

**João Gabriel Batista Lage**

**Rigidez arterial e análise da função atrial esquerda em  
pacientes hipertensos com taquicardia atrial não  
sustentada**

Tese de Doutorado apresentada à  
Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Doutor em  
Ciências

Programa de Pós-Graduação em  
Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Francisco Carlos  
da Costa Darrieux

**SÃO PAULO**

**2023**

**João Gabriel Batista Lage**

**Rigidez arterial e análise da função atrial esquerda em  
pacientes hipertensos com taquicardia atrial não  
sustentada**

Tese de Doutorado apresentada à  
Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Doutor em  
Ciências

Programa de Pós-Graduação em  
Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Francisco Carlos  
da Costa Darrieux

**SÃO PAULO**

**2023**



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

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lage, João Gabriel Batista

Rigidez arterial e análise da função atrial  
esquerda em pacientes hipertensos com taquicardia  
atrial não sustentada / João Gabriel Batista Lage. -  
- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Francisco Carlos da Costa Darrieux.

Descritores: 1.Rigidez vascular 2.Taquicardia  
atrial 3.Arritmias cardíacas 4.Hipertensão arterial  
5.Função do átrio esquerdo 6.Velocidade de onda  
pulso

USP/FM/DBD-053/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

À minha amada esposa Graziella e à nossa filha, que está em seu ventre, fruto do nosso amor e razão da minha existência

Aos meus pais, que não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da vida

À minha irmã Virginia, amiga e companheira desde o início da minha vida

Aos meus avós (*in memoriam*), por sempre terem acreditado em mim e por terem abdicado de suas vidas em prol das realizações e da felicidade de seus netos

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida.

À minha família, pelo incentivo e apoio incondicional na minha formação desde o início da minha existência.

À minha esposa Graziella, parceira de vida, agradeço por ser compreensiva e amorosa durante todo este período de formação e em todos os momentos em que estive ausente devido ao trabalho.

Ao Prof. Dr. Francisco Darrieux, grande mentor e incentivador. Agradeço pela oportunidade e por ter acreditado em mim para a realização desta tese. As suas críticas construtivas, as discussões e as reflexões foram fundamentais ao longo de todo o percurso.

Aos professores: Dr. David Le Bihan, Dra. Fernanda Colombo e Dr. Luiz Bortolotto pelas críticas e sugestões para a melhoria do projeto.

Às Unidades Clínicas de Arritmias e Hipertensão do InCor, agradeço imensamente por todas as contribuições e ideias oferecidas no desenvolvimento do projeto.

À Gabrielle Pessente, fundamental na realização do protocolo. Sem sua atuação, o projeto seria inviável.

À FAPESP, pelo apoio financeiro, sem o qual não teria sido possível a realização deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia do InCor, pela oportunidade.

Ao Dr. Nilson, por me ajudar a entender e desvendar os caminhos da mente.

## EPÍGRAFE

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”

*Leonardo da Vinci*

## Normatização Adotada

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

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

## SUMÁRIO

Lista de siglas  
Lista de tabelas  
Lista de figuras  
Resumo  
Abstract

### Sumário

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>1.1 Hipertensão Arterial</b> .....	17
<b>1.2 Hipertensão arterial e arritmias cardíacas</b> .....	18
<b>1.3 Rigidez arterial</b> .....	19
<b>1.4 Ectopia atrial e risco de AVC</b> .....	21
<b>1.5 Biomarcadores e fibrilação atrial</b> .....	22
<b>1.6 Fibrilação atrial e função do átrio esquerdo</b> .....	23
<b>1.7 Preditores de fibrilação atrial no eletrocardiograma</b> .....	23
<b>1.8 Tratamento e perspectivas futuras</b> .....	24
<b>1.9 Fronteira do conhecimento e hipótese a ser estudada</b> .....	24
<b>1.10 Racional</b> .....	25
<b>OBJETIVOS</b> .....	26
<b>2.1 Objetivo primário</b> .....	27
<b>2.2 Objetivos secundários</b> .....	27
<b>MÉTODOS</b> .....	28
<b>3.1 Aspectos éticos</b> .....	29
<b>3.2 Casuística</b> .....	29
<b>3.3 Critérios de inclusão</b> .....	29
<b>3.4 Critérios de exclusão</b> .....	30
<b>3.5 Exames do estudo</b> .....	30
<b>3.6 Análise estatística</b> .....	37
<b>RESULTADOS</b> .....	39
<b>DISCUSSÃO</b> .....	48
<b>Características gerais</b> .....	49
<b>Rigidez arterial e densidade de arritmia atrial</b> .....	49
<b>Função do átrio esquerdo</b> .....	50
<b>Modelo Multivariado</b> .....	51
<b>Importância clínica</b> .....	51
<b>Limitações do estudo</b> .....	51

<b>Perspectivas futuras</b> .....	52
<b>CONCLUSÕES</b> .....	53
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	55
<b>ANEXOS</b> .....	63

## LISTA DE SIGLAS

TANS	Taquicardia atrial não sustentada
VOPcf	Velocidade de onda de pulso carótido-femoral
Alx	<i>Augmentation Index</i>
Alx@75	<i>Augmentation Index</i> corrigido para a frequência de 75 bpm
BPM	Batimento por minuto
AE	Átrio esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
BNP	Peptídeo natriurético do tipo B
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
BB	Betabloqueador
BCC	Bloqueador de canal de cálcio
IC	Insuficiência cardíaca
DRC	Doença renal crônica
AVC	Acidente vascular cerebral
MRPA	Monitorização residencial da pressão arterial
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
FA	Fibrilação atrial
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
IAM	Infarto agudo do miocárdio
PA	Pressão arterial
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
TFG	Taxa de filtração glomerular
MGP	Proteína de matriz <i>Gla</i>
dp-uc-MGP	MGP não carboxilada desfosforilada
PP	Pressão de pulso
PAM	Pressão arterial média
HbA1C	Hemoglobina glicada
MDRD	Equação do estudo <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
QPS	Quadros por Segundo
EA	Extrassístole atrial

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** - Classificação da Hipertensão Arterial Sistêmica

**Tabela 2** - Características gerais dos grupos

**Tabela 3** - Comparação dos grupos com relação aos parâmetros de rigidez arterial

**Tabela 4** - Comparação dos grupos com relação aos valores de biomarcadores

**Tabela 5** - Correlações de *Spearman* (p-valor) de VOPcf e Alx@75 com extrassístoles atriais em 24h e índice de massa de VE

**Tabela 6** - Resultados da associação de VOPcf e índice de massa do VE com extrassístoles atriais em 24h obtidos a partir de um modelo linear generalizado com distribuição gama

**Tabela 7** - Comparação dos grupos com relação aos parâmetros ecocardiográficos

**Tabela 8** - Correlações de *Spearman* (p-valor) de VOPcf com as respectivas medidas de *strain* de AE

**Tabela 9** - Resultados do modelo de regressão logística para TANS

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Modelo fisiopatológico da fibrilação atrial
- Figura 2** - Exemplo da avaliação do *strain* de AE 2D do paciente 25 da pesquisa
- Figura 3** - Exemplo da avaliação do *strain* de AE 3D do paciente 25 da pesquisa
- Figura 4** - Esquema representativo do cálculo da VOPcf
- Figura 5** - Exemplo de VOPcf do paciente 18 e Alx@75 do paciente 72 da pesquisa
- Figura 6** - Onda de pulso e esquema representativo do cálculo do Alx
- Figura 7** - Exemplo de paciente com bloqueio interatrial
- Figura 8** - Exemplo de paciente sem bloqueio interatrial
- Figura 9** - *Flowchart* de seleção dos pacientes
- Figura 10** - *Flowchart* com os resultados parciais da seleção
- Figura 11** - Análise da dispersão de extrassístoles atriais em 24h em relação à VOPcf

## RESUMO

Lage, JGB. Rigidez arterial e análise da função atrial esquerda em pacientes hipertensos com taquicardia atrial não sustentada [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Introdução:** O aumento da rigidez arterial é atualmente reconhecido como um fator de risco independente para fibrilação atrial, mas os mecanismos fisiopatológicos desta arritmia permanecem pouco compreendidos.

**Objetivos:** Este estudo tem como objetivo investigar a associação da rigidez arterial com a presença de taquicardia atrial não sustentada (TANS) em pacientes hipertensos, possivelmente uma fase premonitória da fibrilação atrial.

**Métodos:** Estudo transversal, de natureza exploratória do tipo prova de conceito. A rigidez arterial foi avaliada pela velocidade da onda de pulso carótido-femoral (VOPcf) e pelo *Augmentation Index* corrigido para uma frequência cardíaca de 75 bpm (Alx@75). A ecocardiografia *speckle-tracking* foi usada para avaliar a função do átrio esquerdo (AE), incluindo propriedades de reservatório, conduto e contração do mesmo. Os pacientes também foram categorizados, de acordo com o achado de TANS ao Holter de 24 h (10 ou mais batimentos consecutivos), em grupo TANS e grupo controle (sem esta arritmia).

**Resultados:** Foram incluídos setenta participantes de um único centro sem doença cardiovascular evidente, após serem submetidos a exame clínico cardiovascular padrão. O grupo TANS, quando comparado ao grupo controle, apresentava maior idade média ( $70,09 \pm 7,29$  vs.  $63,68 \pm 7,11$ , valor  $p < 0,001$ ), maior proporção de níveis elevados de BNP (28,1 % vs. 0,0%, valor  $p < 0,001$ ), menores níveis de colesterol HDL ( $51,03 \pm 12,16$  vs.  $58,81 \pm 16,50$ , valor  $p < 0,027$ ), maior índice de massa do ventrículo esquerdo (VE) ( $90,00 \pm 19,95$  vs.  $76,05 \pm 15,60$ , valor  $p < 0,002$ ) e maior quantidade de extrassístoles atriais em 24h ( $531,00 [173,00;5890,00]$  vs.  $17,00 [9,00;35,00]$ , valor  $p < 0,001$ ). A VOPcf se correlacionou positivamente com maior densidade de extrassístoles atriais em 24h, de modo independente do índice de massa do VE. O aumento da VOPcf se correlacionou com a diminuição dos valores de *strain* do AE (reservatório e conduto).

**Conclusão:** Neste estudo com 70 pacientes hipertensos, foi possível demonstrar a correlação positiva entre a VOPcf e a presença de maior densidade de arritmias atriais no Holter de 24h. Além disto, uma maior VOPcf se associou a menores valores de *strain* do átrio esquerdo para as funções de reservatório e conduto, representando assim um possível mecanismo fisiopatológico no desenvolvimento de arritmias atriais.

**Palavras-chave:** Rigidez vascular. Taquicardia atrial. Arritmias cardíacas. Hipertensão arterial. Função do átrio esquerdo. Velocidade de onda pulso.

## ABSTRACT

Lage, JGB. Arterial stiffness and analysis of left atrial function in hypertensive patients with non-sustained atrial tachycardia [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Introduction:** Increased arterial stiffness is currently recognized as an independent risk factor for atrial fibrillation, but the pathophysiological mechanisms of this arrhythmia remain poorly understood.

**Objectives:** This study aims to investigate the association of arterial stiffness with the presence of nonsustained atrial tachycardia (NSAT) in hypertensive patients, possibly a premonitory phase of atrial fibrillation.

**Methods:** Cross-sectional, exploratory, proof-of-concept study. Arterial stiffness was assessed by carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) and by the *Augmentation Index* corrected for a heart rate of 75 bpm (*Alx@75*). *Speckle-tracking* echocardiography was used to assess left atrial (LA) function, including its reservoir, conduit and contraction properties. Patients with NSAT of 10 or more beats on 24h-ECG were categorized in the NSAT group and controls without this arrhythmia were selected for the non-NSAT group.

**Results:** Seventy participants from a single centre without evident cardiovascular disease after undergoing a standard cardiovascular clinical examination were included. The NSAT group, when compared to the control group, had a higher mean age ( $70.09 \pm 7.29$  vs.  $63.68 \pm 7.11$ , p-value 0.001), a higher BNP levels (28.1% vs. 0.0%, p-value <0.001), lower HDL cholesterol levels ( $51.03 \pm 12.16$  vs.  $58.81 \pm 16.50$ , p-value 0.027), higher left ventricular (LV) mass index ( $90.00 \pm 19.95$  vs.  $76.05 \pm 15.60$ , p-value 0.002) and higher density of premature atrial beats in 24h ( $531.00 [173.00;5890.00]$  vs  $17.00 [9.00;35.00]$ , p-value <0.001). The cfPWV was correlated with highest premature atrial beats density in 24h Holter monitoring, independently of the LV mass index, and the increase in cfPWV correlated with the decrease in LA *strain* values (reservoir and conduit).

**Conclusion:** In this study with 70 hypertensive patients, it was possible to demonstrate a positive correlation between cfPWV and the presence of higher density of atrial arrhythmias on 24-hour Holter Monitoring. In addition, higher cfPWV was associated with lower left atrial *strain* values for reservoir and conduit functions, thus representing a possible pathophysiological mechanism in the development of atrial arrhythmias other than atrial fibrillation.

**Keywords:** Vascular stiffness. Atrial tachycardia. Cardiac arrhythmias. Hypertension. Left atrial function. Pulse wave velocity.

# INTRODUÇÃO

## INTRODUÇÃO

### 1.1 Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos maiores ou iguais a 140 mmHg de pressão arterial sistólica e/ou 90 mmHg de pressão arterial diastólica. Frequentemente se associa a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, sendo agravada pela presença de outros fatores de risco, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes mellitus. Mantém associação independente com eventos, como: morte súbita, acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), doença arterial periférica e doença renal crônica (DRC). Além da medida dos níveis pressóricos em ambiente de consultório, existem duas outras formas de diagnosticar os níveis elevados de pressão arterial (PA), como a Monitorização Residencial da PA (MRPA) e a Monitorização Ambulatorial da PA (MAPA)(1).

A MRPA é uma modalidade de medição realizada com um protocolo específico, consistindo na obtenção de três medições pela manhã, antes do desjejum e da tomada da medicação; e três à noite, antes do jantar, durante cinco dias. Outra opção é a realização de duas medições em cada uma dessas duas sessões, durante sete dias. São considerados anormais valores de PA maiores ou iguais a 130 x 80 mmHg (1).

A MAPA é o método que permite o registro indireto e intermitente da PA durante 24 horas ou mais, enquanto o paciente realiza suas atividades habituais durante os períodos de vigília e sono. Uma de suas características mais específicas é a possibilidade de identificar as alterações circadianas da PA, sobretudo em relação às medições durante o sono, que têm implicações prognósticas consideráveis. São atualmente consideradas anormais as médias de PA de 24 horas maiores ou iguais a 130 x 80 mmHg; em vigília, maiores ou iguais a 135 x 85 mmHg e no sono maiores ou iguais a 120 x 70 mmHg (1).

A prevalência global de hipertensão em adultos é estimada em cerca de 30 a 45% (2), com um padrão global de 24 e 20% em homens e mulheres, respectivamente (3). Esta alta prevalência de hipertensão é consistente em todo o mundo, independentemente do status de renda (2). A hipertensão se torna progressivamente mais comum com o avançar da idade, com uma prevalência maior que 60% nas pessoas com idade superior a 60 anos (2).

De acordo com a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial de 2020 (1), a classificação leva em conta os níveis de PA sistólica (PAS) e de PA diastólica (PAD), sendo divididas em: ótima, normal, pré-hipertensão, hipertensão estágio 1, hipertensão estágio 2 e hipertensão estágio 3 (Tabela 1).

<b>Classificação</b>	<b>PAS (mmHg)</b>		<b>PAD (mmHg)</b>
<b>PA ótima</b>	<120	e	< 80
<b>PA normal</b>	120-129	e/ou	80-84
<b>Pré-hipertensão</b>	130-139	e/ou	85-89
<b>HA Estágio 1</b>	140-159	e/ou	90-99
<b>HA Estágio 2</b>	160-179	e/ou	100-109
<b>HA Estágio 3</b>	≥ 180	e/ou	≥ 110

**Tabela 1.** Classificação da Hipertensão Arterial Sistêmica. Adaptado da Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial – 2020 (1)

À medida que as populações envelhecem, adotam estilo de vida mais sedentário e aumentam seu peso corporal, a prevalência da hipertensão em todo o mundo continuará a subir. Estima-se que o número de pessoas com hipertensão aumentará de 15 a 20% até 2025, atingindo perto de 1,5 bilhão de pessoas (3).

