade.

Nos pacientes dos grupos HR e HC, foram registradas as classes dos medicamentos anti-hipertensivos que faziam uso e, adicionalmente, eles passaram por uma avaliação de aderência por meio do escore de Morisky, conforme consta no formulário de coleta de dados (Anexo 1). Com base nessa análise, os indivíduos foram categorizados em grupos de baixa, intermediária ou alta aderência, e os dados foram utilizados para fins comparativos entre os dois grupos em relação a essa variável.

A creatinina basal do paciente e o cálculo do *clearance* de creatinina foram registrados. Aqueles que apresentaram uma dosagem de mais de três meses da inclusão foram submetidos a uma nova dosagem, para checagem e reavaliação dos critérios de exclusão.

### 3.5 DESENHO DO ESTUDO

Figura 17 – Fluxograma do delineamento do estudo



Fonte: Elaboração do autor (2021).

O desfecho primário foi composto por dados ecocardiográficos utilizando metodologias avançadas, visando diferenciar os três grupos de paciente.

### 3.6 AQUISIÇÃO DE IMAGENS E PARÂMETROS OBTIDOS PELA ECOCARDIOGRAFIA

Foram utilizados aparelhos de ecocardiografia da linha *Vivid E95 (GE Healthcare)*, com transdutores matriciais do tipo M3S, M4S e 3V para a aquisição das imagens. A ecocardiografia foi realizada em repouso, sob monitorização eletrocardiográfica, seguindo as orientações da sociedade americana de ecocardiografia, e se compôs de um exame completo, com imagens obtidas pelas modalidades de modo-M, bidimensional, tridimensional, mapeamento colorido de fluxos, Doppler pulsátil, Doppler contínuo e Doppler tecidual. A pressão arterial foi verificada e anotada ao final do exame<sup>(20,93)</sup>.

As janelas apicais de quatro, duas e três câmaras foram otimizadas para o VE, de modo a priorizar o delineamento das bordas endocárdicas para a análise do *strain* longitudinal global dessa cavidade. A aquisição das imagens bidimensionais foi realizada com *frame rate* entre 40-80 quadros por segundo (QPS), para a avaliação da deformidade e dos demais marcadores de função das câmaras cardíacas<sup>(20)</sup>.

Um volume total do coração foi obtido utilizando-se o transdutor tridimensional 3V, por meio do acoplamento de seis batimentos consecutivos sincronizados com o traçado eletrocardiográfico, sendo pedido ao paciente para interromper a respiração durante a aquisição e mantendo-se a taxa de quadros maior que 20 QPS.

A análise da função diastólica foi realizada por meio da análise integrada de vários parâmetros, seguindo as determinações da sociedade americana de ecocardiografia<sup>94</sup>.

O estresse sistólico do ventrículo esquerdo foi calculado conforme a fórmula descrita anteriormente, utilizando-se a medida da pressão arterial sistólica, diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo e a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo.

Todos os exames foram gravados em CD em formato *raw data*, e a análise das imagens bidimensionais por técnicas avançadas foi realizada numa estação de trabalho apropriada (*software ECHO PAC – PC S201; GE Healthcare*).

### 3.7 AVALIAÇÃO DO *STRAIN* LONGITUDINAL

Utilizando-se os cortes ecocardiográficos apicais de quatro câmaras, três câmaras e duas câmaras foram obtidos os valores máximos do *strain* sistólico (componente SL) em cada um dos 17 segmentos do VE, por meio do programa AFI- *GE Healthcare (automatic function imaging)*. Resumidamente, foram marcados os eventos do ciclo cardíaco, utilizando os traçados de Doppler de fluxos mitral e aórtico. Posteriormente, em cada uma das imagens apicais, foram posicionados pontos nos segmentos basais do ventrículo esquerdo, logo abaixo do anel da valva mitral, e no ápice. Após a marcação, o *software* fazia a leitura automática das bordas endocárdica e epicárdica; ajustes manuais foram realizados, caso algum segmento não tivesse acompanhamento adequado



durante a sístole. Após a aprovação das imagens nos três cortes ecocardiográficos apicais, o *software* calculava automaticamente o valor global (média aritmética, chamada de *strain* longitudinal global – SLG) da deformação miocárdica longitudinal.

### 3.8 ANÁLISE DO TRABALHO MIOCÁRDICO

Após a aquisição do SLG, foi realizado o cálculo dos índices do trabalho miocárdico por meio de um *software* específico, já incorporado ao sistema Echo PAC. A marcação dos eventos valvares mitrais e aórticos (abertura e fechamento) foi realizada por meio do estudo Doppler pulsátil. O valor da pressão arterial sistólica, aferida por meio de um manguito braquial no momento do exame, foi adicionado aos dados solicitados pelo *software*, fornecendo a alça pressão-deformação, conforme proposto por Russel et al.<sup>(3)</sup>.

### 3.9 ANÁLISE DA MASSA VENTRICULAR ESQUERDA TRIDIMENSIONAL

Após a aquisição do bloco tridimensional foi realizado, por meio do sistema Echo PAC utilizando-se o *software* LVQ, o delineamento semiautomático das bordas endocárdica e epicárdica no final da diástole, nas projeções geradas automaticamente (apical de quatro câmaras, duas câmaras, três câmaras e eixo curto). Ajustes foram realizados manualmente, caso houvessem sido detectados erros no delineamento das bordas. Dessa forma, o *software* calculava o volume de músculo cardíaco e a massa miocárdica, pela multiplicação desse volume pela densidade miocárdica conhecida.

### 3.10 ANÁLISE DE REPRODUTIBILIDADE

Os valores referentes à reprodutibilidade interobservador do *strain* longitudinal foram avaliados em todos os pacientes, que tiveram seus exames revistos por um segundo examinador experiente.

### 3.11 MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL DE 24 HORAS (MAPA)

Foram usados esfigmomanômetros automáticos (SpaceLabs 90202) para a 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 essa finalidade (90207/90217 *ABP Report Management System – version 3.0.5*).

### 3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram descritas as medidas qualitativas segundo os grupos com o uso de frequências absolutas e relativas. A associação entre os grupos de acordo com as variáveis qualitativas foi verificada com o uso de modelos lineares generalizados (MLG), observando a distribuição binomial ou distribuição Poisson, seguida de comparações múltiplas de Bonferroni, para identificar entre quais grupos ocorreram as diferenças<sup>(95)</sup>. Apenas quando não houve casos suficientes para se estimar os modelos é que foi utilizado um teste de razão de verossimilhanças, para avaliar a associação.

As características quantitativas foram descritas segundo grupos com o uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, valor mínimo e valor máximo), e os grupos foram comparados com o uso de análise de variâncias (Anova) ou os testes *t-Student* ou *Mann-Whitney*, quando apenas os grupos de hipertensos foram considerados<sup>96</sup>.

As análises utilizando a técnica de Anova foram seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni, para identificar entre quais grupos ocorreram as diferenças. Uma análise específica dos parâmetros principais foi realizada para um 4º grupo, com base também no uso de Anova seguida de comparações múltiplas de Bonferroni, sendo subdividido o grupo de hipertensos resistentes conforme STVE.

O método de correlação linear de Pearson foi utilizado para avaliar a associação entre as variáveis do *MW* e o *SLG* com as medidas de estresse

sistólico do ventrículo esquerdo e de massa ventricular, medida pelo ecocardiograma tridimensional.

Foram calculadas as médias dos valores nas regiões *MW* e descritos os resultados segundo os grupos e regiões, sendo comparados os valores entre grupos e regiões com o uso de Anova com dois fatores e medidas repetidas na região, seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni quando identificadas as diferenças<sup>(97)</sup>.

As análises foram realizadas com o uso do software IBM-SPSS for Windows versão 20.0 e tabuladas com o uso do software Microsoft-Excel 2003; os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

### **3.12.1 Cálculo de amostra**

Com base no índice de trabalho miocárdico, sabendo que pacientes não hipertensos possuem valor médio de 1900mmHg%, com desvio padrão de  $\pm 308$ mmHg%, e esperando uma diferença estimada em 400mmHg% para o grupo de hipertensos, com um poder de 80% e confiança de 95% (alpha de 5%), a amostra total de pessoas para a realização do estudo foi calculada em 45 indivíduos, sendo 15 em cada grupo<sup>(75)</sup>.

#### 4 CRONOLOGIA DO ESTUDO

A cronologia do estudo está representada na tabela abaixo:

Tabela 5 – Cronograma da pesquisa

Ano	2019											2020								2021							
Mês	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8
Revisão bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-
Confecção do projeto	-	-	-	-	-	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Submissão ao CEP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Qualificação do projeto	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-
Coleta de dados	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tabulação de dados	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Análise de dados	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	x	x	X	-	-	-	-
Formulação e submissão do artigo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	-	-
Apresentação	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X

Fonte: Elaboração do autor (2021).

## 5 RESULTADOS

No período de junho de 2017 a outubro de 2020, 143 pacientes que utilizavam quatro ou mais medicamentos e realizaram a MAPA foram recrutados. Destes, 27 foram excluídos por *clearance* de creatinina menor que 60mg/mL/1,73m<sup>2</sup>; 25 deles por IMC maior que 35kg/m<sup>2</sup>; 19 por FEVE menor que 50%; 15 por causas diversas (dados cadastrais incorretos, falecimento, uso de quimioterapia); 7 por apresentarem ritmo de fibrilação atrial; outros sete, por miocardiopatia hipertrófica; cinco, por hipertensão arterial secundária (estenose de artéria renal e hiperaldosteronismo); três, por valvopatias com grau maior que discreto – totalizando 108 pacientes excluídos. Os 35 pacientes restantes, que preencheram os critérios de inclusão, sendo elegíveis para o estudo, foram categorizados no grupo HR.

Nos demais dois grupos, 20 pacientes controlados e 16 pacientes normotensos foram alocados no estudo, e nenhum deles apresentou critério de exclusão.

### 5.1 DADOS CLÍNICOS

Os pacientes foram avaliados conforme suas características demográficas, dados clínicos e parâmetros ecocardiográficos.

Tabela 6 – Descrição das características demográficas

Variável	Categoria do Indivíduo			p	p HRxHC	p HRxN	p HCxN
	Hipertenso resistente (N = 35)	Hipertenso controlado (N = 20)	Normotenso (N = 16)				
<b>Seguimento no IDPC (anos)</b>				0,079*			
média ± DP	12,1 ± 7,1	8,7 ± 6,4					
mediana (mín.; máx.)	11 (2; 36)	7,5 (0; 21)					
<b>Idade</b>				<b>0,006</b>	>0,999	<b>0,007</b>	<b>0,018</b>
média ± DP	61 ± 9,9	61,1 ± 11,6	50,1 ± 14,5				
mediana (mín.; máx.)	62 (37; 81)	63 (43; 82)	53,5 (18;73)				
<b>Sexo, n (%)</b>				0,944#	>0,999	>0,999	>0,999
Feminino	25 (71,4)	15 (75)	12 (75)				
Masculino	10 (28,6)	5 (25)	4 (25)				
<b>IMC</b>				<b>0,008</b>	0,136	<b>0,009</b>	0,893
média ± DP	29,1 ± 3,6	27,1 ± 3,3	25,8 ± 3,9				
mediana (mín.; máx.)	28,9(22,3;35)	26,6 (21,9; 33,3)	25,1(19,4; 34,5)				

Fonte: Elaboração do autor (2021).

Legenda: ANOVA; \* Teste t-Student; # Teste da razão de verossimilhanças; Comparações 2x2 com ajuste de Bonferroni. HAR (hipertensão arterial resistente); HC (hipertensão controlada); N (normotenso).

A Tabela 6 mostra que houve diferença média entre os grupos na idade e IMC ( $p = 0,006$  e  $p = 0,008$ , respectivamente), sendo a idade menor no grupo normotenso em comparação aos demais ( $p < 0,05$ ); e o IMC, menor no normotenso em comparação ao HR ( $p = 0,009$ ). O tempo de acompanhamento no ambulatório especializado de hipertensão do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia não diferiu entre os pacientes com HR e HC.

Tabela 7 – Descrição das características clínicas e laboratoriais

(Continua)

Variável	Categoria do Indivíduo			p	p HRxHC	p HRxN	p HCxN
	Hipertenso resistente (N = 35)	Hipertenso controlado (N = 20)	Normotenso (N = 16)				
<b>DM (%)</b>				<b>0,001 #</b>	0,436	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,021</b>
Não	14 (40)	12 (60)	15 (93,8)				
Sim	21 (60)	8 (40)	1 (6,3)				
<b>Tabagismo, n (%)</b>				0,695 *	>0,999	>0,999	>0,999
Não	20 (57,1)	13 (65)	11 (68,8)				
Sim	1 (2,9)	2 (10)	1 (6,3)				
Ex-tabagista	14 (40)	5 (25)	4 (25)				
<b>Dislipidemia, n (%)</b>				<b>&lt;0,001 #</b>	0,008	<0,001	0,418
Não	3 (8,6)	9 (45)	11 (68,8)				
Sim	32 (91,4)	11 (55)	5 (31,3)				
<b>DAC, n (%)</b>				<b>0,045 £</b>	&	&	&
Não	28 (80)	16 (80)	16 (100)				
Sim	7 (20)	4 (20)	0 (0)				
<b>AVC, n (%)</b>				0,106 £	&	&	&
Não	30 (85,7)	19 (95)	16 (100)				
Sim	5 (14,3)	1 (5)	0 (0)				
<b>Chagas, n (%)</b>				0,506 £	&	&	&
Não	16 (94,1)	10 (90,9)	10 (100)				
Sim	1 (5,9)	1 (9,1)	0 (0)				
<b>Creatinina</b>				0,631	>0,999	>0,999	>0,999
média ±DP	0,84 ± 0,2	0,8 ± 0,18	0,86 ± 0,18				
mediana (mín;máx)	0,8(0,48;1,4)	0,76(0,54;1,23)	0,88(0,61;1,25)				
<b>Clearance da creatinina (MDRD)</b>				0,872	>0,999	>0,999	>0,999
média ± DP	84,3 ± 18,9	86,8 ± 20,7	86,8 ± 13,8				
mediana (mín;máx)	78,9(60;138)	85,8(54;127)	86,6(65;111)				

(Continuação)

Variável	Categoria do Indivíduo			P	p HRxHC	p HRxN	p HCxN
	Hipertenso resistente (N = 35)	Hipertenso controlado (N = 20)	Normotenso (N = 16)				
<b>Sd. Apneia obstrutiva do sono (SAHOS), n (%)</b>				<b>0,015 #</b>	0,760	<b>0,001</b>	0,106
Não	12 (34,3)	10 (50)	13 (81,3)				
Sim	23 (65,7)	10 (50)	3 (18,8)				
<b>NoSAS</b>				<b>0,001</b>	0,190	<b>&lt;0,001</b>	0,125
média ± DP	9,1 ± 3,1	7,5 ± 2,9	5,4 ± 3,2				
mediana (mín.; máx.)	9 (3; 17)	7,5 (3; 13)	5 (0; 13)				
<b>Sintoma, n(%)</b>				<b>&lt;0,001 #</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,999
Ausente	5 (14,3)	12 (60)	10 (62,5)				
Presente	30 (85,7)	8 (40)	6 (37,5)				
<b>Dispneia, n(%)</b>				<b>&lt;0,001 *</b>	<b>0,010</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,430
Normal	13 (37,1)	17 (85)	15 (93,8)				
NYHA I	16 (45,7)	2 (10)	1 (6,3)				
NYHA II	6 (17,1)	0 (0)	0 (0)				
NYHA III	0 (0)	1 (5)	0 (0)				
<b>Angina, n(%)</b>				0,052 £	&	&	&
Normal	31 (88,6)	20 (100)	16 (100)				
CCS I	4 (11,4)	0 (0)	0 (0)				
<b>Palpitações, n(%)</b>				<b>0,040 #</b>	<b>0,018</b>	0,375	>0,999
Não	14 (40)	15 (75)	10 (62,5)				
Sim	21 (60)	5 (25)	6 (37,5)				
<b>Tonturas, n(%)</b>				<b>0,006 #</b>	<b>0,016</b>	<b>0,001</b>	>0,999
Não	16 (45,7)	16 (80)	14 (87,5)				
Sim	19 (54,3)	4 (20)	2 (12,5)				
<b>Síncope, n(%)</b>				<b>0,003 £</b>	&	&	&
Não	25 (71,4)	19 (95)	16 (100)				
Sim	10 (28,6)	1 (5)	0 (0)				



(Conclusão)

Variável	Categoria do Indivíduo			p	p HRxHC	p HRxN	p HCxN
	Hipertenso resistente (N = 35)	Hipertenso controlado (N = 20)	Normotenso (N = 16)				
<b>PAS (MÉDIA)</b>				<b>&lt;0,001</b>	<b>0,008</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,232
média ± DP	156,5 ± 34,8	133 ± 15,8	116,8 ± 14,5				
mediana (mín.; máx.)	152,3(108;263)	134 (106;153)	113 (93;159)				
<b>PAD (MÉDIA)</b>				<b>0,014</b>	0,074	<b>0,032</b>	>0,999
média ± DP	90 ± 19,1	80,2 ± 10,6	77,9 ± 9,1				
mediana (mín.; máx.)	87(58;146)	78 (62;100)	80 (54; 93)				
<b>Ritmo</b>				0,063	0,139	0,191	>0,999
média ± DP	0,14 ± 0,36	0 ± 0	0 ± 0				
mediana (mín.; máx.)	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0 (0; 0)				
<b>FC</b>				0,676	>0,999	>0,999	>0,999
média ± DP	71,2 ± 12,4	69,7 ± 11,3	73,1 ± 7,9				
mediana (mín.; máx.)	71 (51; 104)	69 (44; 92)	72,5 (58; 90)				
<b>Edema, n (%)</b>				0,400 *	0,865	0,655	0,999
Ausente	18 (51,4)	14 (70)	12 (75)				
+	15 (42,9)	5 (25)	3 (18,8)				
++	2 (5,7)	1 (5)	1 (6,3)				
<b>Alteração neurológica, n (%)</b>				0,052 £	&	&	&
Não	31 (88,6)	20 (100)	16 (100)				
Sim	4 (11,4)	0 (0)	0 (0)				

Fonte: Elaboração do autor (2021).

Legenda: ANOVA; \* Modelos lineares generalizados com distribuição de Poisson; # Modelos lineares generalizados com distribuição binomial; £ Teste da razão de verossimilhanças; Comparação 2x2 com ajuste de Bonferroni; & Não há casos para estimar. HAR (hipertensão arterial resistente); HC (hipertensão controlada); N (normotenso).

Com base nos dados da Tabela 7, é possível observar que houve associação dos grupos com DM, dislipidemia, doença coronária, apneia do sono, além da presença de algum sintoma, como dispneia, palpitações, tonturas e síncope ( $p < 0,05$ ) sendo que, na maioria dos parâmetros, houve um aumento da frequência de ocorrência conforme a gravidade da hipertensão. O NoSAS, a PAS e a PAD diferiram entre os grupos ( $p < 0,05$ ), sendo o NoSAS maior nos pacientes resistentes que nos normotensos ( $p < 0,001$ ); a PAS foi maior nos pacientes com HR que nos demais grupos; e a PAD diferiu apenas entre pacientes resistentes e normotensos.

Tabela 8 – Descrição dos medicamentos e perfil de aderência

(Continua)

Variável	Categoria do Indivíduo			p
	Hipertenso resistente (N = 35)	Hipertenso controlado (N = 20)	Total (N = 55)	
<b>Tiazídico, n (%)</b>				<b>&lt;0,001*</b>
Não	0 (0)	11 (55)	11 (20)	
Sim	35 (100)	9 (45)	44 (80)	
<b>Furosemida, n (%)</b>				<b>&gt;0,999*</b>
Não	34 (97,1)	20 (100)	54 (98,2)	
Sim	1 (2,9)	0 (0)	1 (1,8)	
<b>IECA, n (%)</b>				0,087
Não	27 (77,1)	11 (55)	38 (69,1)	
Sim	8 (22,9)	9 (45)	17 (30,9)	
<b>BRA, n (%)</b>				0,087
Não	8 (22,9)	9 (45)	17 (30,9)	
Sim	27 (77,1)	11 (55)	38 (69,1)	
<b>BCC, n (%)</b>				<b>&lt;0,001</b>
Não	0 (0)	17 (85)	17 (30,9)	
Sim	35 (100)	3 (15)	38 (69,1)	
<b>Espironolactona, n (%)</b>				<b>&lt;0,001</b>
Não	9 (25,7)	20 (100)	29 (52,7)	
Sim	26 (74,3)	0 (0)	26 (47,3)	
<b>Agonista Central, n (%)</b>				<b>&lt;0,001</b>
Não	20 (57,1)	20 (100)	40 (72,7)	
Sim	15 (42,9)	0 (0)	15 (27,3)	
<b>Betabloqueador, n (%)</b>				<b>0,004</b>
Não	14 (40)	16 (80)	30 (54,5)	
Sim	21 (60)	4 (20)	25 (45,5)	
<b>Hidralazina, n (%)</b>				<b>0,040*</b>
Não	28 (80)	20 (100)	48 (87,3)	
Sim	7 (20)	0 (0)	7 (12,7)	
<b>Alfabloqueador, n (%)</b>				0,529*
Não	33 (94,3)	20 (100)	53 (96,4)	
Sim	2 (5,7)	0 (0)	2 (3,6)	

(Conclusão)

Variável	Categoria do Indivíduo			P
	Hipertenso resistente (N = 35)	Hipertenso controlado (N = 20)	Total (N = 55)	
<b>Número de classes</b>				<b>&lt;0,001£</b>
média ± DP	5,03 ± 1,07	1,8 ± 0,41	3,85 ± 1,8	
mediana (mín.; máx.)	5 (3; 8)	2 (1; 2)	4 (1; 8)	
<b>Aderência (Morisky), n (%)</b>				0,227*
Baixa	2 (5,7)	0 (0)	2 (3,6)	
Intermediária	9 (25,7)	3 (15)	12 (21,8)	
Alta	24 (68,6)	17 (85)	41 (74,5)	

Fonte: Elaboração do autor (2021).

Legenda: Teste qui-quadrado; \* Teste exato de Fisher; £ Teste Mann-Whitney

Pela Tabela 8, observa-se que os medicamentos que tiveram associação entre os grupos ( $p < 0,05$ ) apresentaram maior frequência de uso nos pacientes com HR que nos pacientes com HC. O uso de furosemida, IECA, BRA e alfabloqueadores não diferiu entre os grupos. A aderência medicamentosa avaliada pela escala Morisky não diferiu entre os dois grupos.

## 5.2 ACHADOS DO MAPA

Tabela 9 – Descrição dos parâmetros da MAPA

(Continua)

Variável MAPA	Categoria do Indivíduo			P	p HRxHC	p HRxN	p HCxN
	Hipertenso resistente (N = 35)	Hipertenso controlado (N = 20)	Normotenso (N = 16)				
<b>PAS média</b>				<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	>0,999
média ± DP	137,2 ± 21,3	118,3 ± 7,4	118,4 ± 6,2				
mediana (mín.; máx.)	135 (103; 204)	119,5 (99; 131)	120 (109; 128)				
<b>PAD média</b>				<b>0,002</b>	<b>0,005</b>	<b>0,033</b>	>0,999
média ± DP	82,1 ± 13,5	72 ± 8,9	73,3 ± 4,9				
mediana (mín.; máx.)	80 (63; 113)	74 (53; 83)	73 (63; 83)				
<b>PAS vigília</b>				<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>	>0,999
média ± DP	139,9 ± 21,7	121,9 ± 8,8	121,7 ± 7,1				

				(Conclusão)			
mediana (mín.; máx.)	133 (110; 211)	125 (97; 134)	121 (112; 135)				
<b>PAD vigília</b>				<b>0,012</b>	<b>0,022</b>	0,091	>0,999
média ± DP	85 ± 15,1	75,6 ± 9,8	76,7 ± 4,8				
mediana (mín.; máx.)	83 (58; 123)	79,5 (55; 91)	77 (66; 85)				
<b>PAS sono</b>				<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	>0,999
média ± DP	129,5 ± 19,9	108,6 ± 7,2	110 ± 7,8				
mediana (mín.; máx.)	124,5 (99; 191)	108,5 (98; 120)	110 (95; 121)				
<b>PAD sono</b>				<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,009</b>	>0,999
média ± DP	74,5 ± 13,2	62,7 ± 8,8	64,1 ± 6,2				
mediana (mín.; máx.)	74 (51; 102)	63,5 (48; 82)	64 (52; 77)				

Fonte: Elaboração do autor (2021).