## 1.2 Hipertensão arterial e arritmias cardíacas

Estudos demonstram que as extrassístoles supraventriculares ocorrem com frequência em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda (4). Diferentes variáveis podem influenciar esse achado. O não descenso noturno (Redução da PA noturna <10%) ou o aumento da pressão arterial noturna são marcadores de lesão de órgão alvo e estão também associados com arritmias nesses pacientes (4).

A fase de recuperação do exercício, durante o teste de esforço, pode fornecer também outras informações sobre a predição de arritmias atriais. Em um estudo de 258 pacientes com hipertrofia ventricular esquerda submetidos a teste de esforço, a ocorrência de extrassístoles supraventriculares ou taquicardia supraventricular durante a fase de recuperação esteve associada com a ocorrência de fibrilação atrial (FA) no seguimento (4).

Alterações hemodinâmicas, fatores neuroendócrinos e remodelamento estrutural (atrial e ventricular) contribuem para a complexa fisiopatologia da arritmogênese na hipertensão (5).

A FA é a arritmia sustentada mais prevalente em pacientes hipertensos. Do mesmo modo, a hipertensão arterial é a comorbidade mais prevalente em pacientes com esta arritmia. A FA também está relacionada ao ritmo circadiano da PA, uma vez que o descenso noturno atenuado aumenta a sua ocorrência, possivelmente devido à sobrecarga hemodinâmica no átrio esquerdo (6).

A HAS pode participar ativamente no desenvolvimento de cardiomiopatia atrial, uma vez que a sobrecarga mecânica devido à alta pressão arterial pode induzir à expressão anormal dos canais iônicos e/ou outras proteínas do conexoma, como Conexina 40 e Conexina 43, aumentando a vulnerabilidade do miocárdio à arritmogênese, facilitando mecanismos de reentrada (7). A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) também está fortemente implicada no desenvolvimento de FA (8).

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é o preditor mais importante no desenvolvimento de arritmias supraventriculares. Em uma meta-análise de 10 estudos com 27.141 pacientes, a incidência de arritmias supraventriculares (Taquicardia atrial, FA e *Flutter* Atrial) em pacientes com HVE foi de 11,1%, contra 1,1% entre os pacientes sem HVE ( $P < 0,001$ ). Pacientes com HVE têm 3,4 vezes mais chances de desenvolver arritmias supraventriculares (OR 3,39; IC 95%, 1,57–7,31) do que aqueles sem HVE, ainda que tenha ocorrido significativa heterogeneidade na amostra, devido a diferenças das variáveis de base, como idade, sexo masculino, hipertensão e diabetes nos estudos individuais (9).

### 1.3 Rigidez arterial

A rigidez arterial é o mecanismo mais importante da fisiopatologia da hipertensão sistólica isolada, sendo uma característica que aumenta progressivamente com a idade. Os estudos demonstram a ampla interferência dos fatores de risco cardiovascular na fisiopatologia da rigidez arterial. Os mecanismos pelos quais esses fatores de risco favorecem o enrijecimento de grandes artérias têm sido progressivamente elucidados (10). Por exemplo, em pacientes com hipertensão arterial primária, a rigidez arterial se eleva devido ao aumento do colágeno na parede, em resposta aos altos níveis de pressão arterial sofridos pela mesma, com consequente fadiga biomecânica pelas repetidas pulsações. Além disso, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona participa deste processo através do estímulo à proliferação de células da musculatura lisa do vaso, promovendo inflamação de baixo grau, gerando aumento na produção de colágeno e favorecendo a formação de produtos finais de glicação avançada (11).

Em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, o dano na parede de grandes artérias pode advir das principais características da doença, como a hiperglicemia e a resistência à insulina (12). Ambos os fatores podem atuar nos níveis estrutural e funcional por uma variedade de mecanismos. A exposição crônica à hiperglicemia induz a proliferação de células musculares lisas e aumenta a produção de produtos finais de glicação avançada, além de promover a reticulação de colágeno, enrijecendo a parede arterial (13). Além disso, ocorre um aumento da expressão das metaloproteinases de matriz 2 e 9 e de receptores de angiotensina II no tecido vascular (14). A resistência à insulina aumenta a síntese de colágeno e a expressão de vários genes envolvidos no processo inflamatório (15).

Na doença renal crônica, o processo ocorre essencialmente através de calcificações vasculares (16). A sequência de eventos moleculares levando à calcificação vascular começa com a perda de expressão, nas células musculares lisas, de proteínas inibitórias constitutivas, com expressão de proteínas associadas ao processo de calcificação (17).

A via de sinalização da Proteína de Matriz *Gla* (MGP) tem particular contribuição no processo de calcificação e rigidez arterial. A MGP é uma pequena proteína secretora produzida por condrócitos e células musculares lisas vasculares (18). A forma inativa do MGP (MGP desfosfo-não-carboxilado, dp-ucMGP) sofre carboxilação e fosforilação para formar a MGP ativa, que é um potente inibidor da calcificação arterial. A carboxilação da MGP depende da disponibilidade de vitamina K na parede vascular. Curiosamente, a deficiência de vitamina K, mesmo

em baixos níveis, parece interferir neste processo. A dp-uc-MGP (MGP inativa) é secretada na circulação, representando um interessante biomarcador circulante de disponibilidade vascular da Vitamina K (18).

Um aumento na circulação de dp-uc-MGP está independentemente associado ao aumento da rigidez arterial em várias populações, incluindo a população geral (19,20), adultos com diabetes (21), hipertensão (22), DRC (23) e IC (24). A varfarina, um antagonista da vitamina K, inibe a carboxilação/ativação da MGP e é um potente promotor de calcificação vascular em modelos animais. O uso de varfarina foi associado com rigidez arterial em indivíduos com IC (24) e com calcificação da valva aórtica em várias populações. Há dados que sugerem que a suplementação de vitamina K2 pode melhorar ou reduzir a rigidez arterial (25).

Este processo biológico não afeta todos os indivíduos igualmente, de modo que evidências em animais e em seres humanos sugerem que diferentes segmentos da parede aórtica possam estar afetados de forma heterogênea (17,26). Fatores como suscetibilidade genética, influência epigenética durante a vida fetal, fatores sociodemográficos e comportamentos de saúde, incluindo dieta e atividade física, contribuem ao longo da vida. O aumento da rigidez arterial é frequentemente encontrado em grupos étnicos que experimentam um status socioeconômico inferior e que possuem cuidados de saúde mais limitados, dietas inadequadas e estilo de vida indesejável (27).

Embora possa ser aferida pela análise da onda de pulso radial por meio do *Augmentation Index* (Alx), a velocidade da onda de pulso (VOP) é o método padrão-ouro para medir a rigidez das grandes artérias (28,29). A descrição pormenorizada de ambas as técnicas será aprofundada na seção “Métodos”.

Muitos estudos sugerem que a VOPcf pode ter um valor aditivo aos tradicionais fatores de risco cardiovasculares (30). Alguns trabalhos também sugerem que o aumento da pressão de pulso (PP), relacionada ao aumento da rigidez arterial, é um marcador de risco para a ocorrência futura de FA(31–35).

A VOPcf mais do que dobra a partir da juventude até 50 anos de idade, em humanos. Por outro lado, a resistência periférica total aumenta apenas em cerca de um terço (31–35). O enrijecimento dos vasos arteriais se encontra acelerado na presença da hipertensão, mesmo em populações nas quais a prevalência de aterosclerose é baixa. As resultantes alterações nas propriedades mecânicas da parede arterial são distintas e aditivas ao aumento passivo na rigidez que acompanha a pressão de distensão elevada na hipertensão (31–35).

Vlachopoulos et al., em uma metanálise com 17 estudos, reportaram que valores elevados de VOPcf ( $\geq 12$  m/s) prediziam aumento de 102% no risco de mortalidade decorrentes de eventos cardiovasculares. Além disso, mostraram que o aumento de 1 m/s na VOPcf correspondeu ao incremento de 15% no risco cardiovascular (36).

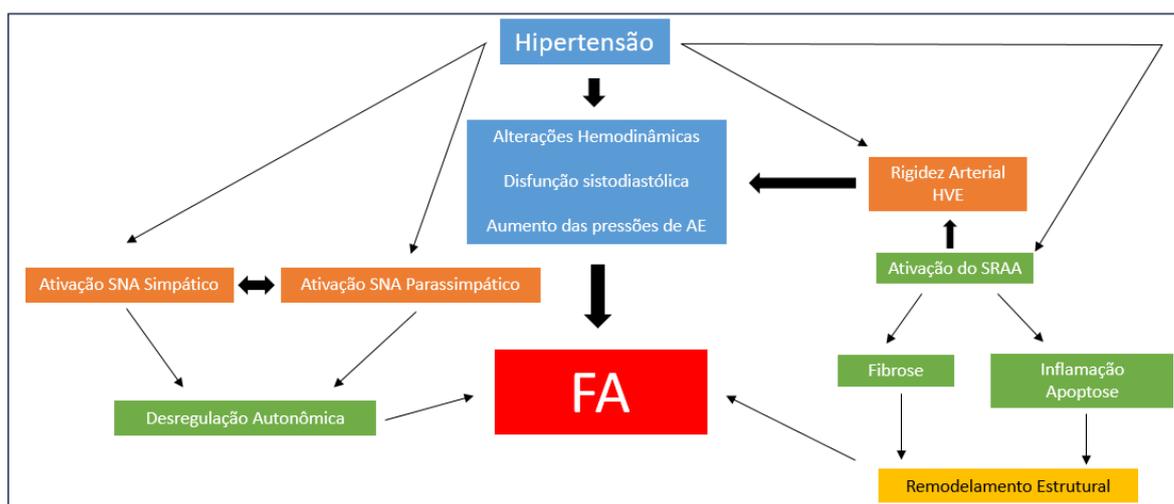
Como mencionado anteriormente, a principal causa da rigidez arterial é o acúmulo de colágeno que pode ser influenciado, entre outros fatores, pelo sódio plasmático, pelo SRAA, pelos receptores da angiotensina II e sofre mediação parcial pela função endotelial. Vários estudos demonstraram a associação entre a rigidez arterial, determinada pela medida da VOPcf, e a aterosclerose. Também tem sido descrito que o enrijecimento dos vasos frequentemente precede o

desenvolvimento da aterosclerose, o que poderia exercer papel primário na progressão deste complexo processo (37).

A pressão de pulso (PP) é uma medida dependente do débito cardíaco, da rigidez das artérias centrais, como a aorta, e da onda de reflexão. É calculada através da pressão arterial sistólica (PAS) menos a pressão arterial diastólica (PAD). A VOPcf é medida com a obtenção do registro da onda de pulso arterial de uma artéria proximal, como a carótida comum, e de uma artéria distal, como a femoral. Esses dois vasos são largamente utilizados porque são superficiais, permitindo uma acurada identificação através do tonômetro.

Uma subanálise do estudo de Framingham demonstrou que a pressão de pulso (PP), mas não a pressão arterial média (PAM), estava associada a uma incidência aumentada de FA, mesmo quando ajustada para parâmetros como diâmetro do átrio esquerdo e índice de massa do ventrículo esquerdo (38).

Foi também demonstrado que a rigidez arterial está associada a novo episódio de FA, mesmo quando ajustada para hipertensão arterial. O aumento da chamada “carga pulsátil”, significando aumento da rigidez arterial, elevaria a distensão do átrio esquerdo, causaria ativação neuro-hormonal e levaria a uma resposta inflamatória, contribuindo para o desenvolvimento de FA (39) (Figura 1).



**Figura 1.** Modelo fisiopatológico da fibrilação atrial. Adaptado de Gumprecht et al (39).

Chen et al. demonstraram que pacientes com FA, sem histórico de diabetes, hipertensão arterial, doença coronariana, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, hipertireoidismo ou valvopatias) apresentavam uma maior velocidade de onda de pulso carótido-femoral, sugerindo que alterações estruturais e funcionais precoces nos vasos arteriais poderiam estar implicadas na patogênese da FA nesses indivíduos, reafirmando aqui a importância de se estudar a rigidez arterial e sua relação com arritmias atriais (40).

#### 1.4 Ectopia atrial e risco de AVC

A FA é uma epidemia mundial que afeta aproximadamente 33 milhões de pessoas e está associada a um risco aumentado de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, demência e doença renal crônica, além de aumento da mortalidade (2). No entanto, pouco se sabe sobre a

prevalência das fases “pré-fibrilatórias”, que também possuem relevância considerável no acompanhamento ambulatorial de pacientes hipertensos.

Em um recente estudo australiano, foi demonstrada uma associação de ectopia atrial no Holter de 24h (definido como  $\geq 200$  extrassístoles atriais em 24h) e acidente vascular cerebral isquêmico, podendo representar um marcador de cardiomiopatia atrial (41). Outro estudo japonês, transversal, publicado em 2019, também estabelece associação entre ectopia atrial (definido como  $> 10$  extrassístoles atriais por hora) e acidente vascular cerebral isquêmico subclínico (42). Os dados foram reproduzidos em outros trabalhos na literatura, com destaque para os resultados apontados por Vinther KH et al, que demonstraram, em uma coorte de 256 pacientes, que o grupo dos indivíduos com acidente vascular cerebral prévio e em ritmo sinusal apresentava maior chance de recorrência de AVE e morte, especialmente se fossem evidenciados quaisquer episódios de TANS ou mais do que 14 extrassístoles atriais por hora no Holter de 24h (43).

Em uma coorte dinamarquesa de 15 anos, a presença de 30 ou mais extrassístoles atriais por hora ou qualquer salva de TANS de 20 ou mais batimentos no Holter de 48h se mostrou associada ao maior risco de AVC, mesmo para um mesmo risco tromboembólico, estimado pelo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (44).

### 1.5 Biomarcadores e fibrilação atrial

Embora os biomarcadores tenham impactado muito no contexto da síndrome coronariana aguda (SCA) e da insuficiência cardíaca (IC), seu uso tem sido questionado no manejo da FA, ainda com pouca utilização na prática clínica (45).

Níveis elevados de troponina têm sido associados a uma incidência aumentada de FA. No entanto, o ponto de corte ideal para determinar o risco ainda não se encontra esclarecido com precisão. Além disso, não há estudos de prevenção primária até o momento, usando triagem de troponina como modificador de tratamento na FA (45).

Na última década, houve um aumento substancial de publicações científicas sobre o uso de BNP e NT-proBNP na FA (45–47). De forma semelhante à troponina, os níveis de BNP e o NT-proBNP demonstraram estar associados a uma maior incidência da arritmia. Além disso, os níveis de BNP e NT-proBNP também estiveram associados ao diagnóstico de IC nos pacientes com FA, bem como foram preditores de sucesso da cardioversão elétrica (45).

Os pesquisadores propuseram um escore de risco com o acrônimo “ABC”, baseado em idade (*Age*), biomarcadores (*Biomarkers*) e características clínicas (*Clinical Characteristics*) para estimar o risco de acidente vascular cerebral e sangramento em pacientes com FA (45).

Para este escore de risco (*ABC-Stroke*), troponina de alta sensibilidade (T ou I) e NT-proBNP foram os marcadores utilizados; enquanto no escore de risco de sangramento (*ABC-Bleeding*), troponina T de alta sensibilidade, GDF-15 (fator estimulador de crescimento 15) e hemoglobina foram os biomarcadores propostos. A pontuação de risco de ABC apresentou estatística C significativamente maior do que o recomendado CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Embora os escores de risco ABC sejam promissores, mais estudos de validação são necessários antes de substituir a pontuação CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (45).

Baseando-se nessas informações, julga-se pertinente estudar também no contexto pré-fibrilatório, a possível associação entre TANS e a elevação de tais

biomarcadores, principalmente troponina e BNP/NT-proBNP, descortinando uma possível cardiomiopatia atrial incipiente, que poderia representar um maior risco de AVC mesmo na ausência de FA.

## 1.6 Fibrilação atrial e função do átrio esquerdo

O *strain* do átrio esquerdo (AE) é um parâmetro derivado da ecocardiografia *speckle tracking* aplicado à análise de função da câmara, que fornece medidas altamente reprodutíveis da deformação do átrio por método não atrelado ao Doppler e independente do ângulo para quantificação. Nos últimos anos, os dados relativos à aplicabilidade clínica da técnica têm crescido rapidamente (48).