Legenda: Anova; Comparações 2x2 com ajuste de Bonferroni; HR (hipertensão arterial resistente); HC (hipertensão controlada); N (normotenso)

A Tabela 9 mostra que houve diferenças entre os grupos para todos os parâmetros da MAPA ( $p < 0,05$ ), sendo, em média, maior o valor dos parâmetros nos pacientes resistentes que nos demais ( $p < 0,05$ ). Houve exceção apenas da PAD vigília, que diferiu entre os pacientes com HR e HC ( $p = 0,022$ ).

### 5.3 ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

Na tabela 10, apresentamos a descrição dos parâmetros ecocardiográficos.

Tabela 10 – Descrição dos parâmetros ecocardiográficos

(Continua)

Variável	Categoria do Indivíduo			p	p HRxHC	p HRxN	p HCxN
	Hipertenso resistente (N = 35)	Hipertenso controlado (N = 20)	Normotenso (N = 16)				
<b>Diâmetro do AE (mm)</b>				<b>0,002</b>	>0,999	<b>0,001</b>	<b>0,034</b>
média ± DP	37,8 ± 4,5	36,9 ± 3,7	33,4 ± 3,3				
mediana (mín.; máx.)	37 (31; 49)	37 (30; 43)	32,5 (28; 41)				
<b>Vol. AE (indexada)</b>				<b>0,017</b>	>0,999	<b>0,015</b>	0,115
média ± DP	32,8 ± 9,9	31,4 ± 8,9	25,2 ± 4,2				
mediana (mín.; máx.)	30,7 (17,4;68)	28,5 (17,9; 55,6)	24,8 (19,9; 34,6)				
<b>Massa 2D (indexada)</b>				<b>&lt;0,001</b>	<b>0,033</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,071
média ± DP	128,7 ± 20,4	116 ± 16,3	102,6 ± 8,6				
mediana (mín.; máx.)	129,3 (94;174)	112 (89,7; 151,8)	105 (88;116,5)				
<b>Massa 3D (indexada)</b>				<b>&lt;0,001</b>	<b>0,007</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,953
média ± DP	96,3 ± 17,1	82,9 ± 15,4	77,7 ± 9,7				
mediana (mín.; máx.)	92 (59,9; 138,6)	77,7 (63,4; 114,4)	77,2 (64,1; 98,6)				
<b>ERP</b>				<b>&lt;0,001</b>	<b>0,019</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,247
média ± DP	0,46 ± 0,09	0,4 ± 0,06	0,36 ± 0,05				

(Continuação)

variável	Hipertenso resistente (N = 35)	Hipertenso controlado (N = 20)	Normotenso (N = 16)	p	p HRxHC	p HRxN	p HCxN
mediana (mín.; máx.)	0,45 (0,33;0,76)	0,39 (0,31; 0,53)	0,35 (0,29;0,45), 00				
<b>Categoria do Indivíduo</b>							
<b>Onda E</b>				<b>p</b>	<b>p</b>	<b>p</b>	<b>p</b>
média ± DP	0,65 ± 0,16	0,75 ± 0,22	0,7 ± 0,12	0,119	0,124	>0,999	>0,999
mediana (mín.; máx.)	0,63(0,4;1,01)	0,66(0,45;1,26)	0,7 (0,5; 0,95)				
<b>Onda A</b>				<b>0,001</b>	>0,999	<b>0,001</b>	<b>0,014</b>
média ± DP	0,81 ± 0,2	0,79 ± 0,18	0,6 ± 0,17				
mediana (mín.; máx.)	0,84(0,42;1,23)	0,79 (0,4;1,04)	0,58(0,36;1)				
<b>Relação E/A</b>				<b>0,001</b>	0,377	<b>&lt;0,001</b>	0,068
média ± DP	0,85 ± 0,32	0,99 ± 0,3	1,24 ± 0,36				
mediana (mín.; máx.)	0,75 (0,52; 1,8)	0,89 (0,58; 1,7)	1,21(0,54;2,08)				
<b>DT</b>				<b>0,002</b>	0,131	<b>0,001</b>	0,355
média ± DP	274,9 ± 76,2	238,5 ± 53,5	205,2 ± 34,9				
mediana (mín.; máx.)	265,5(138;445)	229,5 (176;362)	201(142; 285)				
<b>e' septal espectral</b>				<b>&lt;0,001</b>	<b>0,027</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>
média ± DP	0,052 ± 0,014	0,068 ± 0,024	0,092 ± 0,026				
mediana (mín.; máx.)	0,05(0,03;0,09)	0,065(0,03;0,12)	0,083(0,06;0,15)				

(Continuação)

<b>e' lateral espectral</b>				<b>&lt;0,001</b>	<b>0,038</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,015</b>
média ± DP	0,067 ± 0,021	0,089 ± 0,035	0,118 ± 0,039				
mediana (mín.; máx.)	0,06(0,03;0,12)	0,07 (0,04; 0,17)	0,105 (0,06; 0,2)				
<b>e' média espectral</b>				<b>&lt;0,001</b>	<b>0,022</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>
média ± DP	0,06 ± 0,016	0,078 ± 0,028	0,105 ± 0,031				
mediana (mín.; máx.)	0,06(0,035; 0,1)	0,07(0,04;0,135)	0,094(0,06;0,175)				
<b>E/e'</b>				<b>0,002</b>	<b>&gt;0,999</b>	<b>0,001</b>	<b>0,028</b>
média ± DP	11,6 ± 3,9	10,7 ± 5	7,1 ± 2,3				
mediana (mín.; máx.)	11,5 (5,3; 19,1)	9,9 (4,3; 26)	6,5 (4,3; 12,9)				
	<b>Categoria do Indivíduo</b>						
<b>Variável</b>	Hipertenso resistente (N = 35)	Hipertenso controlado (N = 20)	Normotenso (N = 16)	<b>p</b>	<b>p</b> HRxHC	<b>P</b> HRxN	<b>p</b> HCxN
<b>Vel. Pico Tricuspídeo</b>				<b>0,001</b>	0,404	<b>0,001</b>	0,096
média ± DP	2,37 ± 0,3	2,18 ± 0,4	1,87 ± 0,51				
mediana (mín.; máx.)	2,31(1,79;3,29)	2,28(1,31;2,87)	2,06 (1,02; 2,6)				
<b>FEVE 2D</b>				0,415	<b>&gt;0,999</b>	0,904	0,594
média ± DP	65,8 ± 4,9	66,4 ± 5,3	64,3 ± 4,5				

(Continuação)

mediana (mín.; máx.)	67 (56; 76)	65 (56; 76)	63,5 (58; 76)				
<b>Strain VE</b>				<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	>0,999
média ± DP	16,8 ± 3,1	21 ± 2,2	20,2 ± 2,6				
mediana (mín.; máx.)	16,9 (9,6; 22,7)	20,5(18,2;25,7)	20,4 (14,5; 24)				
<b>Stress Sistólico</b>				<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,002</b>	<b>&lt; 0,001</b>	0,216
média ± DP	227,6 ± 92,6	156,7 ± 41,6	113,6 ± 28,2				
mediana (mín. máx.)	212,9 (88,8; 625,7)	146,9 (99,1; 229,1)	101,2 (74,7; 188,2)				
<b>Geometria Ventricular 2D, n (%)</b>				<b>&lt;0,001 *</b>	<b>0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>	>0,999
Normal	8 (22,9)	13 (65)	13 (81,3)				
Rem. concêntrico	18 (51,4)	7 (35)	3 (18,8)				
HVE concêntrica	8 (22,9)	0 (0)	0 (0)				
HVE excêntrica	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)				
<b>Geometria Ventricular 3D, n (%)</b>				<b>&lt;0,001 *</b>	<b>0,006</b>	<b>0,001</b>	0,446
Normal	3 (8,6)	12 (60)	13 (81,3)				
Rem. concêntrico	22 (62,9)	6 (30)	2 (12,5)				
HVE concêntrica	5 (14,3)	1 (5)	1 (6,3)				
HVE excêntrica	5 (14,3)	1 (5)	0 (0)				



(Conclusão)

<b>Diástole,</b>					
<b>n(%)</b>			<b>&lt;0,001 *</b>	<b>0,002</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Normal	2 (5,7)	11 (55)			0,471
Indeterminado	2 (5,7)	0 (0)			
Disf.Indeterminada	2 (5,7)	0 (0)			
Grau I	24 (68,6)	7 (35)			
Grau II	5 (14,3)	2 (10)			

Fonte: Elaboração do autor (2021).

Legenda: ANOVA; \* Modelos lineares generalizados com distribuição de Poisson; Comparações 2x2 com ajuste de Bonferroni; AE (átrio esquerdo); ERP (espessura relativa de parede) DT (Tempo de desaceleração)

A Tabela 10 mostra que praticamente todos os parâmetros do ecocardiograma apresentaram diferença entre os grupos ( $p < 0,05$ ), com exceção apenas da onda E ( $p = 0,119$ ) e a FEVE 2D ( $p = 0,415$ ). A maioria dos parâmetros apresentou diferença apenas entre HR e normotensos ( $p < 0,05$ ). Ondas e' septal, e' lateral, e' média foram os únicos parâmetros que diferiram em média entre os três grupos, havendo um gradiente conforme a piora do padrão de hipertensão do grupo.

#### 5.4 AVALIAÇÃO DO TRABALHO MIOCÁRDICO

Na tabela 11, apresentamos a descrição dos parâmetros do trabalho miocárdico.

Tabela 11 – Descrição dos parâmetros do trabalho miocárdico

Variável	Categoria do Indivíduo			p	P HRxHC	p HRxN	P HCxN
	Hipertenso resistente (N = 35)	Hipertenso controlado (N = 20)	Normotenso (N = 16)				
<b>GWE</b>				<b>0,005</b>	<b>0,029</b>	<b>0,015</b>	>0,999
média ± DP	0,95 ± 0,03	0,96 ± 0,01	0,97 ± 0,01				
mediana (mín.; máx.)	0,96 (0,89; 0,98)	0,97 (0,94; 0,98)	0,97 (0,94; 0,99)				
<b>GWI</b>				0,172	>0,999	0,601	0,188
média ± DP	2172,9 ± 709,3	2307,2 ± 340,4	1958,8 ± 277,6				
mediana (mín.;máx.)	2015 (1144;4153)	2387,5 (1554; 2739)	1945,5 (1400; 2423)				
<b>GCW</b>				0,090	>0,999	0,120	0,183
média ± DP	2543,3 ± 815	2547,8 ± 370,6	2150 ± 280,7				
mediana (mín.; máx.)	2367 (1351;5009)	2620 (1683;3069)	2137 (1601;2590)				
<b>GWW</b>				<b>0,006</b>	0,057	<b>0,011</b>	>0,999
média ± DP	114,1 ± 74	76,4 ± 24,7	63,4 ± 32,1				
Mediana (mín.;máx.)	80(26; 267)	71(40; 136)	58,5(13; 128)				

Fonte: Elaboração do autor (2021).

Legenda: Anova; Comparações 2x2 com ajuste de Bonferroni; HR (hipertensão arterial resistente); HC (hipertensão controlada); N (normotenso); GWE (eficiência do trabalho miocárdico global); GWI (índice do trabalho miocárdico global); GCW (trabalho miocárdico construtivo); GWW (trabalho miocárdico desperdiçado)

A Tabela 11 mostra que apenas GWE e GWW diferiram entre os grupos ( $p = 0,005$  e  $p = 0,006$ , respectivamente), sendo o GWE menor nos resistentes que nos demais grupos ( $p < 0,05$ ); e o GWW, maior nos HAS resistentes que nos normotensos ( $p = 0,011$ ).

Tabela 12 – Valores de correlação da massa 3D e do estresse sistólico com os dados de trabalho do miocárdio e do *strain* do VE

Variável	MASSA 3D INDEX			Estresse sistólico		
	Correlação	N	P	Correlação	N	p
GWE	-0,344	71	<b>0,003</b>	-0,471	71	<b>&lt;0,001</b>
GWI	0,171	71	0,155	0,201	71	0,092
GCW	0,278	71	<b>0,019</b>	0,294	71	<b>0,013</b>
GWW	0,334	71	<b>0,004</b>	0,360	71	<b>0,002</b>
STRAIN DO VE	-0,493	71	<b>&lt;0,001</b>	-0,640	71	<b>&lt;0,001</b>

Correlação de Pearson

Fonte: Elaboração do autor (2021).

Legenda: GWE (eficiência do trabalho miocárdico global); GWI (índice do trabalho miocárdico global); GCW (trabalho miocárdico construtivo); GWW (trabalho miocárdico desperdiçado)

A Tabela 12 demonstra que houve correlação inversa da massa 3D e do SS com o GWE ( $r = -0,344$  e  $p = 0,003$ ;  $r = -0,471$  e  $p < 0,001$ , respectivamente), além de correlação direta da massa 3D e do SS com o GCW e o GWW ( $p < 0,05$ ). O SLG apresentou correlação inversa com a massa 3D index e com SS ( $r < 0$  e  $p < 0,05$ ).

Tabela 13 – Descrição dos parâmetros do trabalho miocárdico, *massa 3D* e estresse sistólico nos grupos de hipertensos segundo o *strain* do ventrículo esquerdo (Continua)

Variável	Categoria do Indivíduo				P
	Hipertenso resistente (SLG < 18) (N = 17)	Hipertenso resistente (SLG ≥ 18) (N = 18)	Hipertenso controlado (N = 20)	Normotenso (N = 16)	
<b>GWE</b>					<b>0,001</b>
média ± DP	0,94 ± 0,03	0,96 ± 0,02	0,96 ± 0,01	0,97 ± 0,01	
mediana	0,95	0,96	0,97	0,97	
(mín.; máx.)	(0,89; 0,98)	(0,91; 0,98)	(0,94; 0,98)	(0,94; 0,99)	
<b>GWI</b>					<b>&lt;0,001</b>

(Continuação)

média ± DP	1808,7 ± 378,8	2516,8 ± 783,1	2307,2 ± 340,4	1958,8 ± 277,6	
mediana	1856	2245,5	2387,5	1945,5	
(mín.; máx.)	(1144;2412)	(1532;4153)	(1554;2739)	(1400;2423)	
<b>GCW</b>					<b>&lt;0,001</b>
média ± DP	2131,6 ± 461,3	2932,2 ± 893,6	2547,8 ± 370,6	2150 ± 280,7	
mediana	2123	2670,5	2620	2137	
(mín.; máx.)	(1351;2897)	(1841;5009)	(1683;3069)	(1601;2590)	
<b>GWW</b>					<b>0,015</b>
média ± DP	118,3 ± 77,3	110,1 ± 72,7	76,4 ± 24,7	63,4 ± 32,1	
mediana	87	78	71	58,5	
(mín.; máx.)	(26; 267)	(42; 260)	(40; 136)	(13; 128)	
<b>Estresse</b>					
<b>Sistólico</b>					<b>&lt;0,001</b>
média ± DP	251,9 ± 103,82	204,64 ± 76,52	156,71 ± 41,57	113,63 ± 28,19	
mediana	228,28	192,65	146,9	101,22	
(mín.; máx.)	(175,5; 625,68)	(88,8; 424,64)	(99,07; 229,07)	(74,7; 188,21)	
<b>Massa 3D</b>					
<b>(indexada)</b>					<b>0,001</b>
média ± DP	97,9 ± 18,9	94,9 ± 15,6	82,9 ± 15,4	77,7 ± 9,7	
mediana	92	91,3	77,7	77,2	
(mín.; máx.)	(59,9; 138,6)	(74,1; 130,4)	(63,4; 114,4)	(64,1; 98,6)	

Fonte: Elaboração do autor (2021).

Legenda: GWE (eficiência do trabalho miocárdico global); GWI (índice do trabalho miocárdico global); GCW (trabalho miocárdico construtivo); GWW (trabalho miocárdico desperdiçado)

A Tabela 13 mostra que, após a subdivisão do grupo de resistentes segundo o SLG, houve diferença entre os grupos para todos os parâmetros de trabalho miocárdico, da massa 3D e do estresse sistólico ( $p < 0,05$ ).

Tabela 14 – Resultado das comparações múltiplas dos parâmetros do trabalho miocárdico nos grupos de hipertensos segundo o *strain* do ventrículo esquerdo

(Continua)

Variável	Comparação		Diferença média	Erro Padrão	p	
GWE	Hipertenso resistente SLG <18	x	Hipertenso resistente SLG ≥18	-0,018	0,007	0,060
	Hipertenso resistente SLG <18	x	Hipertenso controlado	-0,025	0,007	<b>0,002</b>
	Hipertenso resistente SLG <18	x	Normotenso	-0,027	0,007	<b>0,001</b>
	Hipertenso resistente SLG ≥18	x	Hipertenso controlado	-0,007	0,006	>0,999
	Hipertenso resistente SLG ≥18	x	Normotenso	-0,010	0,007	>0,999
	Hipertenso controlado	x	Normotenso	-0,003	0,007	>0,999
GWI	Hipertenso resistente SLG <18	x	Hipertenso resistente SLG ≥ 18	-708,1	165,7	<b>&lt;0,001</b>
	Hipertenso resistente SLG <18	x	Hipertenso controlado	-498,5	161,6	<b>0,018</b>
	Hipertenso resistente SLG <18	x	Normotenso	-150,1	170,6	>0,999
	Hipertenso resistente SLG ≥18	x	Hipertenso controlado	209,6	159,2	>0,999
	Hipertenso resistente SLG ≥18	x	Normotenso	558,0	168,3	<b>0,009</b>
	Hipertenso controlado	x	Normotenso	348,4	164,3	0,226
GCW	Hipertenso resistente SLG <18	x	Hipertenso resistente SLG ≥18	-800,6	188,3	<b>&lt;0,001</b>
	Hipertenso resistente SLG <18	x	Hipertenso controlado	-416,2	183,7	0,160
	Hipertenso resistente SLG <18	x	Normotenso	-18,4	193,9	>0,999
	Hipertenso resistente SLG ≥18	x	Hipertenso controlado	384,5	180,9	0,223
	Hipertenso resistente SLG ≥18	x	Normotenso	782,2	191,3	<b>0,001</b>
	Hipertenso controlado	x	Normotenso	397,8	186,8	0,221
GWW	Hipertenso resistente SLG <18	x	Hipertenso resistente SLG ≥ 18	8,2	19,0	>0,999
	Hipertenso resistente SLG <18	x	Hipertenso controlado	41,9	18,6	0,165

							(Conclusão)
	Hipertenso resistente SLG <18	x	Normotenso	54,9	19,6	<b>0,040</b>	
	Hipertenso resistente SLG ≥18	x	Hipertenso controlado	33,7	18,3	0,422	
	Hipertenso resistente SLG ≥18	x	Normotenso	46,6	19,4	0,113	
	Hipertenso controlado	x	Normotenso	13,0	18,9	>0,999	
	Hipertenso resistente SLG <18	x	Hipertenso resistente SLG ≥ 18	47,26	23,25	0,276	
	Hipertenso resistente SLG <18	x	Hipertenso controlado	95,19	22,68	<b>&lt;0,001</b>	
SS	Hipertenso resistente SLG <18	x	Normotenso	138,27	23,95	<b>&lt;0,001</b>	
	Hipertenso resistente SLG ≥18	x	Hipertenso controlado	47,93	22,34	0,213	
	Hipertenso resistente SLG ≥18	x	Normotenso	91,01	23,62	<b>0,002</b>	
	Hipertenso controlado	x	Normotenso	43,08	23,06	0,397	
	Hipertenso resistente SLG <18	x	Hipertenso resistente SLG ≥ 18	3,04	5,19	>0,999	
	Hipertenso resistente SLG <18	x	Hipertenso controlado	15,02	5,06	<b>0,025</b>	
	Hipertenso resistente SLG <18	x	Normotenso	20,17	5,34	<b>0,002</b>	
Massa 3D	Hipertenso resistente SLG ≥18	x	Hipertenso controlado	11,98	4,98	0,114	
	Hipertenso resistente SLG ≥18	x	Normotenso	17,14	5,27	<b>0,011</b>	
	Hipertenso controlado	x	Normotenso	5,16	5,15	>0,999	

Fonte: Elaboração do autor (2021).

Legenda: Comparações múltiplas de Bonferroni; SS (Estresse sistólico)

Conforme a tabela 14, o GWE foi menor nos pacientes com HR com SLG < 18 que nos pacientes HAS não resistentes ( $p = 0,002$ ), e também menor que nos pacientes normotensos ( $p = 0,001$ ). O GWI foi menor nos pacientes com HR com SLG < 18 que nos pacientes resistentes com SLG preservado e nos pacientes com HAS não resistentes ( $p < 0,001$  e  $p = 0,018$ , respectivamente). Os pacientes com HR com SLG preservado apresentaram maior valor de GWI que os pacientes normotensos ( $p = 0,009$ ). O GCW foi maior nos pacientes com HR e *strain* preservado que nos pacientes hipertensos resistentes com *strain* reduzido e nos normotensos ( $p < 0,05$ ). O GWW foi maior nos pacientes resistentes com SLG < 18 que nos normotensos ( $p = 0,040$ ). A massa 3D e o estresse sistólico de parede do VE foram maiores entre os HR com SLG <18 quando comparados aos hipertensos não resistentes e aos normotensos.



Tabela 15 – Descrição dos valores trabalho miocárdico segundo subgrupos e regiões e o resultado das comparações

Variável <i>MW</i>	Categoria do Indivíduo				p Subgrupo	p Região	p Interação
	Hipertenso resistente (STVE < 18) (N = 17)	Hipertenso resistente (STVE ≥ 18) (N = 18)	Hipertenso controlado (N = 20)	Normotenso (N = 16)			
<b>Basal</b>					<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,182
média ± DP	1590,3 ± 488,1	2181 ± 494,6	2099,4 ± 365,5	1860,9 ± 218			
mediana	1495,2	2017,3	2075,4	1876,6			
(mín.; máx.)	(924,7; 2337,5)	(1552,3; 3140,7)	(1329,2; 2913,7)	(1558,8; 2297,7)			
<b>Mid</b>							
mediana	1684,8	2169,5	2279,2	1848,8			
(mín.; máx.)	(981,5; 2739,7)	(1532,8; 3771)	(1450,8; 2751,5)	(1345,8; 2278,8)			
<b>Apical</b>							
média ± DP	2130,3 ± 423,2	2937,4 ± 1264,7	2555,4 ± 493,5	2138,2 ± 467,7			
mediana	2023	2624	2557	2170,4			
(mín.; máx.)	(1421,3; 3094)	(1435,5; 5914,5)	(1671,5; 3256,5)	(1225,3; 2891,3)			

Fonte: Elaboração do autor (2021).