O *strain* de AE tem alta sensibilidade na identificação de fibrose atrial (49). Kuppahally et al. demonstraram uma relação inversa entre o grau de fibrose medido pelo realce tardio na ressonância magnética e os valores de *strain* de átrio esquerdo, especialmente em pacientes com FA persistente em comparação com formas paroxísticas (50). Este aspecto é indicativo da ligação entre a duração da FA, remodelamento atrial e disfunção mecânica do AE.

Os valores de *strain* de contração e de reservatório têm valor preditivo para a incidência de fibrilação atrial em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp). A combinação de características de remodelamento atrial (tamanho do átrio e *strain*) pode oferecer uma ferramenta sensível para orientar a triagem para risco de FA nesta população (51,52).

Em recente publicação, valores de *strain* de contração menores que 12.7% e *strain* de reservatório menores que 29.4%, quando associados a volumes de AE maiores que 34.3 ml/m<sup>2</sup>, a chance de incidência futura de FA numa população de pacientes com ICFEp foi elevada em 33 vezes (52)

Em subanálise recente do estudo MESA, menores valores de *strain* do átrio esquerdo (principalmente as funções de reservatório e contração) foram associados a maior carga de ectopia atrial em pacientes com um *patch* de monitorização ambulatorial (53).

## 1.7 Preditores de fibrilação atrial no eletrocardiograma

O eletrocardiograma de superfície representa uma poderosa ferramenta preditora de fibrilação atrial no seguimento. A duração da onda P maior que 134ms em derivação de membro e duração da força terminal da onda P maior que 50ms.mm foram preditores de FA na recorrência de FA após cardioversão elétrica (54).

Acampa et al. demonstraram que a dispersão da onda P maior que 10ms e a alteração do eixo da onda P (fora de 0-75°) foram preditores de FA em 7 dias em pacientes com AVEi criptogênico (55).

O bloqueio interatrial avançado é um bloqueio completo do estímulo elétrico entre o átrio direito e esquerdo com ativação retrógrada do átrio esquerdo por via posterior e inferior (56). A síndrome de Bayés é a associação deste bloqueio com taquiarritmias supraventriculares, mais especificamente FA (56–58). O bloqueio interatrial avançado é diagnosticado quando a duração da onda P é maior que 120ms e há uma morfologia bifásica nas derivações II, III e aVF. O bloqueio interatrial pode (ou não) estar associado ao aumento do AE e representa uma disfunção eletromecânica do AE (56,57). A disfunção eletromecânica induzida pelo

bloqueio interatrial causa um alentecimento da contração do átrio esquerdo, que pode servir como um nicho para trombos ou microtrombos e pode aumentar o risco de evento tromboembólico (57,58).

## **1.8 Tratamento e perspectivas futuras**

Não existem medicamentos disponíveis que promovam diretamente a diminuição da rigidez arterial. No entanto, a maioria das classes de medicamentos anti-hipertensivos, com maior evidência para betabloqueadores e diuréticos, pode ser eficaz na redução da rigidez aórtica. Entre muitos pacientes com hipertensão, pode haver uma queda imediata da rigidez aórtica com a terapia anti-hipertensiva, provocada pela redução do estresse circunferencial do vaso (39).

A exposição a longo prazo a níveis mais baixos de PA permite a remodelação reversa da parede arterial, levando a uma menor rigidez arterial. No entanto, não se pode presumir que a terapia anti-hipertensiva possa melhorar a rigidez aórtica de modo inequívoco (39).

O primeiro ensaio clínico randomizado visando determinar se a normalização da rigidez aórtica melhora os desfechos cardiovasculares, SPARTE Trial (59), foi publicado recentemente, não demonstrando benefício na redução de eventos cardiovasculares ao se guiar o tratamento da HAS pela VOPcf quando comparado à estratégia padrão pelas diretrizes vigentes, embora tenha havido maior redução da VOPcf no grupo que guiou o tratamento por este parâmetro. É importante ressaltar que o trabalho não alcançou poder estatístico.

Liu et al demonstraram algum papel da espironolactona na melhora da rigidez arterial em indivíduos hipertensos não controlados (60). No entanto, existe uma falta de estudos randomizados testando a espironolactona em pacientes com hipertensão, tendo a rigidez aórtica como alvo principal.

Muitas estratégias terapêuticas têm tido sucesso em modelos animais, como alopurinol e estimuladores de óxido nítrico (NO), como nitratos, bloqueadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona, incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e bloqueadores do receptor de aldosterona, com a espironolactona. Embora utilizados na prática clínica para tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca, não são aprovados especificamente para redução da rigidez arterial (39).

A atividade física também demonstrou ter um efeito modulador positivo na rigidez arterial. Um estudo transversal mostrou uma relação inversa entre atividade física e rigidez, ocorrendo mesmo com a atividade física de intensidade leve. Por outro lado, um estilo de vida sedentário foi associado a maior pressão arterial sistólica e velocidade da onda de pulso (61).

Outras terapias que foram propostas incluem o uso de inibidores da dipeptidil peptidase (DPP4i) (62) e inibidores do co-transportador de glicose de sódio 2 (SGLT2i). Em um estudo usando modelos animais, a dapagliflozina melhorou a função vascular em camundongos diabéticos tipo 2 (63).

## **1.9 Fronteira do conhecimento e hipótese a ser estudada**

Não é incomum na prática ambulatorial encontrar pacientes hipertensos, mesmo os considerados dentro da meta de tratamento, com maior densidade de ectopia atrial em exames de Holter de 24h, este último solicitado pelos mais

diversos motivos. Por outro lado, pacientes hipertensos com o mesmo perfil clínico podem não apresentar atividade ectópica atrial de alta densidade. Essa observação gera algumas hipóteses sobre os fatores que poderiam justificar estes padrões, dentre elas a maior rigidez arterial dos vasos, ou seja, uma participação vascular “periférica” com repercussão no coração (no caso, uma maior vulnerabilidade para arritmias atriais).

Existem na literatura informações sobre a associação da rigidez arterial de pacientes, na maioria hipertensos, com outras doenças cardiovasculares (64–66), em transplantados renais e em diabéticos (67–69), mas não foram demonstrados os mesmos achados para estágios anteriores à FA, como indivíduos que apresentem TANS e ectopia atrial frequente no Holter de 24h.

A associação com tal fenótipo intermediário pode ajudar a corroborar os achados dos estudos anteriores com FA, abrindo caminho para uma conduta mais agressiva no tratamento da HAS no cenário de maior carga de ectopia atrial, com o objetivo de possivelmente reduzir o risco de FA a longo prazo.

Os resultados deste trabalho podem se desdobrar em outras hipóteses de estudos e gerar maior subsídio para compreensão daqueles pacientes com HAS que possuem maior risco de acidente vascular cerebral isquêmico e outros eventos cardiovasculares.

Não há até o momento estudos que avaliem se a presença de uma maior carga de ectopia atrial poderia estar associada a uma maior rigidez arterial em pacientes hipertensos, o que por sua vez poderia ter implicação no melhor entendimento fisiopatológico do desenvolvimento da FA.

### **1.10 Racional**

O racional deste estudo foi avaliar a hipótese de que pacientes hipertensos com TANS e densidade aumentada de arritmias atriais poderiam ter uma maior rigidez arterial como mecanismo fisiopatológico.

# OBJETIVOS

## OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo primário

- Comparar a velocidade da onda de pulso carótido-femoral (VOPcf) entre indivíduos com e sem TANS no Holter de 24h.

### 2.2 Objetivos secundários

- Comparar os níveis séricos de BNP e Troponina entre os indivíduos com e sem TANS no Holter de 24h;
- Comparar os parâmetros ecocardiográficos da função de AE entre os indivíduos com e sem TANS no Holter de 24h;
- Comparar o *Augmentation Index* ajustado pela FC de 75bpm (Alx@75) entre os indivíduos com e sem TANS no Holter de 24h;
- Correlacionar os valores de VOPcf e os valores de *strain* de AE.

# MÉTODOS

## **MÉTODOS**

### **3.1 Aspectos éticos**

Esse estudo foi submetido e aprovado pela Comissão Científica do InCor/HCFMUSP e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do HCFMUSP (SDC 4839/19/058). (Anexo 1). A aprovação se deu em 07 de novembro de 2019, mediante parecer nº 3.689.322.

Todos os indivíduos participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, no qual concordaram com a realização dos exames elencados no projeto. (Anexo 2)

Este estudo tem apoio de agência de fomento à pesquisa – FAPESP, sob o número 19/16297-9.

### **3.2 Casuística**

Trata se de um estudo transversal, observacional, unicêntrico e de natureza exploratória, de prova de conceito, com pacientes hipertensos do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (InCor-HCFMUSP). Os pacientes do grupo TANS foram selecionados no serviço de Holter do InCor e os pacientes sem TANS foram selecionados no Ambulatório de Hipertensão.

### **3.3 Critérios de inclusão**

- Idade maior que 50 anos;
- Diagnóstico de Hipertensão Arterial Primária, conforme a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial de 2020;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - Anexo B;
- Documentação de qualquer episódio de TANS de 10 ou mais batimentos no Holter de 24 horas, para o grupo com TANS.

### 3.4 Critérios de exclusão

- Fibrilação atrial;
- Hipertensão arterial secundária;
- DM com HbA1C  $\geq$  9%;
- Doença renal crônica com RFG  $<$  45 ml/min (MDRD);
- Distúrbios da tireóide não controlados;
- PAS  $\geq$  160 mmHg e/ou PAD  $\geq$  100 mmHg;
- Doença Arterial Coronariana Estável *Canadian Cardiovascular Society (CCS) classes II, III ou IV*;
- Síndrome coronariana aguda há menos de 1 ano;
- Insuficiência cardíaca, triado pelos Critérios de Framingham;
- Alcoolismo e uso de drogas;
- Presença de dispositivo cardíaco eletrônico implantável;
- Presença de cardiopatias congênitas não corrigidas ou com defeito residual;
- História de acidente vascular cerebral (AVC);
- Síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono grave (SAHOS), triado pelo Questionário de Berlim;
- Hipertrofia ventricular esquerda grave, conforme Sociedade Americana de Ecocardiografia (66);
- Presença de distúrbios eletrolíticos do potássio, cálcio e magnésio.

### 3.5 Exames do estudo

Após seleção dos pacientes, os mesmos tiveram seus exames realizados e descritos, conforme abaixo (o *flowchart* de seleção está representado na figura 9):

#### Holter de 24h

O exame foi realizado através de Gravador Digital de 3 canais – CardioLight (*Cardios*®), com análise feita em Software CardioNet Client.

## Laboratório

Os exames bioquímicos (eletrólitos e biomarcadores) foram coletados no serviço laboratorial do próprio Instituto do Coração-HCFMUSP, no mesmo dia de realização da VOP.

- Dosagem de eletrólitos:

Potássio: *Eletrodo Íon Seletivo (Referência: 3,5 a 5,0 mEq/L)*

Cálcio: *Eletrodo Íon Seletivo (Referência: 1,15 a 1,29 mMol/L)*

Magnésio: *Colorimétrico (Referência: 1,8 a 2,4 mg/dL)*

- Dosagem de Biomarcadores:

Troponina: *Quimiluminescência (Referência: Até 0,04 ng/mL)*

BNP: *Quimiluminescência (Referência: Inferior a 100 pg/mL)*

## Ecocardiograma transtorácico

Os exames ecocardiográficos corresponderam a aquisições completas por via transtorácica, de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) e da Sociedade Europeia de Imagem Cardiovascular, utilizando-se equipamentos do tipo *Vivid E95 (GE Healthcare)*, dotados de transdutores matriciais M5S, e transdutores volumétricos do tipo 4V. Nessas aquisições, empregaram-se todas as técnicas ecocardiográficas habituais: modo M, modo bidimensional, Doppler pulsátil, Doppler contínuo, Doppler tecidual, mapeamento colorido de fluxos e imagens tridimensionais. Todos os exames foram realizados sob monitorização eletrocardiográfica contínua e as imagens em movimento corresponderam a pelo menos três ciclos cardíacos.

Para análise de deformação miocárdica, as imagens bidimensionais em múltiplos planos apicais foram obtidas com uma taxa de quadros entre 40-80 qps, com especial atenção para se evitar interferências do pulmão na imagem cardíaca, bem como para evitar os movimentos de translação do coração. Nessas imagens, obrigatoriamente todas as paredes do ventrículo esquerdo e do átrio esquerdo precisavam estar bem visíveis.

O ventrículo e o átrio direito foram avaliados a partir de imagens apicais bidimensionais adquiridas em incidências direcionadas, com taxa de quadros entre 40-80 qps, mantendo-se apneia para evitar movimentos de translação do coração.

Para as imagens tridimensionais, o volume total do coração foi obtido a partir do somatório de 6 subvolumes ciclados pelo eletrocardiograma, mantendo-se o paciente em apneia, com especial atenção para manter uma taxa de quadros de pelo menos 20 qps. Os volumes totais das câmaras esquerdas e das câmaras direitas foram adquiridos separadamente.

Todas as análises foram realizadas posteriormente à aquisição, utilizando-se a estação de trabalho *Echopac PC versão 204 (GE Healthcare)*. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi calculada a partir das imagens tridimensionais, utilizando-se a reconstrução a partir do programa denominado LVQ (*GE Healthcare*). Na impossibilidade de fazer essa reconstrução, utilizou-se o método de *Simpson* biplanar. O volume do átrio esquerdo foi calculado a partir do método de *Simpson* biplanar, sendo indexado à superfície corporal. A função diastólica foi avaliada de acordo com as diretrizes da ASE, sendo categorizada em três grupos: grau I, grau II, grau III.

Para a avaliação do átrio esquerdo por meio da ecocardiografia bidimensional, realizou-se a medida da deformação dessa câmara utilizando-se o método de *speckle tracking*, a partir da ferramenta AFI LA. Para isso, nas imagens apicais de quatro e duas câmaras, foram posicionados três pontos, respectivamente: no anel medial, anel lateral e no teto do átrio esquerdo (incidência de quatro câmaras) e no anel inferior, anterior e no teto do átrio (incidência de duas câmaras). Após a definição desses pontos, o programa traçava uma região de interesse que deveria englobar o endocárdio, mesocárdio e epicárdio atrial em cada uma das incidências. Ajustes manuais foram realizados para corrigir o traçado da região de interesse, evitando-se o interior das veias pulmonares e do apêndice atrial esquerdo. A onda P foi marcada no ECG, caso necessário. Os ciclos cardíacos foram definidos como o intervalo entre duas ondas R do eletrocardiograma. Ao final, o programa gerava, a partir das análises em quatro e duas câmaras, o *strain* longitudinal de reservatório, conduto e contração nas incidências de quatro e duas câmaras, bem como os seus valores médios.

A reconstrução volumétrica do átrio esquerdo, a partir de um volume tridimensional, foi realizada utilizando-se a ferramenta 4D Auto LAQ. Para essa análise, o programa decompunha a imagem tridimensional em três planos bidimensionais (quatro, duas e três câmaras). Em cada uma dessas imagens, marcava-se o centro da valva mitral e o programa então traçava automaticamente os bordos endocárdicos nas três imagens, durante todo o ciclo cardíaco. Ajustes poderiam ser realizados nesse traçado, especialmente nos momentos correspondentes ao final da diástole (volume atrial mínimo -  $V_{\min}$ ), final da sístole (volume atrial máximo -  $V_{\max}$ ) e no início ou fase ascendente da onda P (volume PréA). Uma vez, realizados esses ajustes, após a aprovação final, o programa determinava o volume do átrio esquerdo durante todo o ciclo cardíaco, bem como a sua curva de variação volumétrica, durante o ciclo. A partir desses volumes, as seguintes variáveis foram calculadas:

- Fração de esvaziamento total:  $V_{\max} - V_{\min}/V_{\max}$
- Fração de esvaziamento ativa:  $V_{\text{PréA}} - V_{\min}/V_{\text{PréA}}$
- Fração de esvaziamento passiva:  $V_{\max} - V_{\text{PréA}}/V_{\max}$
- Índice de distensibilidade atrial:  $V_{\max} - V_{\min}/V_{\min}$

Adicionalmente, o programa automaticamente calculava o *strain* longitudinal e circunferencial (nas fases de reservatório, conduto e contração) e apresentava também um modelo que correspondia à reconstrução volumétrica tridimensional do átrio esquerdo.

As figuras 2 e 3 exemplificam a avaliação do *strain* de AE do paciente 25 da casuística.