Legenda: ANOVA com 2 fatores e medidas repetidas na região; *MW* (trabalho miocárdico)

Segundo os dados apresentados na Tabela 15, o comportamento médio dos valores *MW* foi semelhante nos subgrupos entre as regiões ( $p = 0,182$ ). Porém, houve diferença entre os subgrupos, independentemente da região ( $p < 0,001$ ), e também entre as regiões, independentemente do subgrupo ( $p < 0,001$ ), com uma graduação progressiva da base para o ápice.

Tabela 16 – Resultado das comparações múltiplas entre subgrupos e regiões

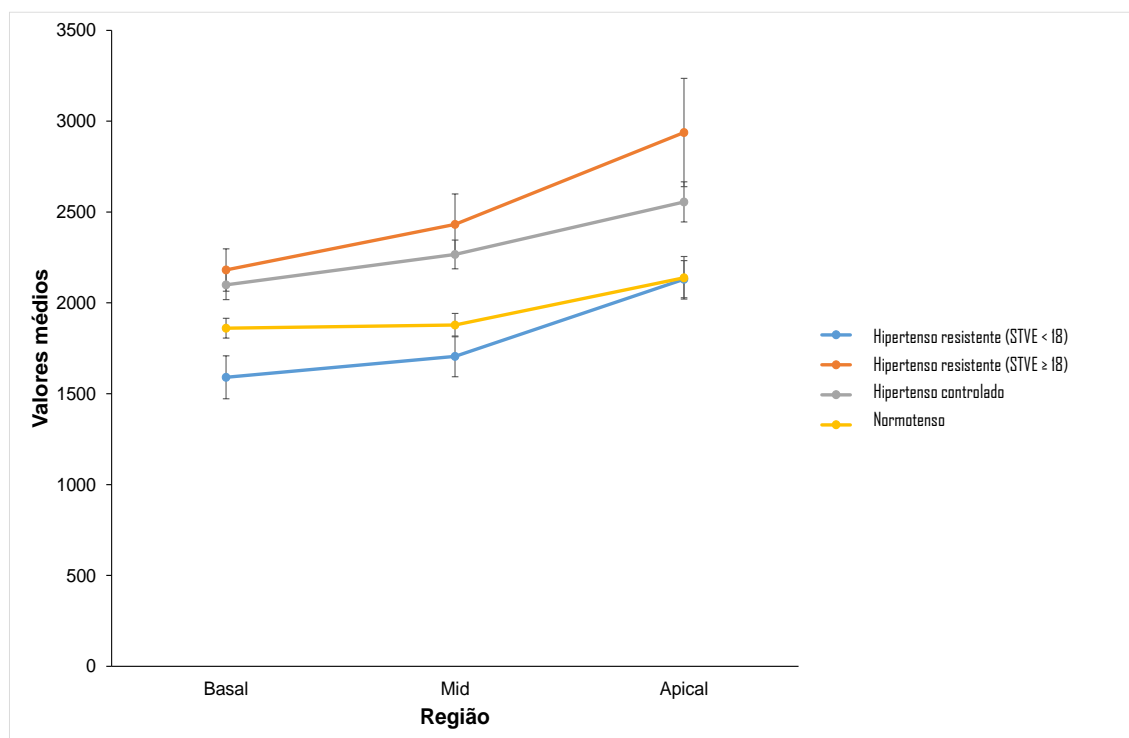
Comparação	Diferença média	Erro Padrão	p
Hipertenso resistente (STVE < 18) - Hipertenso resistente (STVE $\geq$ 18)	-708,0	165,7	<b>&lt;0,001</b>
Hipertenso resistente (STVE < 18) - Hipertenso controlado	-498,4	161,6	<b>0,012</b>
Hipertenso resistente (STVE < 18) - Normotenso	-150,1	170,6	>0,999
Hipertenso resistente (STVE $\geq$ 18) - Hipertenso controlado	209,6	159,2	>0,999
Hipertenso resistente (STVE $\geq$ 18) - Normotenso	557,9	168,3	<b>0,006</b>
Hipertenso controlado - Normotenso	348,3	164,3	0,204
Basal - Mid	-137,6	58,7	0,057
Basal - Apical	-507,4	58,7	<b>&lt;0,001</b>
Mid - Apical	-369,8	58,7	<b>&lt;0,001</b>

Comparações múltiplas de Bonferroni

Fonte: Elaboração do autor (2021).

De acordo com a Tabela 16, pacientes HR (STVE < 18) apresentaram em média menores valores *MW* que pacientes HR (STVE  $\geq$  18) e que HC ( $p < 0,001$  e  $p = 0,012$  respectivamente) e os pacientes HR (STVE  $\geq$  18) apresentaram em média maior valor *MW* que pacientes normotensos independente da região ( $p = 0,006$ ). Na região apical, os valores médios de *MW* foram estatisticamente maiores que nas demais regiões, independente do subgrupo ( $p < 0,001$ ).

Gráfico 1 – Valores médios do trabalho miocárdico segundo subgrupos e regiões e respectivos erros padrões



Fonte: Elaboração do autor (2021).

O Gráfico 1 ilustra os resultados apresentados nas Tabelas 14 e 15, mostrando maiores valores de *MW* na região apical, e sugere a formação de dois subgrupos: os HR (STVE  $\geq 18$ ), com os HC; e os normotensos, com os HR (STVE < 18), embora algumas diferenças entre os subgrupos não tenham sido estatisticamente significativas.

## 5.5 CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR

Tabela 17 – Resultado da reprodutibilidade do *Strain* do VE entre os avaliadores

ST VE	Avaliador		CCI	IC (95%)		Repetibilidade
	Observador 1	Observador 2		Inferior	Superior	
média $\pm$ DP	18,7 $\pm$ 3,3	19 $\pm$ 3,4	0,804	0,704	0,873	1,48
Mediana(mín;máx.)	19,4 (9,6; 25,7)	19,1 (7; 25)				

Fonte: Elaboração do autor (2021).

Legenda: CCI: Coeficiente de correlação intraclassa; IC: Intervalo de confiança; STVE (strain longitudinal global do ventrículo esquerdo)

No presente estudo, dois examinadores experientes foram responsáveis pela análise das imagens ecocardiográficas; os dois observadores, nas mesmas condições, analisaram o *strain* do VE nos 71 pacientes do estudo. Levando em conta que, para a construção do *MW*, o *software* utiliza a variável pressão arterial, que foi previamente adquirida conforme o protocolo do estudo, em conjunto com os valores do *strain* regional, ao avaliarmos a variabilidade interobservador do *strain* estimamos a reprodutibilidade do *MW* também. A Tabela 17 indica que a reprodutibilidade do *strain* do VE foi alta entre os avaliadores (CCI = 0,804), sendo a diferença estimada de 1,48 pontos.

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 DADOS CLÍNICOS

Os achados populacionais desse estudo mostraram-se concordantes com as características clínicas dos pacientes com HR, anteriormente descritas na literatura. A média de idade foi de 61 anos entre os hipertensos e 50 anos entre os normotensos, e houve predomínio de mulheres nos três grupos estudados. Os pacientes hipertensos apresentaram IMC médio de 28, reforçando o impacto do sobrepeso e da obesidade nessa população<sup>(98)</sup>. Acreditamos que o acompanhamento prolongado desses pacientes em um ambulatório especializado em hipertensão, com uma média de 12 anos de segmento, além de uma mínima porcentagem de má adesão terapêutica (3,6%), torna essa amostra de pacientes hipertensos confiável quanto à sua caracterização.

Quanto à presença de comorbidades, a SAHOS está intimamente ligada à hipertensão arterial sistêmica, mostrando-se presente na casuística em 65% dos pacientes com HR e em 50% dos pacientes com HC, sem diferença entre esses dois grupos. Tais dados demonstram a homogeneidade desse fator de risco na população do estudo, corroborando com dados prévios que identificaram a presença da apneia do sono entre 60-80% dos pacientes com HR<sup>(99)</sup>. Outras comorbidades foram mais frequentes no grupo resistente, como DM, DLP e DAC, assim como a presença de sintomas como dispneia, palpitação e síncope, que contribuem para a maior morbidade da doença.

Os pacientes com HR receberam mais frequentemente diurético tiazídico, BCCa, espironolactona, agonista central, hidralazina e betabloqueador. Esse perfil medicamentoso segue as orientações propostas no posicionamento brasileiro sobre hipertensão arterial resistente<sup>(9)</sup>. Entre o quarteto de medicações propostas no tratamento sequencial da hipertensão, apenas os IECA e os BRA não diferiram entre os grupos HC e HR, mantendo alta porcentagem de uso em ambos os grupos.

Em relação aos parâmetros da MAPA, conforme o esperado, a maioria das médias da pressão na vigília, sono e 24h foi maior entre os indivíduos com HR quando comparada aos demais grupos, não havendo diferença entre as variáveis pressóricas dos indivíduos com HC e normotensos. A seleção de

pacientes do estudo por meio da MAPA é um marcante diferencial na busca de indivíduos verdadeiramente resistentes, tendo em vista as diversas limitações de uma análise exclusiva da pressão arterial de consultório para identificar pacientes fora da meta terapêutica.

## 6.2 DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

Na avaliação da cardiopatia hipertensiva por métodos ecocardiográficos habituais, observamos maior diâmetro anteroposterior e volume do átrio esquerdo indexado entre os HR em relação aos controles (37,8 vs 33,4mm e 32,8 vs 25,2ml/m<sup>2</sup>, respectivamente). Estudos anteriores já demonstraram que o volume atrial esquerdo é um marcador importante de desfechos cardiovasculares adversos, além de apresentar uma associação independente com níveis pressóricos mais elevados, fibrilação atrial, sobrepeso e aumento da massa do VE<sup>(100, 101)</sup>.

A fração de ejeção do VE não diferiu entre os grupos. No entanto, os HR obtiveram maiores valores de pressão sistólica do VD, onda "A" e DT, além de menores valores de relação E/A. As ondas e' septal, lateral e média foram os únicos parâmetros ecocardiográficos a formarem um gradiente de redução entre os três grupos, sendo menores entre os HR, que apresentaram uma diástole predominantemente alterada, de grau I ou II em 82,9% dos pacientes. Tais achados sugerem que a sobrecarga de pressão, principalmente entre os pacientes de mais difícil controle, por meio da ativação persistente do sistema renina-angiotensina-aldosterona, promovem maior fibrose, diminuição da complacência ventricular e, por conseguinte, mais disfunção diastólica<sup>(102,103,104)</sup>.

Entre os HR, a média da massa ventricular esquerda indexada, obtida pelo ecocardiograma bidimensional, foi de 128,7g/m<sup>2</sup>, e da espessura relativa de parede de 0,46, correspondendo a valores maiores em relação aos outros dois grupos. A geometria ventricular predominante entre os resistentes foi o remodelamento concêntrico; já entre aqueles com HC e os normotensos, houve um predomínio de geometria ventricular normal. Apesar da ecocardiografia tridimensional ter revelado valores menores de massa ventricular comparada à ecocardiografia bidimensional, a distribuição dos indivíduos nas diferentes formas de geometria ventricular foi semelhante. Estudos sugerem que a

determinação da massa ventricular é mais acurada pelo ecocardiograma tridimensional, razão pela qual optamos por usar essa última medida nas comparações entre os grupos.

Pacientes verdadeiramente hipertensos resistentes estão mais expostos a já bem estabelecida correlação entre remodelamento ventricular secundário, pressões persistentemente elevadas e piores desfechos cardiovasculares<sup>(21;17)</sup>. No segmento de 20 anos do estudo Framingham, Levy D. et al. analisaram pacientes hipertensos, identificando maior grau de hipertrofia ventricular entre os hipertensos estágio 2, sendo esse um preditor independente para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca clínica<sup>(105)</sup>.

A fração de ejeção não diferiu entre os indivíduos. No entanto, os hipertensos resistentes apresentaram mais frequentemente disfunção ventricular incipiente, caracterizada por meio de um *strain* do ventrículo esquerdo menor (valor absoluto) em relação aos demais grupos, com uma média de 16,8%. Isso provavelmente se justifica pela elevada carga mecânica imposta ao ventrículo esquerdo entre os hipertensos resistentes.

Makoto Saito et al. avaliaram, em uma população de hipertensos semelhante à deste estudo, os efeitos da adição da análise do *strain* às variáveis ecocardiográficas e clínicas habituais. Em pacientes com remodelamento concêntrico com médias pressóricas fora do alvo terapêutico, os pesquisadores encontraram um SLG reduzido como preditor independente de piores desfechos cardiovasculares<sup>106</sup>.

### 6.3 AVALIAÇÃO DO TRABALHO MIOCÁRDICO

Em relação à análise do *MW*, objetivo primordial deste estudo, observamos que os pacientes hipertensos resistentes apresentaram menor eficiência do trabalho miocárdico (GWE) em relação aos demais grupos, com uma média de 95%. O trabalho miocárdico desperdiçado (GWW), por sua vez, foi maior entre os HR quando comparado aos pacientes normotensos (114mmHg% *versus* 63,4mmHg%). No entanto, em relação aos pacientes hipertensos controlados, apesar da tendência de maior GWW, não houve significância estatística provavelmente pelo número pequeno da amostra (114mmHg% vs 76,4mmHg%,  $p = 0,057$ ). Acreditamos que esses resultados,

que demonstram um aumento do trabalho miocárdico que não contribui para a ejeção ventricular, resultando em menor eficiência miocárdica nos pacientes hipertensos resistentes, reforçam o importante impacto do aumento persistente da pós-carga no remodelamento cardíaco desses doentes.

Entre os demais parâmetros avaliados, o GWI e o GCW não diferiram entre os três grupos de pacientes. Estudos anteriores realizados na população de pacientes hipertensos analisaram pacientes com valores de PA  $\geq 150 \times 100$ mmHg no momento do exame, associados a valores de SLG preservado, encontrando, desta forma, valores de GWI e GCW significativamente maiores entre os hipertensos dos estágios dois e três.

Em relação aos pacientes hipertensos controlados e normotensos, os resultados deste estudo estão de acordo com os dados da literatura, ao não observar diferenças significativas entre os índices do *MW*<sup>68</sup>. Esses dados, em conjunto com o *strain* preservado, os valores semelhantes de massa e o estresse sistólico entre esses grupos, reforçam que o tratamento adequado, com a busca incessante das metas terapêuticas propostas pelas diretrizes, promove proteção quanto aos mecanismos desadaptativos relativos ao principal órgão-alvo da hipertensão.

Observamos que quanto maior a massa ventricular esquerda 3D e o estresse sistólico de parede, menores são os valores da eficiência do trabalho miocárdico e do *strain* do VE. Os achados de menor GWE são justificados pelo maior aumento do GWW em relação ao GCW, tendo em vista que este índice é essencialmente derivado da proporção de trabalho construtivo e desperdiçado. Apesar da interação entre o aumento da massa ventricular com menores valores de *strain* já estar bem estabelecida, bem como as suas implicações prognósticas, a associação entre o aumento da massa com menores valores de GWE, bem como maior SS, em pacientes hipertensos resistentes, ainda não tinha sido descrita na literatura<sup>(13,106)</sup>. Nossa interpretação é que o aumento persistente da pós-carga à qual esses pacientes estão expostos, levando a uma maior tensão de parede e mecanismos adaptativos sobrepostos, pode evoluir para uma menor eficiência contrátil e disfunção ventricular.

Partindo do princípio de que os pacientes hipertensos resistentes estão sob o risco adicional de desenvolver disfunção ventricular clínica ou incipiente e, com isso, evoluir com piores desfechos cardiovasculares, dividimos os HR em



dois subgrupos, com números semelhantes de doentes em cada qual: aqueles com SLG preservado  $\geq 18\%$  ( $n = 18$ ) e aqueles com SLG reduzido  $< 18\%$  ( $n = 17$ ).

Os indivíduos HR e com função ventricular preservada ( $FE > 55\%$  e  $SLG > 18$ ) apresentaram valores significativamente maiores de GWI, quando comparados aos normotensos ( $2516\text{mmHg}\%$  e  $1958\text{mmHg}\%$ , respectivamente), além de valores maiores do GCW ( $2932\text{mmHg}\%$ ) mantendo, com isso, a GWE em valores normais, com uma média de  $96\%$ . Isso indica uma quantidade inadequadamente elevada de trabalho miocárdico e consumo de oxigênio a ser realizado para a manutenção da adequada função ventricular, frente ao aumento da pós-carga. Jaglan et al. e Chan et al. encontraram os mesmos achados de aumento dos índices de trabalho miocárdico, com manutenção de adequada eficiência ventricular, em uma população semelhante de hipertensos com função ventricular preservada <sup>(68,107)</sup>.

Com o avançar dos efeitos cardiovasculares decorrentes da pressão arterial persistentemente fora da meta, que acaba por suplantar os mecanismos adaptativos ventriculares, alguns pacientes HR evoluem com disfunção ventricular incipiente ( $FE > 55\%$  e  $SLG < 18\%$ ). Nessa população, encontramos um trabalho miocárdico reduzido em relação aos pacientes hipertensos controlados, por meio de um GWI médio de  $1808\text{mmHg}\%$  e de uma GWE de  $94\%$ , além de um aumento do trabalho desperdiçado, com um GWW médio de  $118\text{mmHg}\%$  em relação aos normotensos. Chun Li Wang et al. identificaram, em uma análise retrospectiva de pacientes com ICFER ( $FE < 40\%$ ) de diversas etiologias, que cada redução de  $100\text{mmHg}\%$  no GWI foi associada a um aumento de  $1,23$  no risco relativo de morte por todas as causas<sup>86</sup>.

Filipi Loncaric et al. demonstraram recentemente a presença de um gradiente de aumento do GWI dos segmentos basais para os apicais em pacientes hipertensos com *strain* preservado e em pacientes controles<sup>91</sup>. Neste estudo, também encontramos maiores valores do GWI nos segmentos apicais, independentemente do subgrupo estudado, demonstrando um padrão de maior contribuição destes segmentos para o trabalho miocárdico global. Além disso, encontramos dois grupos com comportamento semelhante ao do GWI, que se acentuam nos segmentos apicais: o dos pacientes hipertensos, independentemente da categoria, com função ventricular preservada, que

apresentaram valores mais elevados do trabalho miocárdico (2937,4 mmHg% e 2555,4 mmHg%, respectivamente) e um segundo grupo, composto por pacientes com HR com disfunção ventricular incipiente e pacientes normotensos que apresentam menores valores de GWI (2130,3mmHg% e 2138,2mmHg%, respectivamente).

Tais estudos, em conjunto com os conhecimentos até aqui adquiridos com o método, levantam a possibilidade de um comportamento evolutivo dos índices do trabalho miocárdico em pacientes hipertensos. Inicialmente, com pressão controlada e função ventricular preservada, possuem comportamento normal das variáveis do *MW*. No entanto, naqueles que apresentam médias pressóricas persistentemente fora das metas terapêuticas propostas, encontramos níveis anormalmente elevados de trabalho miocárdico para realizar a sístole ventricular com eficiência adequada, mantendo a função ventricular preservada. Com a progressão da doença, ocorre elevação do estresse sistólico de parede, aumento da massa ventricular e evolução para disfunção ventricular incipiente. Identificamos, então, maiores valores de trabalho desperdiçado, com menor eficiência miocárdica e, com isso, redução do GWI para níveis semelhantes a pacientes normotensos.

Acreditamos que o comportamento das variáveis do trabalho miocárdico nos pacientes hipertensos resistentes foi descrito de forma pioneira em nosso estudo, identificando menor eficiência e maior trabalho miocárdico desperdiçado nesses indivíduos. Nossos resultados estão alinhados com a literatura até então construída demonstrando que em pacientes hipertensos resistentes e controlados com função ventricular preservada há aumento do GWI, com níveis normais de GWE, em decorrência do aumento proporcional do GCW e do GWW. Finalmente, entre os indivíduos com pressão arterial dentro das metas terapêuticas e os normotensos não houve diferença entre os índices do trabalho miocárdico.

Novos estudos, especialmente coortes prospectivas, devem ser realizados visando avaliar se o comportamento das variáveis do *MW*, descrito neste trabalho, está associado a piores desfechos clínicos.

## 7 CONCLUSÃO

Baseado nos achados deste estudo, concluímos que pacientes com hipertensão resistente apresentam menor eficiência miocárdica e maior trabalho miocárdico desperdiçado. Os valores reduzidos do GWE se associaram a menor SLG, maior massa ventricular esquerda e estresse sistólico de parede. Entre os hipertensos com função ventricular preservada, foram encontrados valores elevados de GWI, com níveis normais de GWE, em decorrência do aumento proporcional do GCW e GWW.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malachias, MVB, et al. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;107(3):1-6.
2. Marwick TH. Ejection Fraction Pros and Cons. *JACC*. 2018;72(19):2360-79.
3. Russell K, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *European heart journal*. 2012;33(6):724-33.
4. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018;39(33):3021-104.
5. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation*. 2012;125(13):1594-6.
6. 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. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26.
7. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *Journal of human hypertension*. 2014;28(8):463-8.
8. Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, Scherrer U. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. *European heart journal*. 2015;36(40):2686-95.
9. Yugar-Toledo JC, et al. Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2020;114(3):576-96.
10. Nobre FMJD, et al. 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018;10(5):1-29.
11. Van der Laan DM, et al. Factors associated with antihypertensive medication non-adherence: a systematic review. *Journal of human hypertension*. 2017;31(11):687-94.
12. Alessi A, et al. First Brazilian position on resistant hypertension. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2012;99(1):576-85.
13. De Simone G, et al. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertension*. 2010;56(1):99-104.

14. Bombelli M, et al. Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population: results of the PAMELA study. *Hypertension*. 2014;64(6):1205-11.
15. Gerds E, et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension*. 2007;49(2):311-6.
16. Muiesan ML, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension*. 2004;43(4):731-8.
17. Levy D, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *The New England journal of medicine*. 1990;322(22):1561-6.
18. Cuspidi C, et al. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2010;4(6):319-24.
19. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *Journal of human hypertension*. 2015;29(1):1-6.
20. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.
21. Verdecchia P, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(7):1829-35.
22. Gopal AS, et al. Freehand three-dimensional echocardiography for determination of left ventricular volume and mass in patients with abnormal ventricles: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997 Oct;10(8):853-61.
23. Pouleur AC, et al. Assessment of left ventricular mass and volumes by three-dimensional echocardiography in patients with or without wall motion abnormalities: comparison against cine magnetic resonance imaging. *Heart*. 2008 Aug;94(8):1050-7.
24. Mor-Avi V, et al. Fast measurement of left ventricular mass with real-time three-dimensional echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2004 Sep;110(13):1814-8.
25. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *The Journal of Clinical Investigation*. 1975;56(1):56-64.

26. Reichek N, et al. Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress: validation of method and initial application. *Circulation*. 1982 Jan;65(1):99-108.
27. Chirinos JA, et al. Time-varying myocardial stress and systolic pressure-stress relationship: role in myocardial-arterial coupling in hypertension. *Circulation*. 2009 Jun;119(21):2798-807.
28. Bulas J, et al. Systolický wall stress l'avej komory srdca pri antihypertenzívnej liečbe [Left ventricular end-systolic wall stress during antihypertensive treatment]. *Vnitřní lékařství*. 2011 Mar;57(3):243-7.
29. Lewington S, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
30. Konstam MA, Abboud FM. Ejection Fraction: Misunderstood and Overrated (Changing the Paradigm in Categorizing Heart Failure). *Circulation*. 2017;135(8):717-9.
31. Sengupta PP, et al. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(5):539-51.
32. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC Cardiovascular imaging*. 2018;11(2):260-74.
33. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2000;1(3):154-70.
34. Yu CM, et al. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(19):1903-14.
35. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circulation research*. 1973;33(2):233-43.
36. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart (British Cardiac Society)*. 2010;96(9):716-22.
37. Burckhardt C. Speckle in Ultrasound B-Mode Scans. *Speckle in ultrasound B-mode scans*. *IEEE Transactions on Sonics and Ultrasonics*. 1978;25:1-6.
38. Leitman M, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *Journal of the*

American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography. 2004;17(10):1021-9

39. De Almeida ALC. Speckle Tracking Echocardiografy – Clinical Application. *Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular*. 2013;26(1):38-49.