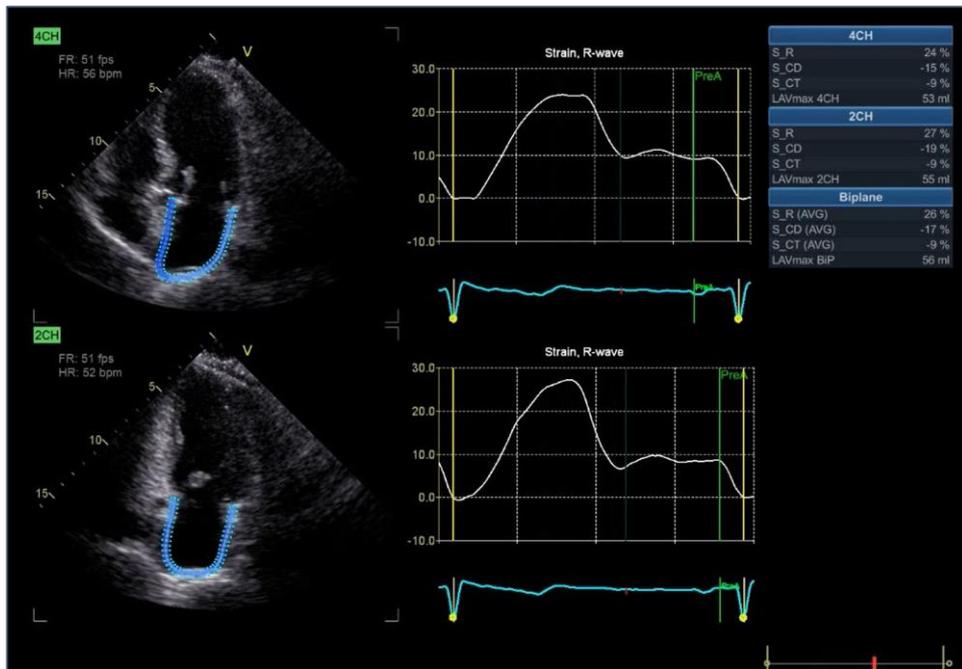


Figura 2. Exemplo da avaliação do *strain* de AE 2D do paciente 25 da casuística.

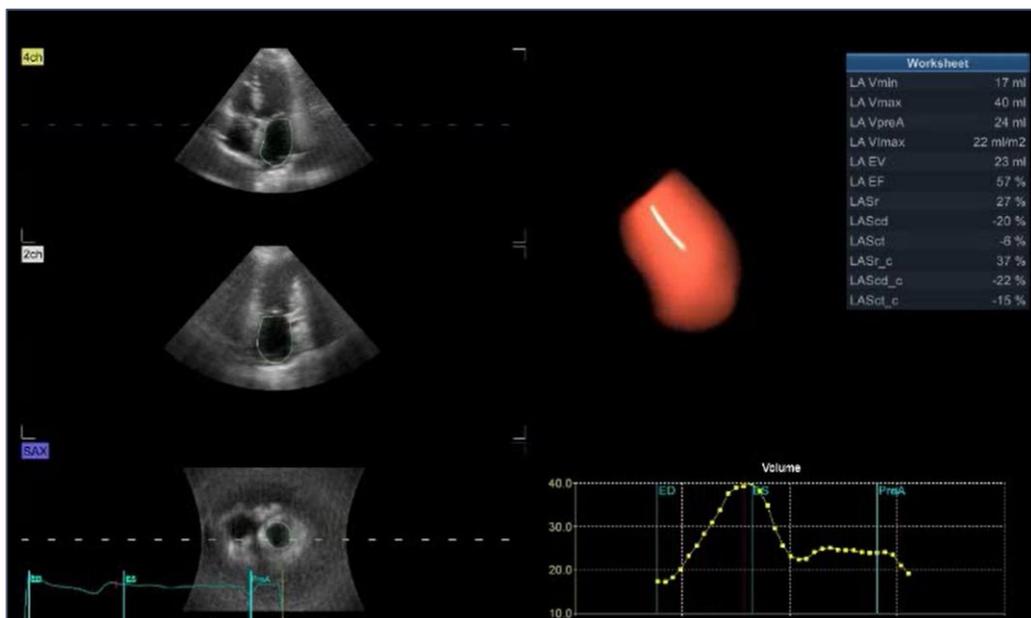
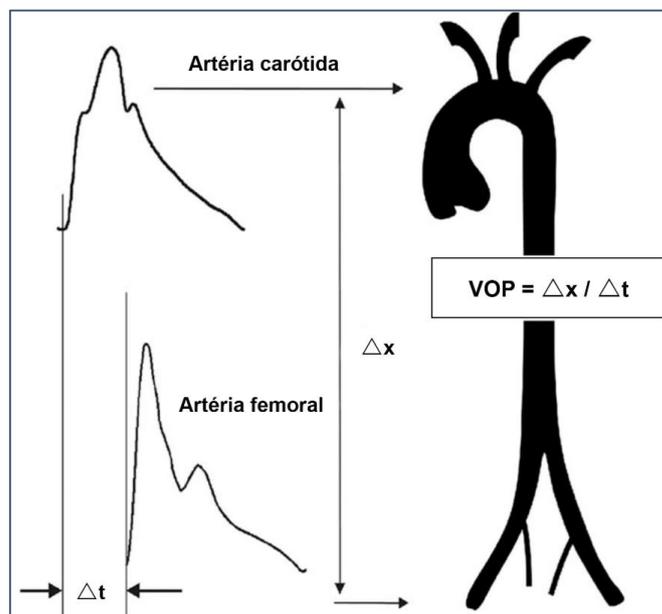


Figura 3. Exemplo da avaliação do *strain* de AE 3D do paciente 25 da casuística.

## Velocidade de onda de pulso

A VOPcf foi avaliada no segmento arterial carotídeo-femoral, através do aparelho *Complior®* (*Colson, Gonesse, France*). A medida é feita por meio de posicionamento simultâneo de dois captadores mecanográficos nas artérias carótida e femoral situadas a uma distância conhecida. Estes captadores contêm membranas que são deformadas sucessivamente pelo choque da onda de pulso e esta deformação é transformada inicialmente em sinal elétrico e posteriormente transmitida a um programa de cálculo informatizado (Figuras 4 e 5).

O exame de VOPcf é realizado com o paciente em decúbito dorsal, após 10 minutos de repouso, em ambiente silencioso e com temperatura controlada. É medida a distância entre a artéria carótida e a artéria femoral através de fita métrica, nos pontos onde foram colocados os transdutores. Esta informação é inserida diretamente no *Software*.



**Figura 4.** Esquema representativo do cálculo da VOPcf. Extraído de Mendes-Pinto et al (71).

Cada onda de pulso aparece em tempo real na tela do computador e o aparelho determina a fase ascendente inicial da onda e o início da onda em dois pontos distintos, deduzindo a velocidade em função da distância conhecida e inserida previamente. Após 10 curvas seguidas de análise, é registrado o valor médio.

Para padronização do método nos pacientes, as medidas neste protocolo foram feitas utilizando a artéria carótida e a artéria femoral direitas.

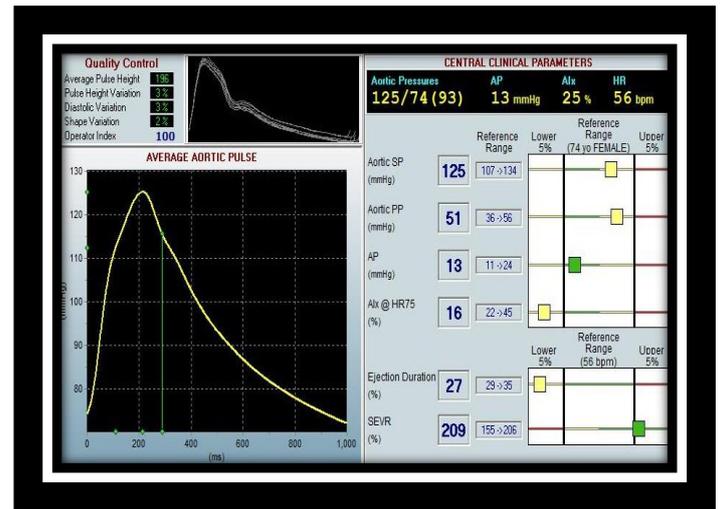


Figura 5. Exemplo de VOPcf do paciente 18 e Alx@75 do paciente 72 da casuística.

### Análise da onda de pulso radial

O *SphygmoCor*® é um dos dispositivos mais utilizados para a avaliação não-invasiva da pressão arterial central. Esta última é estimada a partir da forma da onda de pulso radial obtida por tonometria de aplanção, calibrada pela pressão arterial braquial aferida no momento do exame (70). A figura 6 exemplifica a curva obtida no *software*.

A PA foi aferida conforme a técnica descrita na Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial 2020 (1). Neste protocolo, foi utilizado o membro superior direito para a aferição da PA e análise da onda de pulso radial. A tecnologia se baseia em um algoritmo que deriva a onda de pulso na aorta ascendente a partir da medição feita na artéria radial. O método é indolor, rápido e fornece resultado imediato (70).

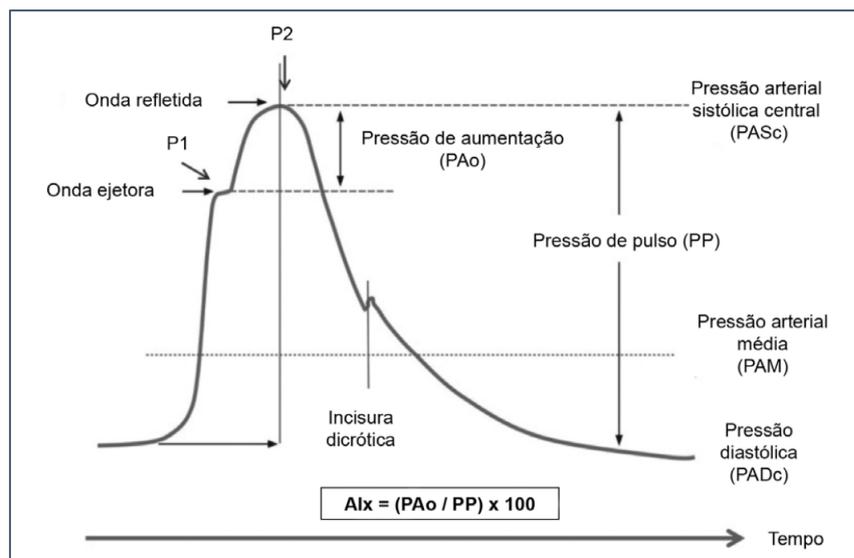


Figura 6. Onda de pulso e esquema representativo do cálculo do Alx. Adaptado de Mendes-Pinto et al (71).

A onda de pulso na aorta corresponde à resultante da onda de pulso ejetora, que é formada durante a ejeção do ventrículo esquerdo e da onda refletida após a primeira atingir pontos de descontinuidade de fluxo, como bifurcações, artérias musculares e arteríolas. A pressão de aumentação (PAo) reflete o aumento da pressão decorrente da chegada da onda refletida durante a sístole (71).

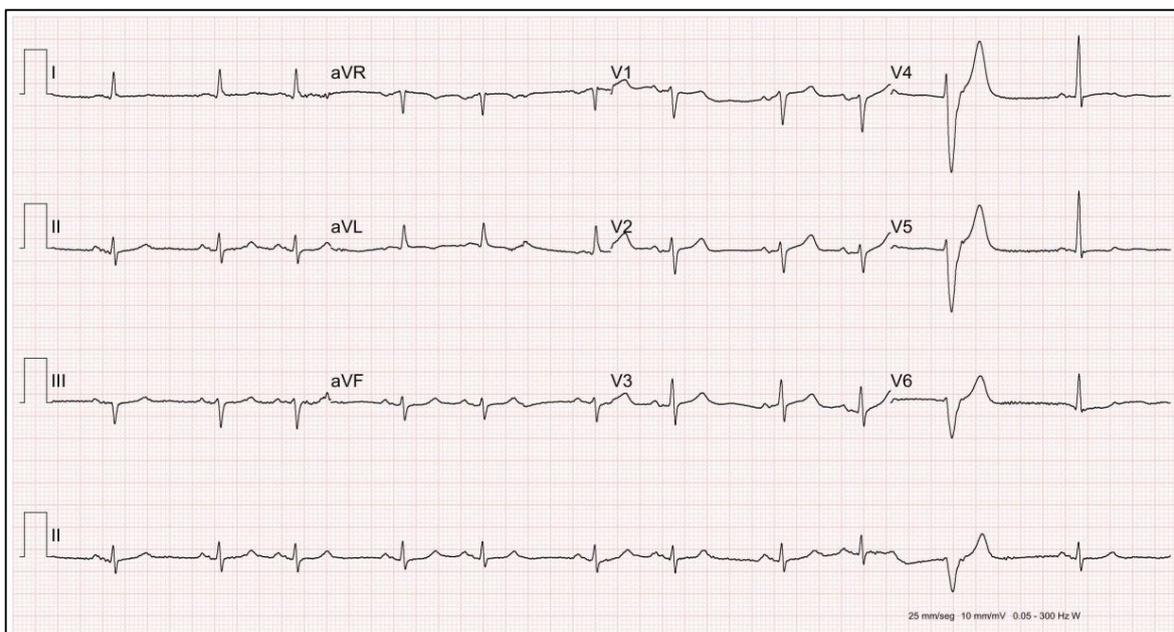
O Alx mede em percentual do aumento de pressão que é devido ao retorno precoce da onda refletida e é expresso pela razão entre PAo e Pressão de Pulso (PP) multiplicada por 100. A PP é obtida subtraindo a pressão arterial diastólica (PAD) da pressão arterial sistólica (PAS) (71).

Quanto maiores as reflexões das ondas de pulso, como nos casos de elevado tônus arteriolar ou de obstrução arterial, maior o Alx. Dessa forma, o Alx é considerado um indicador indireto de rigidez arterial (71). No presente trabalho, adotou-se a medida ajustada para a frequência cardíaca de 75 bpm (Alx@75). A medida registrada foi a média de 3 medidas consecutivas.

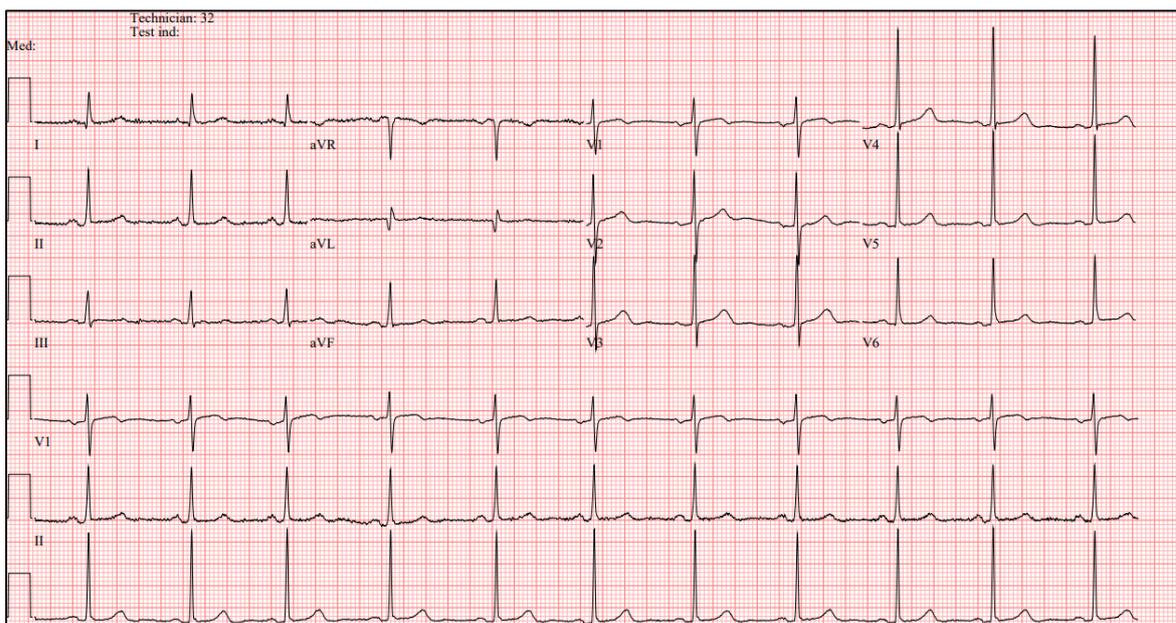
### Avaliação de bloqueio interatrial

Neste protocolo, o bloqueio interatrial parcial foi definido através do eletrocardiograma, como uma duração da onda P  $\geq 120$ ms nas derivações inferiores (DII, DIII e aVF). O bloqueio interatrial avançado foi definido como uma duração de onda P  $\geq 120$ ms e morfologia bifásica (positivo-negativo) nas derivações inferiores (72). Dois observadores (JGBL e LAB) participaram na validação deste critério. Em caso de discordância, um terceiro observador (FCCD) validou uma das opções.