40. De Almeida OG, et al. Speckle-Tracking pela Ecocardiografia Bidimensional – Aplicações Clínicas. *Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular*. 2013;26(1):38-49.

41. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(2):185-91.

42. Langeland S, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation*. 2005;112(14):2157-62.

43. Helle-Valle T, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005;112(20):3149-56.

44. Amundsen BH, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(4):789-93.

45. 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 (British Cardiac Society)*. 2014;100(21):1673-80.

46. Del Castillo JM, et al. Estirpe bidimensional do ventrículo esquerdo na forma indeterminada da doença de chagas. *Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular*. 2009;22(1):31-5.

47. Serri K, et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(6):1175-81.

48. Richard V, et al. An ultrasound speckle tracking (two-dimensional strain) analysis of myocardial deformation in professional soccer players compared with healthy subjects and hypertrophic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2007;100(1):128-32.

49. Phelan D, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2012;98(19):1442-8.

50. Antoni ML, et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2010;31(13):1640-7.
51. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2009;2(5):356-64.
52. Yoneyama A, et al. Relationship of plasma brain-type natriuretic peptide levels to left ventricular longitudinal function in patients with congestive heart failure assessed by strain Doppler imaging. *International journal of cardiology*. 2008;130(1):56-63.
53. Peng Y, et al. Speckle tracking echocardiography in the assessment of mouse models of cardiac dysfunction. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2009;297(2):H811-20.
54. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(7):618-24.
55. Migrino RQ, Aggarwal D, Konorev E, Brahmabhatt T, Bright M, Kalyanaraman B. Early detection of doxorubicin cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography. *Ultrasound in medicine & biology*. 2008;34(2):208-14.
56. Sawaya H, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *The American journal of cardiology*. 2011;107(9):1375-80.
57. Kouzu H, et al. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial, and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(2):192-9.
58. Hare JL, Brown JK, Marwick TH. Association of myocardial strain with left ventricular geometry and progression of hypertensive heart disease. *The American journal of cardiology*. 2008;102(1):87-91.
59. Imbalzano E, et al. Left ventricular function in hypertension: new insight by speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2011;28(6):649-57.
60. Szelényi Z, et al. The mechanism of reduced longitudinal left ventricular systolic function in hypertensive patients with normal ejection fraction. *Journal of hypertension*. 2015;33(9):1962-9.
61. Lee WH, et al. Prognostic value of longitudinal strain of subepicardial myocardium in patients with hypertension. *Journal of hypertension*. 2016;34(6):1195-200.



62. Di Bello V, et al. Early left ventricular mechanics abnormalities in prehypertension: a two-dimensional strain echocardiography study. *American journal of hypertension*. 2010;23(4):405-12.
63. Galderisi M, Trimarco B. Global longitudinal strain: a novel hallmark of cardiac risk in arterial hypertension. *Journal of hypertension*. 2016;34(6):1050-1.
64. Donal E, et al. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(8):914-21.
65. Suga H. Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *The American journal of physiology*. 1979;236(3):H498-505.
66. Hisano R, Cooper GT. Correlation of force-length area with oxygen consumption in ferret papillary muscle. *Circulation research*. 1987;61(3):318-28.
67. Takaoka H, et al. Assessment of myocardial oxygen consumption (Vo<sub>2</sub>) and systolic pressure-volume area (PVA) in human hearts. *European heart journal*. 1992;13 Suppl E:85-90.
68. Chan J, et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2019;20(1):31-9.
69. Russell K, et al. Evaluation of left ventricular dyssynchrony by onset of active myocardial force generation: a novel method that differentiates between electrical and mechanical etiologies. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2010;3(4):405-14.
70. Gjesdal O, et al. Mechanisms of abnormal systolic motion of the interventricular septum during left bundle-branch block. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2011;4(3):264-73.
71. Russell K, et al. Mechanism of prolonged electromechanical delay in late activated myocardium during left bundle branch block. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2011 Dec;301(6):H2334-43.
72. Hubert A, et al. Estimation of myocardial work from pressure–strain loops analysis: an experimental evaluation. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2018;19(12):1372-9.
73. Boe E, Skulstad H, Smiseth OA. Myocardial work by echocardiography: a novel method ready for clinical testing. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018;20(1):18-20.
74. Sletten OJ, et al. 158 Myocardial work exposes afterload-dependent changes in strain. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2020 Jan;21:jez319.036 (Supplement\_1).

75. Manganaro R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2019;20(5):582-90.
76. Galli E, et al. Role of myocardial constructive work in the identification of responders to CRT. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2017;19(9):1010-8.
77. Galli E, et al. Myocardial constructive work and cardiac mortality in resynchronization therapy candidates. *American heart journal*. 2019;212:53-63.
78. Vecera J, et al. Wasted septal work in left ventricular dyssynchrony: a novel principle to predict response to cardiac resynchronization therapy. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016;17(6):624-32.
79. Schrub F, et al. Myocardial work is a predictor of exercise tolerance in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular dyssynchrony. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2020;36(1):45-53.
80. Aalen J, et al. Afterload Hypersensitivity in Patients With Left Bundle Branch Block. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019;12(6):967-77.
81. Boe E, et al. Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(11):1247-55.
82. Edwards NFA, Scalia GM, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, Chamberlain R, et al. Global Myocardial Work Is Superior to Global Longitudinal Strain to Predict Significant Coronary Artery Disease in Patients With Normal Left Ventricular Function and Wall Motion. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(8):947-57.
83. Meimoun P, et al. Usefulness of Noninvasive Myocardial Work to Predict Left Ventricular Recovery and Acute Complications after Acute Anterior Myocardial Infarction Treated by Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(10):1180-90.
84. Park JJ, et al. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(18):1947-57.
85. Romano S, et al. Left Ventricular global longitudinal strain predicts heart failure readmission in acute decompensated heart failure. *Cardiovascular ultrasound*. 2017 Mar;15(1):6.
86. Wang C-L, et al. Incremental prognostic value of global myocardial work over ejection fraction and global longitudinal strain in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2021 Feb 22;22(3):348-356.

87. Galli E, et al. Myocardial constructive work is impaired in hypertrophic cardiomyopathy and predicts left ventricular fibrosis. *Echocardiography*. 2019;36(1):74-82.
88. Hiemstra YL, et al. Myocardial Work in Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Implications for Outcome. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(10):1201-8.
89. Tadic M, et al. Myocardial work in hypertensive patients with and without diabetes: An echocardiographic study. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2020 Nov;22(11):2121-2127.
90. Mansour MJ, et al. Value of myocardial work for assessment of myocardial adaptation to increased afterload in patients with high blood pressure at peak exercise. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2020;36(9):1647-56.
91. Loncaric F, et al. Distribution of myocardial work in arterial hypertension: insights from non-invasive left ventricular pressure-strain relations. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2021 Jan;37(1):145-154.
92. Oliveira-Filho AD, et al. Relação entre a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8) e o controle da pressão arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2012;99:649-58.
93. Picard MH, Adams D, Bierig SM, Dent JM, Douglas PS, Gillam LD, et al. American Society of Echocardiography recommendations for quality echocardiography laboratory operations. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(1):1-10.
94. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1321-60.
95. McCullagh P, Nelder JA. *Generalized linear models*. 2 ed. New York, USA: Chapman and Hall; 1989.
96. Kirkwood, BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics*. 2 ed. Massachusetts, USA: Blackwell Science; 2006.
97. Neter, J., et al. *Applied Linear Regression Models*. 4 ed. Illinois: Richard D. Irwing; 1996.
98. Sim JJ, al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1099-107.

99. Pedrosa RP, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7.
100. Tsang MY, Barnes ME, Tsang TS. Left atrial volume: clinical value revisited. *Current cardiology reports*. 2012;14(3):374-80.
101. Gerds E, et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension*. 2007; 49:311-316.
102. Levy D, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *Jama*. 1996 May;275(20):1557-62.
103. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation*. 2002 Mar;105(12):1503-8.
104. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *Journals of the American College of Cardiology*. 1989 Jun;13(7):1637-52.
105. Levy D, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *Jama*. 1996 May;275(20):1557-62.
106. Makoto Saito, et al. Prognostic Implications of LV Strain Risk Score in Asymptomatic Patients With Hypertensive Heart Disease, *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016 Aug;9(8):911-21.
107. Jaglan A, et al. Myocardial work in Stage 1 and 2 hypertensive patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jun;22(7):744-750.

**ANEXOS**

## ANEXO A – Modelo de consulta clínica (hipertensão)

<b>CONSULTA CLÍNICA - HIPERTENSÃO</b>	
<b>CONSULTA N° 1</b>	
DATA _____ / _____ / _____	
<b>GRUPO</b>	
HAR: <input type="checkbox"/>	HAS: <input type="checkbox"/>
NORMOTENSO <input type="checkbox"/>	
<b>IDENTIFICAÇÃO</b>	
NOME: _____	
MATRÍCULA: _____	DN _____ / _____ / _____
IDADE: _____	SEXO: M <input type="checkbox"/> /F <input type="checkbox"/>
PESO: _____	ALT: _____
IMC: _____	
CONTATO	
Tel.: ( ) _____	cel. ( ) _____
E-mail: _____	
ADMISSÃO NO SETOR DE HAS: ANO: _____ ( ) NÃO SE APLICA	
<b>ANTECEDENTES</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/></li> <li>• TABAGISMO: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> / Ex-tab <input type="checkbox"/></li> <li>• DLP: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/></li> <li>• DOENÇA CORONARIANA: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/></li> <li>• AVC: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dç Chagas: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> / ñ pesquisado <input type="checkbox"/></li> <li>• CREATININA: _____ (CrCr): _____ (Se &gt; 3 meses da dosagem – solicitar novamente)</li> <li><b>NoSAs:</b> _____</li> <li>• <b>Circunferência do Pescoço:</b> _____</li> <li>• <b>Ronca</b> S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/></li> </ul>
<b>SINTOMAS CLÍNICOS</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASSINTOMÁTICO S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/></li> <li>• 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"/></li> <li>• 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"/></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PALPITAÇÕES: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/></li> <li>• TONTURAS: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/></li> <li>• SÍNCOPE: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/></li> <li>• OUTROS..... ..... .....</li> </ul>
<b>EXAME FÍSICO</b>	
<p>PRESSÃO ARTERIAL:</p> <p>Medida 1 _____ x _____</p> <p>Medida 2 _____ x _____</p> <p>Medida 3 _____ x _____</p> <p>FC: _____ bpm</p> <p>RITMO REGULAR S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/></p>	<p>CONGESTÃO PULMONAR S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/></p> <p>EDEMA MMII S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> Se sim: + <input type="checkbox"/> / ++ <input type="checkbox"/> / +++ <input type="checkbox"/> / ++++ <input type="checkbox"/></p> <p>ALTERAÇÃO NEUROLÓGICA S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/> (Se sim, descrever..... .....) Outros..... ..... .....</p>

<b>DROGAS ANTI-HIPERTENSIVAS (CLASSES)</b>	
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"/>	HIDRALAZINA: 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"/>	.....
	.....
	.....
<b>AValiação DE ADERÊNCIA (Morisky)</b>	
1- Você às vezes esquece de tomar seus medicamentos? S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	
2- Nas 2 últimas semanas, houve algum dia em que você não tomou seus medicamentos S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	
3- Você já parou de tomar seus medicamentos ou diminuiu a dose sem avisar seu médico porque se sentia pior quando os tomava? S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	
4- Quando você viaja ou sai de casa, às vezes esquece de tomar seus medicamentos? S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	
5- Você tomou os seus medicamentos ontem? S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	
6- Quando você sente que está melhor, você às vezes para de tomar seus medicamentos? S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	
7- Você já se sentiu incomodado por seguir corretamente o seu tratamento? S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	
8 – Com que frequência você tem dificuldades para se lembrar de tomar todos os seus remédios para a pressão? Sempre <input type="checkbox"/> / Frequentemente <input type="checkbox"/> / Às vezes <input type="checkbox"/> / Quase nunca <input type="checkbox"/> / Nunca <input type="checkbox"/> Baixa aderência < 6 <input type="checkbox"/> Intermediária 6-7 <input type="checkbox"/> Alta >8 <input type="checkbox"/>	
<b>DADOS DO MAPA 24H</b>	
MAPA ALTERADO: S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	
MÉDIA: PAS ____ / PAD ____	
VIGÍLIA: PAS ____ / PAD ____	
SONO: PAS ____ / PAD ____	
<b>PESQUISA DE HAS DE HAS SECUNDARIA</b>	
S <input type="checkbox"/> / N <input type="checkbox"/>	
<b>LESÃO DE ORGÃO ALVO SUBCLÍNICA</b>	
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"/>	

## ANEXO B – Nosas score

<b>NOSAS SCORE</b>	<b>PONTOS</b>
Obesidade	
• IMC: 25 a 30 kg/m <sup>2</sup>	3
• IMC: ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	5
Ronco	2
Idade > 55 anos	4
Sexo masculino	2
Alta probabilidade ≥ 8 pontos Baixa probabilidade < 8 pontos	



## ANEXO C – Modelo de consentimento livre e esclarecido 1

<b>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>		
<b>TÍTULO DO ESTUDO:</b> “Novas tecnologias ecocardiográficas na quantificação da função atrial esquerda em pacientes com hipertensão arterial resistente em ritmo sinusal”		
<b>NÚMERO</b>	<b>DO</b>	<b>PACIENTE:</b>
<b>INICIAIS</b>	<b>DO</b>	<b>PACIENTE:</b>
<hr/>		
<b>1. INTRODUÇÃO</b>		
<p>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.</p> <p>O senhor está sendo convidado para participar deste estudo porque seu médico diagnosticou em você <u>hipertensão arterial (“pressão alta”)</u> e <u>você utiliza menos de três medicações</u> para controle dos níveis de pressão arterial.</p>		
<b>2. FINALIDADE</b>		
<p>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.</p>		
<b>3. DURAÇÃO ESPERADA PARA A PARTICIPAÇÃO</b>		
<p>O estudo terá duração aproximadamente de 12 meses.</p>		
<b>4. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO</b>		
<p>Caso o senhor aceite participar deste estudo, realizará os seguintes procedimentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- Ecocardiograma (ECO) que será realizado em até 15 dias após a consulta inicial;</li> <li>- Coleta de amostra de sangue, caso não tenha realizado este exame recentemente (nos últimos 3 meses);</li> <li>- Eletrocardiograma (ECG) no dia da sua consulta inicial;</li> </ul>		
<b>4.1. ECOCARDIOGRAMA (ECO)</b>		
<p>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.</p> <p>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.</p>		
<b>4.2. COLETA DE SANGUE</b>		
<p>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</p>		

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.

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

## ANEXO D – Modelo de consentimento livre e esclarecido 2

**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:** \_\_\_\_\_

**11. 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.

**12. 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.

**13. DURAÇÃO ESPERADA PARA A PARTICIPAÇÃO**

O estudo terá duração aproximadamente de 12 meses.

**14. 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.

**14.1. 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.

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.

#### 14.2. 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 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.

### 15. 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.

### 16. 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.

#### **17. 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.

#### **18. 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.

#### **19. 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.

#### **20. 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:

\_\_\_\_\_

Assinatura do Paciente

DATA: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador

DATA: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

## ANEXO 5

### 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:**

#### 21. 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”).

#### 22. 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.

#### 23. DURAÇÃO ESPERADA PARA A PARTICIPAÇÃO

O estudo terá duração aproximadamente de 12 meses.

#### 24. 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;

##### 24.1. 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.

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.

##### 24.2. 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.

#### **25. 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.

#### **26. 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.

#### **27. 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.

#### **28. 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.

#### **29. 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.

**30. 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

## ANEXO E – Parecer consubstanciado do CEP



INSTITUTO DANTE  
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DO TRABALHO MIOCÁRDICO POR MEIO DO STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL EM PACIENTES HIPERTENSOS RESISTENTES, UMA NOVA METODOLOGIA ECOCARDIOGRÁFICA

**Pesquisador:** Daniel de Andrade Hygidio

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 28963220.7.0000.5462

**Instituição Proponente:** Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.910.248

**Apresentação do Projeto:**

**Nº DO PROTOCOLO DO CEP:**5022

Este estudo é uma análise transversal de um estudo de coorte em curso nesta instituição, denominado: Aplicação das técnicas avançadas em ecocardiografia na avaliação do átrio esquerdo em pacientes com hipertensão arterial resistente. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa, sob o número de protocolo: 7450. A população a ser investigada no estudo proposto será a mesma população já em investigação no estudo pré-aprovado, sendo realizada uma análise transversal de dados ecocardiográficos já adquiridos destes indivíduos. Os pacientes são alocados em 3 grupos principais: Grupo 1 -Hipertensos, com quatro ou mais medicamentos independentemente do controle da pressão, exceto aqueles em uso de quatro medicamentos, com evidência de hipotensão pela M.A.P.A.; Grupo 2 - Hipertensos que utilizam um ou dois medicamentos anti-hipertensivos e mantêm níveis tensionais no alvo terapêutico; Grupo 3 - Normotensos sem uso de medicamentos. Os Critérios de inclusão são: Portadores de HAS que acompanham no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia há pelo menos 1 ano; Idade > 18 anos; Presença de ritmo cardíaco sinusal constatado por eletrocardiograma no momento da inclusão; Indivíduos que aceitem participar do protocolo, assinando o TCLE. Os Critérios de exclusão são: Pacientes com "janela acústica" inadequada que limite a aquisição e análise dos dados ecocardiográficos; Portadores de pseudo-hipertensão; Portadores de pseudorresistência; Pacientes

**Endereço:** Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 8º 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



INSTITUTO DANTE  
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



Continuação do Parecer: 3.910.248

que não fizeram uso correto da medicação conforme registro no diário da M.A.P.A.; Portadores de valvopatias classificadas como de grau maior que discreto; Portadores de miocardiopatias dilatada, hipertrófica e

restritiva; Portadores de fração de ejeção abaixo de 50%; Pacientes com alteração segmentar da contratilidade; Pacientes em uso de quimioterápicos; Portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (marca-passo, cardioversor desfibrilador implantável, ressinchronizador); Portadores de estenose de artéria renal; Portadores de hiperaldosteronismo; Portadores de hipotireoidismo

descompensado; Portadores de feocromocitoma; Portadores de coarctação da aorta; Índice de massa corpórea acima de 35Kg/m<sup>2</sup>; Pacientes com clearance de creatinina menor ou igual a 60 mL/min calculado pela fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Aqueles que não possuem uma dosagem de creatinina sérica recente (pelo menos 3 meses) estão sendo encaminhados ao laboratório de análises clínicas

do IDPC para dosagem de creatinina; Pacientes em uso de anticoagulantes (antagonistas da vitamina K, inibidores diretos do fator Xa ou da trombina); Pacientes com bloqueio de ramo esquerdo

Análise estatística: As variáveis categóricas serão resumidas na forma de frequências absolutas e relativas e as variáveis contínuas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, dependendo da sua distribuição. As variáveis contínuas serão testadas previamente para normalidade, utilizando os testes de Kormogorov-Smirnov e Saphiro-Wilk. Variáveis consideradas como apresentando distribuição normal serão comparadas utilizando-se os testes t de Student ou ANOVA, seguida pelo teste de comparações múltiplas de Bonferroni. Variáveis que não apresentarem distribuição normal serão testadas pelos testes de Wilcoxon ou Kruskal-Wallis. As variáveis categóricas serão comparadas utilizando-se o teste do Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado. Os testes serão realizados considerando-se o nível de significância de 5%. As análises serão realizadas com uso do software IBM-SPSS for Windows versão 20.0 e tabulados com uso do software Microsoft-Excel 2003. DESFECHOS: Estão sendo considerados como desfechos primários diferenças estatisticamente significativas entre as informações obtidas por meio das técnicas avançadas nos pacientes HR quando comparados aos HC e N; As seguintes variáveis estão sendo analisadas: TM global e segmentar, TM construtivo, TM desperdiçado, Eficiência do TM e Strain longitudinal global.

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os índices de trabalho miocárdico (TM global, TM construtivo, TM desperdiçado e a eficiência do TM) em um grupo de pacientes hipertensos resistentes, comparando com grupos de

**Endereço:** Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 8º 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



Instituto DANTE PAZZANESE

INSTITUTO DANTE  
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



Continuação do Parecer: 3.910.248

pacientes hipertensos não resistentes e pacientes normotensos.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Declaro que os participantes desta pesquisa poderão apresentar mínimos desconfortos que se relacionam apenas à realização dos exames complementares: Ecocardiograma transtorácico - exame inócuo; MAPA - insuflação e desinsuflação do manguito constante e não retirada do aparelho durante 24 h; Exames laboratoriais - Coleta de sangue com jejum de 12 h nos pacientes que não tem bioquímica recente.

Benefícios:

Declaro ainda que os participantes desta pesquisa poderão receber benefício futuro direto ou indireto com a sua participação na pesquisa, referentes as informações importantes que o ecocardiograma contribuirá em relação ao funcionamento cardíaco, que poderão ajudar no tratamento da hipertensão.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Sem restrições do ponto de vista de ética em pesquisa.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Sem restrições do ponto de vista de ética em pesquisa. ATENÇÃO PARA A FORMATAÇÃO DAS PÁGINAS DO TCLE (as páginas devem estar todas numeradas)

**Recomendações:**

Informar imediatamente:

Relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido.

Comunicar qualquer alteração no projeto e/ou no TCLE através de emenda. Elaborar e enviar via Plataforma Brasil ao CEP relatórios: Semestrais sobre o andamento da pesquisa e o Relatório Final do Estudo

Sem restrições do ponto de vista de ética em pesquisa. ATENÇÃO PARA A FORMATAÇÃO DAS PÁGINAS DO TCLE (as páginas devem estar todas numeradas)

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de

**Endereço:** Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 8º 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



INSTITUTO DANTE  
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



Continuação do Parecer: 3.910.248

acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012, resolução 510/96 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, após análise das pendências em reunião ordinária de 10/03/2020 demanifesta-se pela aprovação do estudo.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1498826.pdf	02/03/2020 22:26:59		Aceito
Outros	TERMOHIPERTENSOCONTROLADO.docx	02/03/2020 22:25:52	Daniel de Andrade Hygídio	Aceito
Outros	TCLNORMOTENSO.docx	02/03/2020 22:25:40	Daniel de Andrade Hygídio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMOHIPERTENSO.docx	02/03/2020 22:25:16	Daniel de Andrade Hygídio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	MESTRADO.doc	02/03/2020 22:22:58	Daniel de Andrade Hygídio	Aceito
Outros	Codip.pdf	11/02/2020 18:26:19	Daniel de Andrade Hygídio	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	11/02/2020 18:03:09	Daniel de Andrade Hygídio	Aceito
Outros	comite_etica.pdf	11/02/2020 18:00:34	Daniel de Andrade Hygídio	Aceito
Cronograma	CRONOLOGIA.docx	05/02/2020 17:50:16	Daniel de Andrade Hygídio Daniel de Andrade	Aceito
Orçamento	orcamento.jpg	04/02/2020 17:48:12	Daniel de Andrade Hygídio Daniel de Andrade	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 8º 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



INSTITUTO DANTE  
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



Continuação do Parecer: 3.910.248

SAO PAULO, 11 de Março de 2020

---

**Assinado por:**  
**Pedro Silvio Farsky**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 8º andar  
**Bairro:** Ibirapuera **CEP:** 04.012-909  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@danlepazzanese.org.br