As figuras 7 e 8 exemplificam dois pacientes da tese, o primeiro do grupo TANS, com bloqueio interatrial parcial e o segundo com onda P de duração normal.



**Figura 7.** Paciente 12 da casuística, do grupo TANS, com bloqueio interatrial parcial.



**Figura 8.** Paciente 59 da casuística, do grupo não-TANS, sem bloqueio interatrial.

### 3.6 Análise estatística

Para o cálculo amostral, um número mínimo de 30 pacientes foi considerado, com base no poder de detecção de alterações nas medidas de VOPcf observado em nosso serviço, de acordo com a reprodutibilidade e a sensibilidade do teste. O método teve coeficientes de reprodutibilidade de 0,935 e 0,890, intra-observador e inter-observador, respectivamente (73)

Os cálculos foram realizados com auxílio do software R 4.0.5 (R Core Team, 2021). Para verificar a suposição de normalidade dos dados contínuos, foi utilizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Para as variáveis quantitativas com distribuição normal, os resultados são apresentados em termo de médias  $\pm$  desvios padrões e as comparações entre os grupos realizadas com o teste t. Para as medidas que não apresentaram distribuição normal, considerou-se a mediana [intervalo interquartil] e o teste de *Wilcoxon*. Para as variáveis qualitativas, foram consideradas as frequências absolutas e relativas e a comparação realizada com o teste qui-quadrado.

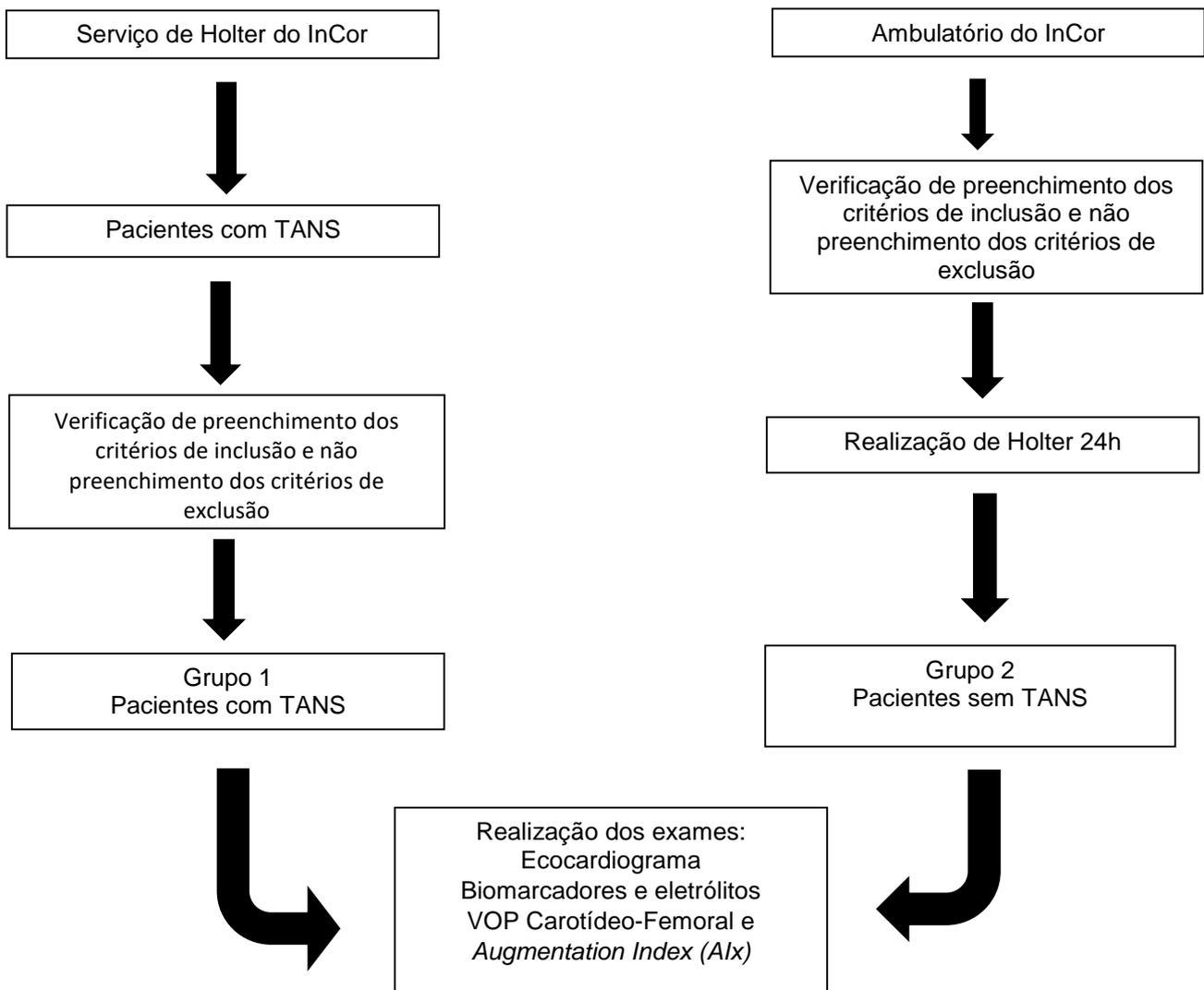
Foi utilizado o coeficiente de correlação de *Spearman* para comparar a VOPcf com o índice de massa e com o número de EAs em 24h, bem como para comparar estes dois últimos.

Um modelo linear generalizado com distribuição gama foi realizado para verificar a associação de VOPcf com extrassístoles atriais em 24h, controlando para o índice de massa do VE. O coeficiente de correlação de *Spearman* também foi utilizado para comparar a VOPcf com os diferentes valores do *strain* do AE.

Para avaliar a chance de TANS, foi utilizado um modelo de regressão logística e a partir dele, considerou-se um método *stepwise* de seleção de variáveis.

Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

**Figura 9. Flowchart de Seleção dos Pacientes**

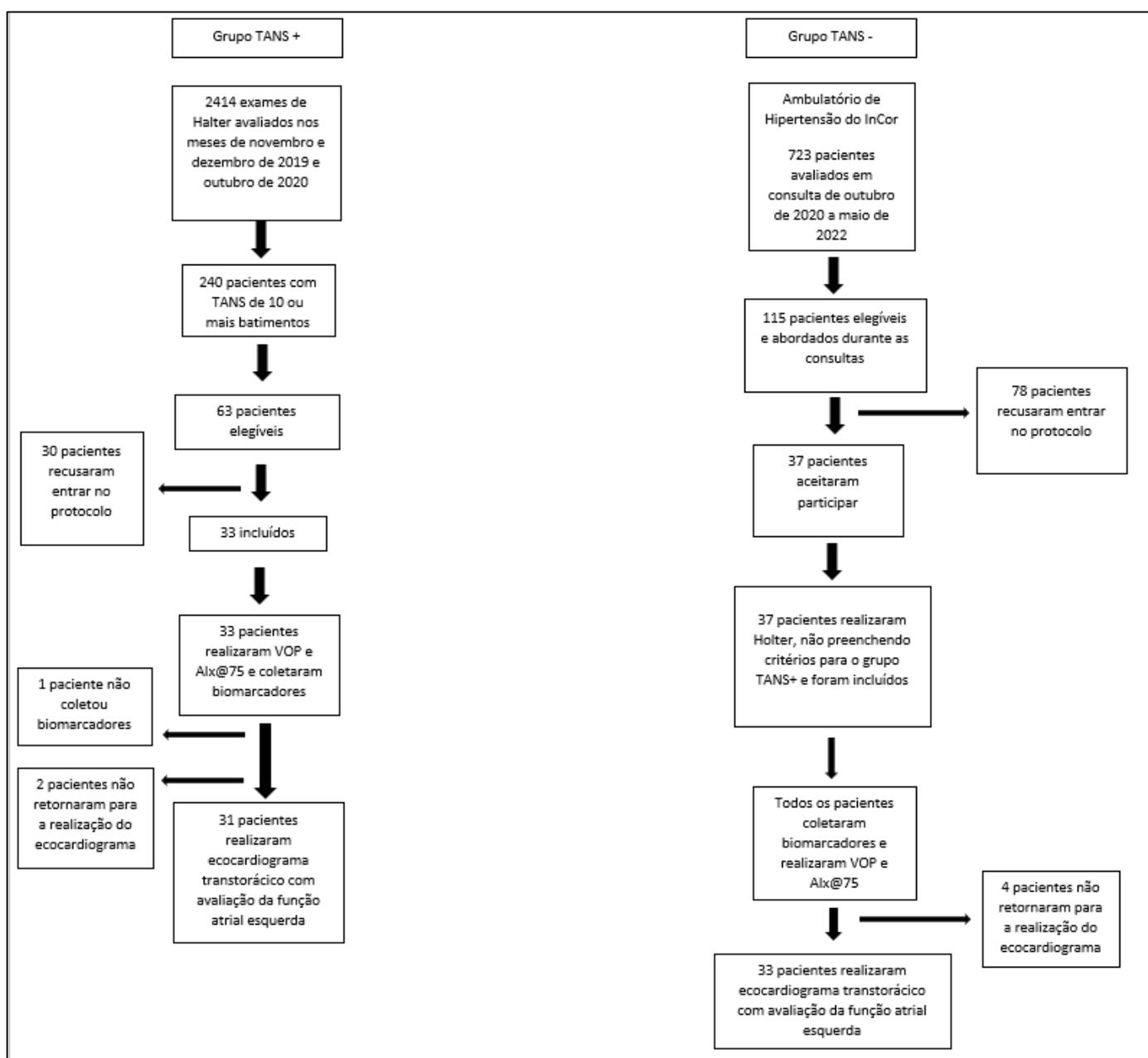


# RESULTADOS

## RESULTADOS

Os pacientes com TANS foram inicialmente selecionados na Unidade de Eletrocardiologia (Setor de Holter) do InCor. Os exames realizados em novembro e dezembro de 2019 e os realizados em outubro de 2020 foram utilizados para a seleção. Após a análise de 2.414 exames, foram selecionados 240 exames que preencheram os critérios de inclusão (TANS de 10 ou mais batimentos). Após revisão dos prontuários, 177 pacientes foram excluídos. Dos 63 pacientes elegíveis, 37 pacientes aceitaram participar do protocolo (Figura 10).

**Figura 10.** Flowchart com os resultados parciais da seleção



Para estabelecer um grupo controle sem TANS, foram avaliados 723 pacientes ambulatoriais com hipertensão arterial, no período de outubro de 2020 a maio de 2022. Após análise dos prontuários, 115 pacientes foram elegíveis. Destes, 33 pacientes foram submetidos ao exame de Holter e preencheram os critérios para o grupo controle, sem TANS com 10 ou mais batimentos. Todos esses pacientes apresentavam carga de arritmia atrial menor que 1% (Figura 10).

A pandemia da COVID-19 impactou diretamente a nossa fase de seleção e explica o intervalo de meses observado.

Na Tabela 2 são apresentadas as comparações dos grupos TANS ausente (-) e TANS presente (+), com relação às características gerais. Considerando 5% de nível de significância, observa-se diferença entre os grupos para idade, índice de massa de VE, extrassístoles atriais em 24h e níveis de HDL.

Os pacientes com TANS apresentaram maior idade e menores níveis de colesterol HDL. Também foi observado um maior número de extrassístoles atriais em 24h e um maior valor do índice de massa do VE, porém ainda dentro da faixa da normalidade.

Não houve diferença na pressão arterial entre os grupos e ambos faziam uso do mesmo número de antihipertensivos, sem diferença com relação às classes de medicamentos.

**Tabela 2.** Características gerais dos grupos

	Total (70)	TANS – (37)	TANS + (33)	p- valor
Sexo				
Feminino	48/70 (68,6%)	29/37 (78,4%)	19/33 (57,6%)	0,075
Masculino	22/70 (31,4%)	8/37 (21,6%)	14/33 (42,4%)	
Etnia				
Afrobrasileiro	27/70 (38,6%)	17/37 (45,9%)	10/33 (30,3%)	0,223
Branca	43/70 (61,4%)	20/37 (54,1%)	23/33 (69,7%)	
Idade	66,70 ± 7,83	63,68 ± 7,11	70,09 ± 7,29	<0,001
Peso (Kg)	77,57 ± 16,61	78,52 ± 19,79	76,50 ± 12,35	0,607
Altura (Cm)	162,21 ± 9,68	161,65 ± 10,00	162,85 ± 9,43	0,607
Circunferência abdominal (Cm)	103,09 ± 13,82	102,65 ± 15,07	103,58 ± 12,50	0,779
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29,39 ± 5,44	29,83 ± 6,11	28,90 ± 4,62	0,472
Tabagista				
Não	63/70 (90,0%)	34/37 (91,9%)	29/33 (87,9%)	0,699
Sim	7/70 (10,0%)	3/37 (8,1%)	4/33 (12,1%)	
Ex-tabagista				

	Total (70)	TANS – (37)	TANS + (33)	p- valor
Não	60/70 (85,7%)	32/37 (86,5%)	28/33 (84,8%)	1,000
Sim	10/70 (14,3%)	5/37 (13,5%)	5/33 (15,2%)	
IECA/BRA				
Não	7/70 (10,0%)	2/37 (5,4%)	5/33 (15,2%)	0,242
Sim	63/70 (90,0%)	35/37 (94,6%)	28/33 (84,8%)	
Betabloqueador				
Não	31/70 (44,3%)	18/37 (48,6%)	13/33 (39,4%)	0,478
Sim	39/70 (55,7%)	19/37 (51,4%)	20/33 (60,6%)	
Bloqueador de Canal de Cálcio				
Não	37/70 (52,9%)	18/37 (48,6%)	19/33 (57,6%)	0,482
Sim	33/70 (47,1%)	19/37 (51,4%)	14/33 (42,4%)	
Diurético				
Não	25/70 (35,7%)	11/37 (29,7%)	14/33 (42,4%)	0,322
Sim	45/70 (64,3%)	26/37 (70,3%)	19/33 (57,6%)	
Estatinas				
Não	20/70 (28,6%)	10/37 (27,0%)	10/33 (30,3%)	0,796
Sim	50/70 (71,4%)	27/37 (73,0%)	23/33 (69,7%)	
Varfarina				
Não	69/70 (98,6%)	37/37 (100,0%)	32/33 (97,0%)	0,471
Sim	1/70 (1,4%)	0/37 (0,0%)	1/33 (3,0%)	
PP Central (mmHg)	48,87 ± 16,19	48,68 ± 17,97	49,09 ± 14,21	0,915
Nº de Antihipertensivos	2,50 [2,00; 3,00]	3,00 [2,00; 4,00]	2,00 [2,00; 3,00]	0,362
Índice de massa de VE(g/m <sup>2</sup> )	82,63 ± 18,99	76,05 ± 15,60	90,00 ± 19,95	0,002
Extrassístoles atriais em 24h	72,00 [16,25; 510,25]	17,00 [9,00; 35,00]	531,00 [173,00; 5890,00]	<0,001
Bloqueio interatrial				
Não	51/70 (72,9%)	30/37 (81,1%)	21/33 (63,6%)	0,116
Parcial	19/70 (27,1%)	7/37 (18,9%)	12/33 (36,4%)	
TFG MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	76,18 ± 15,77	78,29 ± 16,04	73,81 ± 15,34	0,236
Triglicerídeos (mg/dL)	128,01 ± 62,65	127,43 ± 69,73	128,67 ± 54,71	0,934
HDL (mg/dL)	55,14 ± 15,03	58,81 ± 16,50	51,03 ± 12,16	0,027
LDL (mg/dL)	109,96 ± 36,60	114,11 ± 41,09	105,30 ± 30,77	0,311
HbA1C (%)	6,19 ± 0,92	6,26 ± 1,01	6,10 ± 0,82	0,469
DM				
Não	41/70 (58,6%)	20/37 (54,1%)	21/33 (63,6%)	0,472
Sim	29/70 (41,4%)	17/37 (45,9%)	12/33 (36,4%)	
PAS (mmHg)	143,37 ± 18,83	145,22 ± 19,33	141,30 ± 18,32	0,388
PAD (mmHg)	83,64 ± 10,28	84,30 ± 11,16	82,91 ± 9,32	0,573
FC (bpm)	71,26 ± 15,19	73,78 ± 15,52	68,42 ± 14,53	0,140
FEVE (%)	67,00 [64,00; 69,00]	67,00 [63,00; 69,00]	66,00 [64,00; 69,00]	0,563
Volume de AE indexado (ml/m <sup>2</sup> )	31,96 ± 9,56	30,05 ± 8,50	34,09 ± 10,33	0,081
Disfunção diastólica >Grau I				
Não	60/70 (85,7%)	34/37 (91,9%)	26/33 (78,8%)	0,173
Sim.	10/70 (14,3%)	3/37 (8,1%)	7/33 (21,2%)	

Na tabela 3 são demonstradas as comparações entre os grupos para os parâmetros de rigidez arterial, revelando não haver diferença estatística entre os mesmos.

**Tabela 3.** Comparação dos grupos com relação aos parâmetros de rigidez arterial

	Total (70)	TANS – (37)	TANS + (33)	p-valor
VOPcf (m/s)	10,41 ± 2,41	10,10 ± 2,25	10,77 ± 2,56	0,250
Alx@75 (%)	29,49 ± 8,44	29,30 ± 7,70	29,72 ± 9,34	0,840

Na tabela 4 são demonstradas as comparações entre os grupos para os valores de biomarcadores, revelando que pacientes com TANS apresentaram maiores níveis de BNP, com significância estatística.

**Tabela 4.** Comparação dos grupos com relação aos valores de biomarcadores

	Total (69)	TANS – (37)	TANS + (32)	p-valor
BNP elevado				
Não	60/69 (87,0%)	37/37 (100,0%)	23/32 (71,9%)	<0,001
Sim	9/69 (13,0%)	0/37 (0,0%)	9/32 (28,1%)	
Troponina >p99				
Não	67/69 (97,1%)	37/37 (100,0%)	30/32 (93,8%)	0,211
Sim	2/69 (2,9%)	0/37 (0,0%)	2/32 (6,2%)	

Na Tabela 5 são apresentadas as correlações de *Spearman* de VOPcf e Alx@75% com extrassístoles atriais em 24 horas e índice de massa de VE. Foi observada uma correlação significativa de extrassístoles atriais em 24 horas e índice de massa do VE apenas com VOPcf. Esta correlação confirmou que maiores valores de VOPcf estiveram associados a maiores valores de extrassístoles atriais em 24 horas (Figura 11) e de índice de massa do VE.

**Tabela 5.** Correlações de *Spearman* (p-valor) de VOPcf e Alx@75 com extrassístoles atriais em 24h e índice de massa de VE

	Extrassístoles atriais em 24h	Índice de massa de VE
<b>VOPcf</b>	0,29 (0,016)	0,28 (0,019)
<b>Alx@75</b>	0,02 (0,887)	0,12 (0,346)

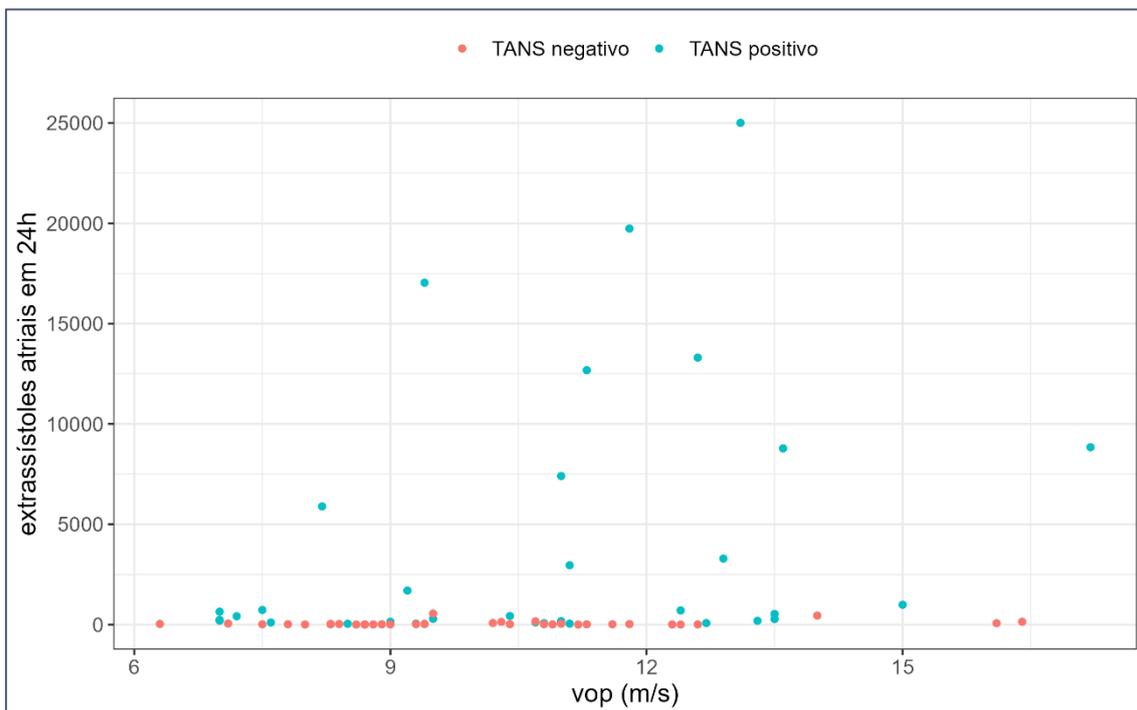
Quando realizada a correlação entre extrassístoles atriais em 24h e índice de massa de VE, observou-se uma correlação significativa de 0,27 (p-valor 0,025).

Após análise ajustada em modelo linear generalizado com distribuição gama, considerando 5% de significância, foi observada associação positiva de VOPcf com extrassístoles atriais em 24 horas. Foi também constatado que para cada aumento de uma unidade na VOPcf houve associação com um aumento médio 1,48 extrassístoles atriais nas 24 horas de análise do Holter (Tabela 6).

**Tabela 6.** Resultados da associação de VOPcf e índice de massa do VE com extrasístoles atriais em 24h obtidos a partir de um modelo linear generalizado com distribuição gama

	Coeficiente (intervalo de confiança de 95%)	p-valor
Intercepto	72,57 (0,68; 4982,16)	0,017
VOPcf (m/s)	1,48 (1,08; 2,03)	0,005
Índice de massa de VE (g/m <sup>2</sup> )	0,99 (0,94; 1,03)	0,435

**Figura 11.** Análise da dispersão de extrasístoles atriais em 24h em relação à VOPcf



No grupo que realizou ecocardiograma direcionado para a função atrial esquerda, considerando um nível de significância de 5%, observou-se uma diferença para BNP elevado, índice de massa do VE, idade, *Strain* 2D 4 câmaras de reservatório, *Strain* 2D 4 câmaras de contração, *Strain* 2D biplanar de reservatório e Volume mínimo 3D (Tabela 7).

**Tabela 7.** Comparação dos grupos com relação aos parâmetros ecocardiográficos

	Total (64)	TANS – (33)	TANS + (31)	P-Valor
<b>Troponina&gt;p99</b>				
Não	62/64 (96,9%)	33/33 (100,0%)	29/31 (93,5%)	0,231
Sim	2/64 (3,1%)	0/33 (0,0%)	2/31 (6,5%)	
<b>BNP elevado</b>				
Não	55/64 (85,9%)	33/33 (100,0%)	22/31 (71,0%)	<0,001
Sim	9/64 (14,1%)	0/33 (0,0%)	9/31 (29,0%)	
<b>Bloqueio interatrial</b>				
Não	47/65 (72,3%)	27/33 (81,8%)	20/32 (62,5%)	0,102
Parcial	18/65 (27,7%)	6/33 (18,2%)	12/32 (37,5%)	
PAS (mmHg)	143,69 ± 19,37	145,15 ± 20,97	142,19 ± 17,77	0,541
PAD (mmHg)	83,89 ± 10,03	84,12 ± 11,05	83,66 ± 9,02	0,853
<b>Sexo</b>				
Feminino	45/65 (69,2%)	26/33 (78,8%)	19/32 (59,4%)	0,112
Masculino	20/65 (30,8%)	7/33 (21,2%)	13/32 (40,6%)	
Índice de massa de VE (g/m <sup>2</sup> )	83,39 ± 19,26	76,94 ± 16,03	90,26 ± 20,26	0,005
Idade (anos)	66,46 ± 7,29	63,39 ± 6,51	69,62 ± 6,75	<0,001
VOP (m/s)	10,44 ± 2,43	10,09 ± 2,26	10,79 ± 2,58	0,246
<b>Ecocardiograma bidimensional</b>				
FEVE (%)	65,14 ± 6,05	65,55 ± 5,44	64,72 ± 6,69	0,587
Volume de AE indexado (ml/m <sup>2</sup> )	32,43 ± 9,40	31,12 ± 7,87	33,78 ± 10,72	0,260
<b>Disfunção diastólica &gt; Grau I</b>				
Não	56/65 (86,2%)	31/33 (93,9%)	25/32 (78,1%)	0,082
Sim	9/65 (13,8%)	2/33 (6,1%)	7/32 (21,9%)	
<b>Strain 3D (%)</b>				
Reservatório longitudinal	20,86 ± 8,80	22,61 ± 5,33	19,06 ± 11,14	0,111
Conduto longitudinal	-10,12 ± 5,75	-11,09 ± 5,20	-9,12 ± 6,18	0,171
Contração longitudinal	-10,80 ± 6,23	-11,48 ± 4,80	-10,09 ± 7,44	0,376
Reservatório circunferencial	29,92 ± 9,46	30,61 ± 8,54	29,22 ± 10,42	0,560
Conduto circunferencial	-11,28 ± 8,04	-10,33 ± 5,39	-12,25 ± 10,08	0,346
Contração circunferencial	-18,71 ± 8,77	-20,33 ± 6,91	-17,03 ± 10,18	0,133
<b>Strain 2D (%)</b>				
2 câmaras reservatório	25,40 ± 7,37	26,73 ± 6,92	24,03 ± 7,66	0,142
2 câmaras conduto	-11,26 ± 5,21	-12,39 ± 5,19	-10,09 ± 5,05	0,075
2 câmaras contração	-14,26 ± 5,06	-14,42 ± 5,06	-14,09 ± 5,13	0,795
4 câmaras reservatório	24,85 ± 7,02	26,73 ± 6,82	22,91 ± 6,78	0,027
4 câmaras conduto	-12,17 ± 5,55	-12,94 ± 5,33	-11,38 ± 5,75	0,260
4 câmaras contração	-12,88 ± 4,61	-14,06 ± 4,75	-11,66 ± 4,20	0,034
Biplanar reservatório	25,15 ± 6,57	26,73 ± 6,14	23,53 ± 6,71	0,050
Biplanar conduto	-11,68 ± 4,78	-12,58 ± 4,58	-10,75 ± 4,87	0,125
Biplanar contração	-13,46 ± 4,16	-14,03 ± 4,05	-12,88 ± 4,26	0,267
<b>Volumes 3D (mL)</b>				
Máximo	49,78 ± 17,43	45,88 ± 15,11	53,81 ± 18,95	0,067
Mínimo	25,09 ± 12,54	22,00 ± 8,89	28,28 ± 14,92	0,045
Pre-A	38,28 ± 15,11	35,00 ± 11,88	41,66 ± 17,39	0,078

	Total (64)	TANS - (33)	TANS + (31)	P-Valor
Fração de esvaziamento atrial 3D				
Total	0,51 ± 0,10	0,53 ± 0,07	0,50 ± 0,12	0,256
Ativa	0,36 ± 0,10	0,38 ± 0,08	0,34 ± 0,11	0,133
Passiva	0,24 ± 0,10	0,24 ± 0,08	0,24 ± 0,12	0,927
Índice de distensibilidade atrial	1,11 [0,85; 1,26]	1,15 [0,94; 1,26]	1,06 [0,77; 1,26]	0,306

Na tabela 8 são apresentadas as correlações de *Spearman* de VOPcf com os diferentes valores do *strain* de AE. É possível observar correlação positiva significativa com as medidas de *strain* de conduto 3D (longitudinal e circunferencial) e *strain* de conduto 2D (2 câmaras e biplanar). Dessa forma, maiores valores (menos negativos) dessas medidas estiveram associados a valores elevados de VOP.

Já as correlações negativas significativas foram observadas com os valores de *strain* de reservatório (3D longitudinal, 2D 2 câmaras e 2D biplanar). Assim, valores elevados (mais positivos) dessas medidas estiveram associados a valores reduzidos de VOPcf. Da mesma forma, correlação negativa foi observada para a fração de esvaziamento atrial passiva. Foi demonstrado que quanto maior a fração de esvaziamento atrial passiva, menor o valor de VOPcf.

**Tabela 8.** Correlações de Spearman (p-valor) de VOPcf com as respectivas medidas de *strain* de AE

	Correlação (p-valor)
Ecocardiograma bidimensional	
FEVE (%)	0,11 (0,375)
Volume de AE indexado (ml/m <sup>2</sup> )	-0,07 (0,589)
<i>Strain</i> 3D (%)	
Reservatório longitudinal	-0,28 (0,022)
Conduto longitudinal	0,40 (0,001)
Contração longitudinal	-0,12 (0,327)
Reservatório circunferencial	-0,16 (0,198)
Conduto circunferencial	0,34 (0,005)
Contração circunferencial	-0,10 (0,419)
<i>Strain</i> 2D (%)	
2 câmaras reservatório	-0,31 (0,013)
2 câmaras conduto	0,27 (0,030)
2 câmaras contração	0,07 (0,566)
4 câmaras reservatório	-0,18 (0,142)
4 câmaras conduto	0,24 (0,055)
4 câmaras contração	0,07 (0,583)

	Correlação (p-valor)
Biplanar reservatório	-0,27 (0,027)
Biplanar conduto	0,29 (0,018)
Biplanar contração	0,12 (0,325)
Volumes 3D (mL)	
Máximo	0,02 (0,879)
Mínimo	0,10 (0,422)
Pre-A	0,12 (0,346)
Fração de esvaziamento atrial 3D (%)	
Total	-0,22 (0,078)
Ativa	0,00 (0,974)
Passiva	-0,39 (0,002)
Índice de distensibilidade atrial	-0,22 (0,078)

Com base nas variáveis com significância estatística das tabelas 2 e 7, para avaliar a chance de TANS, ajustou-se um modelo de regressão logística com idade, índice de massa do VE, extrassístoles atriais em 24h, *Strain* 2D 4 câmaras de reservatório, *Strain* 2D 4 câmaras de contração, *Strain* 2D biplanar de reservatório e Volume mínimo 3D (variáveis com diferença significativa nas **Tabelas 2 e 7**). A partir desse modelo, considerou-se um método *stepwise* de seleção de variáveis e chegou-se ao modelo final apresentado na **Tabela 9**.

Dessa forma, o aumento de uma unidade no índice de massa do VE esteve associado a um aumento de 5,2% na chance de TANS. Já o aumento de uma unidade de extrassístole atrial em 24 horas esteve associado ao aumento de 0.8% na chance de TANS.

**Tabela 9.** Resultados do modelo de regressão logística para TANS

	Razão de Chances (IC 95%)	p-valor
Índice de massa do VE(g/m <sup>2</sup> )	1,052 (1,012; 1,106)	0,021
Extrassístoles atriais em 24h	1,008 (1,004; 1,015)	0,003

# DISCUSSÃO

## DISCUSSÃO

### Características gerais

Com relação às características gerais da população, observa-se que ambos os grupos (com e sem TANS) apresentam valores semelhantes de pressão arterial, sem diferença no número de antihipertensivos tomados diariamente, sendo comparáveis sob este ponto de vista. No que diz respeito aos dados antropométricos, é de se notar que a população é eminentemente composta por indivíduos com sobrepeso e obesidade abdominal. Não houve diferença estatística com relação a etnia e gênero.

No entanto, indivíduos do grupo TANS apresentam maior idade média, algo que se associa sabidamente à maior VOPcf (76). Um dado interessante foram os menores níveis de HDL no grupo TANS, o que pode sugerir um pior perfil metabólico nestes indivíduos, com maior resistência insulínica (77). Em publicação recente, Wu et al. demonstraram numa coorte de 1.895 indivíduos, com seguimento médio de 4,71 anos, que a maior razão Triglicérido/HDL estava associada, de modo significativo, à piora da rigidez arterial no seguimento dos pacientes hipertensos (77). Existem evidências que demonstram que a alteração no colesterol HDL e no nível de triglicéridos pode preceder os outros componentes da síndrome metabólica, incluindo o aumento da glicemia (78)

Outro dado interessante foi a maior presença de elevação dos níveis de BNP nos indivíduos do grupo TANS, ressaltando que os grupos não apresentam diferença com relação à função renal, fração de ejeção e volume indexado de átrio esquerdo. O BNP é um hormônio secretado pelo cardiomiócito em resposta a um estresse pressórico ou volumétrico (79). No contexto da fibrilação atrial, possui relação com a recorrência e progressão da doença, bem como está relacionado ao aumento de eventos cardiovasculares nestes pacientes (79). Alguns trabalhos também descreveram associação entre maiores níveis de BNP e piora da rigidez arterial (80,81)

Este trabalho é o primeiro a descrever uma associação entre a elevação dos níveis de BNP e a presença de TANS de 10 ou mais batimentos no Holter de 24 horas. Com relação a este último dado, é interessante notar que a mediana de extrassístoles atriais em 24 horas no grupo TANS foi de 531, o que coloca este grupo na definição de extrassístoles atriais frequentes (>500 em 24h), conforme consenso recente sobre arritmias assintomáticas (82). Com esta linha de raciocínio, foi observada uma associação entre extrassístoles atriais frequentes e elevação de BNP, mesmo na ausência de fibrilação atrial em pacientes hipertensos.

### Rigidez arterial e densidade de arritmia atrial

Quando os grupos são analisados com relação aos parâmetros de rigidez arterial, não foi encontrada uma diferença estatística entre eles, com VOPcf  $10,10 \pm 2,25$  x  $10,77 \pm 2,56$ , com p-valor 0,25, nos grupos sem TANS e com TANS, respectivamente. Para o  $Alx@75$ , a diferença foi  $29,30 \pm 7,70$  x  $29,72 \pm 9,34$ , com p-valor de 0,84.

Em recente revisão sobre o tema, fica clara a associação entre rigidez arterial e a incidência de FA no seguimento das mais diferentes populações, incluindo a associação com a recorrência dessa arritmia após procedimentos de cardioversão e ablação por cateter. (83)

Uma vez que o estudo tem a natureza exploratória, de prova de conceito, visando entender a fase pré-fibrilatória, foi tentado aprofundar esta análise, estudando diretamente a correlação entre os parâmetros de rigidez arterial e a quantidade de extrassístoles atriais em 24h.

Neste cenário, encontrou-se uma correlação significativa entre VOPcf e extrassístoles atriais em 24h. Como um maior índice de massa do ventrículo esquerdo poderia representar um fator de confusão (74,75), pois também se correlacionou com extrassístoles atriais em 24h e VOPcf, optou-se por realizar um modelo linear generalizado com distribuição gama, ajustando para esta variável, onde ficou demonstrado que a correlação entre VOPcf e extrassístoles atriais em 24h permanecia significativa.

Esta é a primeira evidência na literatura expondo a existência da associação entre a rigidez arterial e a presença de arritmias atriais, ainda em fase pré-fibrilatória, em indivíduos hipertensos, de maneira independente do índice de massa do ventrículo esquerdo.

### **Função do átrio esquerdo**

Na comparação entre os grupos, foi observado que naqueles indivíduos com TANS havia uma maior diminuição dos valores de *strain* 2D de contração e reservatório na janela de 4 câmaras, bem como um maior volume mínimo 3D do átrio esquerdo. Este último achado está em concordância com as publicações em FA, onde o volume mínimo do AE foi o melhor preditor desta arritmia (84–86). Desta forma, podemos afirmar que a ocorrência desta associação foi demonstrada também na fase pré-fibrilatória, numa população de indivíduos hipertensos.

Quando analisado de maneira não categórica, por meio da correlação entre os números, encontramos que quanto maior a velocidade de onda de pulso, menores são os valores do *strain* de conduto e reservatório (2D e 3D) e menor é a fração de esvaziamento atrial passiva. Estas observações sugerem que a rigidez arterial pode afetar primeiro a função de reservatório e de conduto do átrio esquerdo e que a dilatação ocorre posteriormente, à medida que a rigidez arterial aumenta, representando um marcador tardio de remodelamento atrial, conforme demonstrado por Yoshida et al. em trabalho semelhante em indivíduos com fibrilação atrial (87).

Nossos achados destacam a importância da avaliação da função do AE em indivíduos com rigidez arterial aumentada, mesmo na ausência de doença cardiovascular evidente. O *strain* de AE, particularmente os de reservatório e conduto, foram descritos como marcadores diagnósticos mais sensíveis de disfunção diastólica do VE em comparação com parâmetros convencionais de Doppler tecidual e espectral (88,89).

Brecht et al. demonstraram que o comprometimento dos valores de *strain* de reservatório e conduto foi associado à disfunção diastólica e que a alteração desses dois parâmetros precederam a dilatação do AE e a elevação de  $E/e'$  (90).

## **Modelo Multivariado**

Dentro do modelo multivariado, os resultados encontrados são inéditos e não identificamos tais associações na literatura em idosos hipertensos.

É importante salientar que todos os pacientes estudados apresentavam índice de massa de VE dentro dos valores da normalidade e pudemos demonstrar que o respectivo aumento, mesmo em valores ainda normais, está relacionado à maior chance do aparecimento de taquicardia atrial não-sustentada no Holter de 24h. Foi demonstrado que para cada unidade de índice de massa do VE a chance de ocorrência de TANS no Holter aumenta em 5,2%.

De modo interessante, pudemos também demonstrar que em pacientes hipertensos a chance de ter TANS aumenta em 0,8% para cada extrassístole atrial no Holter de 24h.

## **Importância clínica**

Nossos achados fornecem valorosa informação acerca da fisiopatologia da fibrilação atrial e sua fase pré-fibrilatória, demonstrando os possíveis mecanismos que explicam a associação entre rigidez arterial e FA. Além disso, reforça-se a importância da detecção precoce do remodelamento atrial nestes pacientes, mesmo antes de haver a dilatação do AE, abrindo o caminho para possíveis estratégias preventivas a fim de interromper a cascata de fibrose atrial, com conseqüente desenvolvimento de FA.

De fato, já foi demonstrado o benefício de se intervir nesta fase antes da dilatação atrial. Kokubu et al. relataram uma significativa melhora do *strain* de reservatório em hipertensos sem dilatação do AE após 2 semanas de terapia com inibidor da enzima conversora de angiotensina, enquanto nenhuma melhora foi observada em pacientes com aumento do AE (89).

Outro dado interessante é que pudemos expor a importância de se valorizar a densidade de arritmias atriais no Holter, onde apenas 1 extrassístole atrial se associou a quase 1% de chance de TANS. Essa relação 1:1 precisa ser melhor explorada em trabalhos futuros.

Além disto, a informação de que o aumento da massa do VE aumenta a chance de ter TANS, mesmo quando os valores ainda estão na faixa da normalidade, representa um possível benefício na intervenção precoce e agressiva na HAS, o que deve ser verificado em ensaios clínicos futuros.

## **Limitações do estudo**

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Idealmente, o ecocardiograma e a medição da velocidade da onda de pulso devem ser realizados ao mesmo tempo. No entanto, como a técnica de aquisição de imagem do ecocardiograma não permite a medição simultânea da velocidade da onda de pulso, os exames não puderam ser realizados no mesmo momento. Apesar disso, a pressão arterial foi medida antes de cada exame e não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na tabela inicial.

O tamanho amostral baixo se deve ao fato de nosso hospital ser um centro de referência terciário, com menor proporção de pacientes com hipertensão arterial

sem outras comorbidades, uma vez que esses pacientes estão na Atenção Primária.

Por fim, é importante ressaltar que este é um estudo observacional transversal, gerador de hipótese, não sendo possível estabelecer uma relação de causa e efeito, principalmente devido ao pequeno número de pacientes observados.

### **Perspectivas futuras**

Novos estudos com maior número de pacientes são necessários, principalmente grandes coortes, para corroborar nossos achados, uma vez que demonstramos pela primeira vez a associação entre rigidez arterial e maior densidade de extrassístoles atriais, antes do aparecimento de fibrilação atrial.

Ensaio clínico futuro em hipertensão arterial deve analisar o impacto das medicações não somente na rigidez arterial, mas também na função atrial esquerda e verificar o benefício na melhora do índice de massa do VE e na função atrial, principalmente naqueles com extrassístoles atriais frequentes.

# CONCLUSÕES

## CONCLUSÕES

Com base em nossas observações, foi possível concluir que:

- A rigidez arterial, pela análise da VOPcf, se associou ao grupo com maior densidade de arritmias atriais em 24 horas (grupo TANS);
- A rigidez arterial também se associou, pela análise dos parâmetros ecocardiográficos, à piora da função atrial esquerda (conduto e reservatório), antes mesmo da dilatação desta cavidade, em idosos hipertensos;
- Os pacientes com TANS apresentaram maiores níveis séricos do biomarcador BNP, com significância estatística. Não houve diferença quanto aos níveis séricos do biomarcador troponina;
- O índice de massa do VE e o número de extrassístoles atriais em 24h se associaram de maneira independente à chance de TANS.

Estes achados somam novas informações acerca do papel deletério da rigidez arterial na saúde cardiovascular e esclarecem algumas lacunas do conhecimento na fisiopatologia da FA, apontando para possíveis mecanismos e reforçando a importância de maior aprofundamento científico em fases clínicas precoces de sua história natural.

# REFERÊNCIAS

## REFERÊNCIAS

1. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, de Magalhães Feitosa AD, et al. Brazilian guidelines of hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516–658.
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2013 Sep 4;310(9):959–68.
3. Kearney PM, Whelton MB, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J, et al. Articles Introduction Global burden of hypertension: analysis of worldwide data [Internet]. Vol. 365, [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com). 2005.
4. Folkeringa RJ, Hartgers J, Tieleman RG, Gorgels AP, Dassen WRM, Crijns HJGM. Atrial extrasystoles after exercise predict atrial fibrillation in patients with left ventricular hypertrophy. *Heart.* 2006 Apr;92(4):545–6.
5. Yiu KH, Tse HF. Hypertension and cardiac arrhythmias: A review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications. Vol. 22, *Journal of Human Hypertension.* 2008. p. 380–8.
6. Eguchi K, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability as predictors of incident cardiovascular events in patients with hypertension. *Am J Hypertens.* 2012 Sep;25(9):962–8.
7. Fialová M, Dlugošová K, Okruhlicová L, Kristek F, Manoach M, Tribulová N, et al. Adaptation of the Heart to Hypertension is Associated with Maladaptive Gap Junction Connexin-43 Remodeling. *Physiol Res* [Internet]. 2008;57:7–11.
8. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeifferberger J, Morawietz H, Strugala D, et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J.* 2009 Jun;30(11):1411–20.
9. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, Agarwal V, Krishnamoorthy P, Grodzicki T, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *American Journal of Cardiology.* 2014 Oct 1;114(7):1049–52.
10. Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Vascular smooth muscle cells and arterial stiffening: Relevance in development, aging, and disease. *Physiol Rev.* 2017 Oct 1;97(4):1555–617.
11. Laurent S, Boutouyrie P. The Structural Factor of Hypertension: Large and Small Artery Alterations. Vol. 116, *Circulation Research.* Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 1007–21.
12. Stehouwer CDA, Henry RMA, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: A pathway to cardiovascular disease. Vol. 51, *Diabetologia.* 2008. p. 527–39.
13. Death AK, Fisher EJ, McGrath KCY, Yue DK. High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: Potential impact on atherosclerosis in diabetes. *Atherosclerosis.* 2003 Jun 1;168(2):263–9.
14. Lavrentyev EN, Estes AM, Malik KU. Mechanism of high glucose-induced angiotensin II production in rat vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 2007 Aug;101(5):455–64.
15. Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. Vol. 14, *Cell Metabolism.* 2011. p. 575–85.

16. Haydar AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJA. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. Vol. 65, *Kidney International*. 2004.
17. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, Zhang Q, Weissberg PL, Shanahan CM. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Mar 1;23(3):489–94.
18. Schurgers LJ, Uitto J, Reutelingsperger CP. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla-protein: A crucial switch to control ectopic mineralization. Vol. 19, *Trends in Molecular Medicine*. 2013. p. 217–26.
19. Mayer O, Seidlerová J, Wohlfahrt P, Filipovský J, Vaněk J, Cífková R, et al. Desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein is associated with increased aortic stiffness in a general population. *J Hum Hypertens*. 2016 Jul 1;30(7):418–23.
20. Pivin E, Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, Guessous I, Ehret G, et al. Inactive matrix gla-protein is associated with arterial stiffness in an adult population-based study. *Hypertension*. 2015 Jul 4;66(1):85–92.
21. Sardana M, Vasim I, Varakantam S, Kewan U, Tariq A, Koppula MR, et al. Inactive matrix gla-protein and arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens*. 2017 Feb 1;30(2):196–201.
22. Chirinos JA, Sardana M, Syed AA, Koppula MR, Varakantam S, Vasim I, et al. Aldosterone, inactive matrix gla-protein, and large artery stiffness in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2018 Sep 1;12(9):681–9.
23. Puzantian H, Akers SR, Oldland G, Javaid K, Miller R, Ge Y, et al. Circulating Dephospho-Uncarboxylated Matrix Gla-Protein Is Associated with Kidney Dysfunction and Arterial Stiffness. *Am J Hypertens*. 2018 Aug 3;31(9):988–94.
24. Hashmath Z, Lee J, Gaddam S, Ansari B, Oldland G, Javaid K, et al. Vitamin K Status, Warfarin Use, and Arterial Stiffness in Heart Failure. *Hypertension*. 2019;73(2):364–70.
25. Knapen MHJ, Braam LAJLM, Drummen NE, Bekers O, Hoeks APG, Vermeer C. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women: A double-blind randomised clinical trial. *Thromb Haemost*. 2015;113(5):1135–44.
26. Wagenseil JE, Mecham RP. Vascular extracellular matrix and arterial mechanics. Vol. 89, *Physiological Reviews*. 2009. p. 957–89.
27. Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. Vol. 388, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 2665–712.
28. O'Rourke MF, Franklin SS. Arterial stiffness: Reflections on the arterial pulse. Vol. 27, *European Heart Journal*. 2006. p. 2497–8.
29. van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, de Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. In: *Journal of Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins; 2012. p. 445–8.

30. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: An individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 25;63(7):636–46.
31. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al. Pulse Pressure and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA [Internet]*. 2007 Feb 21;297(7):709.
32. Larstorp ACK, Ariansen I, Gjesdal K, Olsen MH, Ibsen H, Devereux RB, et al. Association of Pulse Pressure With New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy. *Hypertension [Internet]*. 2012 Aug;60(2):347–53.
33. Ciaroni S, Bloch A, Lemaire MC, Fournet D, Bettoni M. Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure measurement for the onset of atrial fibrillation in treated patients with essential hypertension. *American Journal of Cardiology*. 2004 Dec 15;94(12):1566–9.
34. Valbusa F, Bonapace S, Bertolini L, Zenari L, Arcaro G, Targher G. Increased pulse pressure independently predicts incident atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Nov;35(11):2337–9.
35. Roetker NS, Chen LY, Heckbert SR, Nazarian S, Soliman EZ, Bluemke DA, et al. Relation of systolic, diastolic, and pulse pressures and aortic distensibility with atrial fibrillation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *American Journal of Cardiology*. 2014 Aug 15;114(4):587–92.
36. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1318–27.
37. Aparecido Bortolotto Michel Safar LE. Update Update Blood Pressure Profile Along the Arterial Tree and Genetics of Hypertension. Vol. 86, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2006.
38. Chung GE, Park HE, Lee H, Choi SY. Clinical significance of increased arterial stiffness associated with atrial fibrillation, according to Framingham risk score. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
39. Gumprecht J, Domek M, Lip GYH, Shantsila A. Invited review: hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and implications for management. Vol. 33, *Journal of Human Hypertension*. Springer Nature; 2019. p. 824–36.
40. Chen LY, Foo DC, Wong RC, Seow SC, Gong L, Benditt DG, et al. Increased carotid intima-media thickness and arterial stiffness are associated with lone atrial fibrillation. *Int J Cardiol [Internet]*. 2013 Oct 3;168(3):3132–4.
41. Sajeev JK, Koshy AN, Dewey H, Kalman JM, Rajakariar K, Tan MC, et al. Association between excessive premature atrial complexes and cryptogenic stroke: Results of a case-control study. *BMJ Open*. 2019 Jul 1;9(7).
42. Hisamatsu T, Miura K, Fujiyoshi A, Kunimura A, Ito T, Miyazawa I, et al. Association between excessive supraventricular ectopy and subclinical cerebrovascular disease: a population-based study. *Eur J Neurol*. 2019;26(9):1219–25.

43. Vinther KH, Tveskov C, Möller S, Auscher S, Osmanagic A, Egstrup K. Excessive Premature Atrial Complexes and the Risk of Recurrent Stroke or Death in an Ischemic Stroke Population. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017 Jun 1;26(6):1163–70.
44. Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, Nielsen OW, Sajadieh A. Excessive Atrial Ectopy and Short Atrial Runs Increase the Risk of Stroke beyond Incident Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 21;66(3):232–41.
45. Chang KW, Hsu JC, Toomu A, Fox S, Maisel AS. Clinical Applications of Biomarkers in Atrial Fibrillation. Vol. 130, *American Journal of Medicine*. Elsevier Inc.; 2017. p. 1351–7.
46. Baba M, Yoshida K, Ieda M. Clinical applications of natriuretic peptides in heart failure and atrial fibrillation. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
47. Jug B, Šebeštjen M, Šabovič M, Pohar M, Keber I. Atrial fibrillation is an independent determinant of increased NT-proBNP levels in outpatients with signs and symptoms of heart failure. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(21–22):700–6.
48. Cameli M, Mandoli GE, Loiacono F, Sparla S, Iardino E, Mondillo S. Left atrial strain: A useful index in atrial fibrillation. Vol. 220, *International Journal of Cardiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2016. p. 208–13.
49. Cameli M, Mandoli GE, Loiacono F, Sparla S, Iardino E, Mondillo S. Left atrial strain: A useful index in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2016 Oct;220:208–13.
50. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, et al. Left Atrial Strain and Strain Rate in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 May;3(3):231–9.
51. Gorcsan J. Can Left Atrial Strain Forecast Future Fibrillation? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan;14(1):145–7.
52. Jasic-Szpak E, Marwick TH, Donal E, Przewlocka-Kosmala M, Huynh Q, Gozdzik A, et al. Prediction of AF in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan;14(1):131–44.
53. Huber MP, Pandit JA, Jensen PN, Wiggins KL, Patel RB, Freed BH, et al. Left Atrial Strain and the Risk of Atrial Arrhythmias From Extended Ambulatory Cardiac Monitoring: MESA. *J Am Heart Assoc*. 2022 Nov;11(21).
54. Choi J, Kwon H, Kim HR, Park S, Kim JS, On YK, et al. Electrocardiographic predictors of early recurrence of atrial fibrillation. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2021 Nov 31;26(6).
55. Acampa M, Lazzarini PE, Guideri F, Tassi R, Andreini I, Domenichelli C, et al. Electrocardiographic Predictors of Silent Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. *Heart Lung Circ*. 2019 Nov;28(11):1664–9.
56. Chhabra L, Devadoss R, Chaubey V, Spodick D. Interatrial Block in the Modern Era. *Curr Cardiol Rev*. 2014 May 31;10(3):181–9.
57. Chhabra L, Gowdar S. Interatrial Block to Guide the Thromboembolic Prevention Strategy: Should It be the Next Step? *Am J Cardiol*. 2017 Aug;120(3):e7.

58. Chhabra L, Srinivasan I, Sareen P, Anand C, Spodick DH. Interatrial block - a novel risk factor for acute mesenteric ischemia. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2012 Jul 5;31(4):191–4.
59. Laurent S, Chatellier G, Azizi M, Calvet D, Choukroun G, Danchin N, et al. SPARTE Study: Normalization of Arterial Stiffness and Cardiovascular Events in Patients with Hypertension at Medium to Very High Risk. *Hypertension*. 2021;983–95.
60. Liu Y, Dai S, Liu L, Liao H, Xiao C. Spironolactone is superior to hydrochlorothiazide for blood pressure control and arterial stiffness improvement A prospective study. *Medicine (United States)*. 2018 Apr 1;97(16).
61. O'Donovan C, Lithander FE, Raftery T, Gormley J, Mahmud A, Hussey J. Inverse relationship between physical activity and arterial stiffness in adults with hypertension. *J Phys Act Health*. 2014;11(2):272–7.
62. Duvnjak L, Blaslov K. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors improve arterial stiffness, blood pressure, lipid profile and inflammation parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2016 Mar 22;8(1).
63. Lee DM, Battson ML, Jarrell DK, Hou S, Ecton KE, Weir TL, et al. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Apr 27;17(1).
64. Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the dublin outcome study. *Hypertension*. 2006 Mar;47(3):365–70.
65. Kikuya M, Staessen JA, Ohkubo T, Thijs L, Metoki H, Asayama K, et al. Ambulatory arterial stiffness index and 24-hour ambulatory pulse pressure as predictors of mortality in Ohasama, Japan. *Stroke*. 2007 Apr;38(4):1161–6.
66. Adiyaman A, Dechering DG, Boggia J, Li Y, Hansen TW, Kikuya M, et al. Determinants of the ambulatory arterial stiffness index in 7604 subjects from 6 populations. *Hypertension*. 2008 Dec;52(6):1038–44.
67. Ignace S, Utescu MS, de Serres SA, Marquis K, Gaudreault-Tremblay MM, Larivière R, et al. Age-related and blood pressure-independent reduction in aortic stiffness after kidney transplantation. *J Hypertens*. 2011;29(1):130–6.
68. Claes KJ, Heye S, Bammens B, Kuypers DR, Meijers B, Naesens M, et al. Aortic calcifications and arterial stiffness as predictors of cardiovascular events in incident renal transplant recipients. *Transplant International*. 2013 Oct;26(10):973–81.
69. Kaur M, Lal C, Bhowmik D, Jaryal AK, Deepak KK, Agarwal SK. Reduction in augmentation index after successful renal transplantation. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Feb;17(1):134–9.
70. García-Ortiz L, Recio-Rodríguez JI, Agudo-Conde C, Maderuelo-Fernandez JA, Patino-Alonso MC, de Cabo-Laso Á, et al. Noninvasive validation of central and peripheral augmentation index estimated by a novel wrist-worn tonometer. *J Hypertens*. 2018;36(11):2204–14.
71. Mendes-Pinto D, Rodrigues-Machado M da G. Applications of arterial stiffness markers in peripheral arterial disease. *J Vasc Bras*. 2019;18.

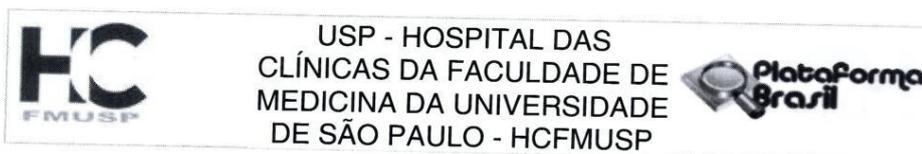
72. Samesima N, God EG, Kruse JCL, Leal MG, Pinho C, França FF de AC, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre a Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos – 2022. *Arq Bras Cardiol.* 2022 Sep 9;
73. Tolezani EC, Costa-Hong V, Correia G, Mansur AJ, Drager LF, Bortolotto LA. Determinants of Functional and Structural Properties of Large Arteries in Healthy Individuals. *Arq Bras Cardiol.* 2014;
74. Libhaber E, Woodiwiss AJ, Libhaber C, Maseko M, Majane OH, Makaula S, et al. Gender-specific brachial artery blood pressure-independent relationship between pulse wave velocity and left ventricular mass index in a group of African ancestry. *J Hypertens.* 2008 Aug;26(8):1619–28.
75. Yucel C, Demir S, Demir M, Tufenk M, Nas K, Molnar F, et al. Left ventricular hypertrophy and arterial stiffness in essential hypertension. *Bratislava Medical Journal.* 2015;116(12):714–8.
76. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res.* 2021 Apr 2;128(7):864–86.
77. Wu Z, Zhou D, Liu Y, Li Z, Wang J, Han Z, et al. Association of TyG index and TG/HDL-C ratio with arterial stiffness progression in a non-normotensive population. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Dec 6;20(1):134.
78. Han T, Cheng Y, Tian S, Wang L, Liang X, Duan W, et al. Changes in triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol may precede peripheral insulin resistance, with 2-h insulin partially mediating this unidirectional relationship: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2016 Dec 4;15(1):154.
79. Noubiap JJ, Sanders P, Nattel S, Lau DH. Biomarkers in Atrial Fibrillation. *Card Electrophysiol Clin.* 2021 Mar;13(1):221–33.
80. Shroff GR, Cen YY, Duprez DA, Bart BA. Relationship between carotid artery stiffness index, BNP and high-sensitivity CRP. *J Hum Hypertens.* 2009 Dec 5;23(12):783–7.
81. Chen YC, Lee MC, Lee CJ, Ho GJ, Yin WY, Chang YJ, et al. N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide is Associated with Arterial Stiffness Measured Using the Cardio-Ankle Vascular Index in Renal Transplant Recipients. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(7):646–53.
82. Arnar DO, Mairesse GH, Boriani G, Calkins H, Chin A, Coats A, et al. Management of asymptomatic arrhythmias: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS). *EP Europace.* 2019 Jun 1;21(6):844–5.
83. Lage JGB, Bortolotto AL, Scanavacca MI, Bortolotto LA, Darrieux FC da C. Arterial stiffness and atrial fibrillation: A review. *Clinics.* 2022 Jan;77:100014.
84. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MSV, Sacco RL, et al. LA Phasic Volumes and Reservoir Function in the Elderly by Real-Time 3D Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017 Sep;10(9):976–85.
85. Olsen FJ, Møgelvang R, Jensen GB, Jensen JS, Biering-Sørensen T. Relationship Between Left Atrial Functional Measures and Incident Atrial

- Fibrillation in the General Population. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Jun;12(6):981–9.
86. Nagata Y, Takeuchi M, Wu VCC, Izumo M, Suzuki K, Sato K, et al. Prognostic Value of LV Deformation Parameters Using 2D and 3D Speckle-Tracking Echocardiography in Asymptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis and Preserved LV Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;8(3):235–45.
  87. Yoshida Y, Nakanishi K, Daimon M, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M, et al. Association of arterial stiffness with left atrial structure and phasic function: a community-based cohort study. *J Hypertens*. 2020 Jun;38(6):1140–8.
  88. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Jul;10(7):735–43.
  89. Kokubo N, Yuda S, Tsuchihashi K, Hashimoto A, Nakata T, Miura T, et al. Noninvasive Assessment of Left Atrial Function by Strain Rate Imaging in Patients with Hypertension: A Possible Beneficial Effect of Renin-Angiotensin System Inhibition on Left Atrial Function. *Hypertension Research*. 2007;30(1):13–21.
  90. Brecht A, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Rütke M, Hättasch R, Wagelöhner T, et al. Left Atrial Function in Preclinical Diastolic Dysfunction: Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography–Derived Results from the BEFRI Trial. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016 Aug;29(8):750–8.

# ANEXOS

## Anexo 1 - Aprovação do Comitê de Ética – CAPPesq

4839/19/058



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estudo Piloto de Associação entre Taquicardia Atrial Não Sustentada e a Rigidez Arterial em Pacientes Hipertensos

**Pesquisador:** Francisco Carlos da Costa Darrieux

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 23520619.5.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.689.322

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto transversal envolvendo pacientes com hipertensão arterial primária.

#### Objetivo da Pesquisa:

Investigar a associação de taquicardia atrial não sustentada de 10 ou mais batimentos ao Holter de 24 horas e a velocidade de onda do pulso carótido-femoral.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Pesquisa de risco mínimo, com avaliações não invasivas, exceto por coleta de sangue.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa potencialmente relevante, cujos resultados-piloto deverão auxiliar na determinação da amostra necessária para a expansão do estudo.

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

Adequados.

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

Projeto sem ressalvas de ordem ética.

#### Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 3.689.322

solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1284307.pdf	15/10/2019 14:51:06		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	15/10/2019 14:50:40	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DOUTORADO.docx	15/10/2019 14:50:19	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	OrCemento.pdf	15/10/2019 14:49:03	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Cronograma.doc	15/10/2019 14:48:38	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CARTA_POS.pdf	15/10/2019 14:48:08	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	FR_SGP_ASSINADA.pdf	15/10/2019 14:47:02	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_PB_ASSINADA.pdf	15/10/2019 14:46:39	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Página 02 de 03



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 3.689.322

SAO PAULO, 07 de Novembro de 2019

Assinado por:  
ALFREDO JOSE MANSUR  
(Coordenador(a))



Anna Lucia

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Página 03 de 03

## **Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

---

#### **DADOS SOBRE A PESQUISA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA. *“Estudo Piloto de Associação entre Taquicardia Atrial Não Sustentada e a Rigidez Arterial em Pacientes Hipertensos”*

PESQUISADORA EXECUTANTE: João Gabriel Batista Lage

CARGO/FUNÇÃO: Médico..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 164.594

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade Clínica de Arritmias Cardíacas.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Francisco Carlos da Costa Darrieux

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 60.587

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade Clínica de Arritmias Cardíacas.

Você está sendo convidado (a) a participar dessa pesquisa que tem como objetivo avaliar a associação entre uma arritmia do coração – a chamada Taquicardia Atrial Não Sustentada - e o grau de endurecimento das artérias do seu corpo. Nosso objetivo é verificar se pacientes que possuem maior rigidez arterial possuem também maior incidência dessa arritmia. O que nos levou a estudar esse tema foi a necessidade de avaliar um grupo de pacientes onde será necessário maior vigilância da pressão arterial, uma vez que esta arritmia pode representar estágios iniciais de uma arritmia mais importante, que é a Fibrilação Atrial, a qual aumenta o risco de acidente vascular cerebral.

O (A) senhor (a) irá realizar, em uma única ocasião, exames laboratoriais, Ecocardiograma Transtorácico e Holter de 24h. Todos estes exames são considerados não invasivos e o único inconveniente é a coleta de sangue, que envolve uma punção venosa periférica (“picada de agulha”), podendo gerar discreta sensação de dor no local, com possível área de hematoma/equimose (“mancha roxa”), totalmente reversível com o passar dos dias. Os exames de Ecocardiografia e Holter relatados não causam desconforto ou dor. O

ecocardiograma representa uma “ultrassonografia” do coração, feito com um aparelho que é encostado no tórax do paciente após aplicação de um gel local, exame que é realizado em poucos minutos e sem qualquer tipo de punção venosa (“picada de agulha”) ou outro procedimento doloroso. O Holter representa um eletrocardiograma feito durante 24h. O (A) senhor (a) colocará o aparelho em um dia e devolverá no dia seguinte para que seja feita a leitura da atividade elétrica do coração, exame também indolor e envolve apenas a colocação de eletrodos (“adesivos”) no tórax, retirados após o término da gravação. Você terá conhecimento do resultado de todos os exames.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Francisco Carlos da Costa Darrieux, que pode ser encontrado no endereço *Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44* no telefone 2661-5312. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Tel: (11)2661-7585 / 2661-1548 / 2661-1549, e-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br).

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Daremos garantia de indenização por eventuais danos comprovados de serem diretamente relacionados à pesquisa. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. O (a) senhor (a) terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para o participante para a realização dos exames. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Os dados e o material coletado somente serão utilizados para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “*Estudo Piloto de*

*Associação entre Taquicardia Atrial Não Sustentada e a Rigidez Arterial em Pacientes Hipertensos”.*

Eu discuti com o médico João Gabriel Batista Lage / Dr. Francisco Carlos da Costa Darrieux sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via rubricada pelo pesquisador.

-----  
Assinatura do paciente/representante  
legal

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

-----  
Assinatura da testemunha

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

(Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual).

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-----  
Assinatura do responsável pelo estudo

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE  
IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME: .....

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO:

.....

BAIRRO: ..... CIDADE

.....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....)

.....

**2. RESPONSÁVEL LEGAL**

.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: .....SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO: .....Nº ..... APTO:

.....

BAIRRO: .....CIDADE:

.....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....)

.....

---

