

Tese de Doutorado

**Avaliação de dano hipertensivo em órgão alvo em indivíduos com
pré-hipertensão e hipertensão estágio I: análise de parâmetros
ecocardiográficos basais e após 18 meses de tratamento
anti-hipertensivo**

Aluna: Carolina Bertoluci

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**Avaliação de dano hipertensivo em órgão alvo em indivíduos com
pré-hipertensão e hipertensão estágio I: análise de parâmetros
ecocardiográficos basais e após 18 meses de tratamento
anti-hipertensivo**

Aluna: Carolina Bertoluci

Orientador: Prof. Dr. Flávio Danni Fuchs

Co-orientador: Prof. Dr. Murilo Foppa

*Tese submetida como requisito para
obtenção do grau de Doutor ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,
Área de Concentração: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre

2016

Bertoluci, Carolina

Avaliação de dano hipertensivo em órgão alvo em indivíduos com pré-hipertensão e hipertensão estágio I: análise de parâmetros ecocardiográficos basais e após 18 meses de tratamento anti-hipertensivo / Carolina Bertoluci. -- 2016.

116 f.

Orientador: Flávio Danni Fuchs.

Coorientador: Murilo Foppa.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Hipertensão arterial estágio I. 2. Pré-hipertensão arterial. 3. Ecocardiografia. I. Fuchs, Flávio Danni, orient. II. Foppa, Murilo, coorient. III. Título

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Flávio Fuchs, exemplo de dedicação à vida acadêmica, pelo suporte e confiança não só nesse trabalho, mas também ao longo de tantos anos de convivência e que tanto contribuíram para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Ao meu co-orientador Prof. Murilo Foppa, pela orientação e parceria incansáveis, e que com seu espírito estudioso e questionador tanto me auxiliou na realização desse trabalho.

À Profa. Sandra Fuchs, pela seriedade e competência que dedicou a essa pesquisa.

À Dra. Thais Branchi, pelo papel fundamental no início desse trabalho, com a realização dos primeiros ecocardiogramas.

À Dra. Angela Santos, pela amizade e por todas as contribuições para a minha formação e para esse trabalho.

A todos os membros da equipe do PREVER, pelo apoio na operacionabilidade do nosso sub-estudo.

Aos pacientes, pela disponibilidade e confiança no nosso trabalho.

Aos meus pais, Miriam e José Luiz, pelo incentivo à educação desde a minha infância, e por serem extremamente presentes em todos os momentos da minha vida.

Ao meu esposo Rafael, pela nossa parceria de vida, e por me auxiliar a perseverar na realização do doutorado.

Ao meu filho Lucas, que todos os dias me ensina a valorizar cada detalhe da vida com sua curiosidade e busca pelo novo, e que me mostrou o que é o amor incondicional.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS _____	6
RESUMO _____	7
INTRODUÇÃO _____	8
HIPÓTESES _____	18
OBJETIVOS _____	19
ARTIGO 1 _____	20
ARTIGO 2 _____	45
ARTIGO 3 _____	72
CONCLUSÕES _____	86
REFERÊNCIAS (DA INTRODUÇÃO E DAS CONCLUSÕES) _____	89
ANEXOS _____	96
ANEXO 1 _____	96
ANEXO 2 _____	109
ANEXO 3 _____	110
ANEXO 4 _____	111

Lista de abreviaturas

AVC: acidente vascular cerebral
BCC: bloqueador de canal de cálcio
BRA: bloqueador do receptor de angiotensina
DAC: doença arterial coronariana
DCV: doença cardiovascular
DM: diabetes mellitus
EPR: espessura parietal relativa
HAS: hipertensão arterial sistêmica
HVE: hipertrofia ventricular esquerda
IAM: infarto agudo do miocárdio
IC: insuficiência cardíaca
IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina
IMVE: índice de massa ventricular esquerda
MVE: massa ventricular esquerda
PA: pressão arterial
PAD: pressão arterial diastólica
PAS: pressão arterial sistólica
TDE: tempo de desaceleração da onda E
VE: ventrículo esquerdo

Resumo

Esta é uma avaliação ecocardiográfica de indivíduos pré-hipertensos e hipertensos estágio I, aninhada no ensaio clínico randomizado PREVER. Ecocardiogramas foram realizados no início e após 18 meses de tratamento (clortalidona/amilorida ou placebo em pré-hipertensos, clortalidona/amilorida ou losartana em hipertensos estágio I). Comparando-se os ecocardiogramas basais de pré-hipertensos e hipertensos, observou-se que pré-hipertensão está associada a alterações ecocardiográficas de dano hipertensivo em órgão alvo semelhantes à hipertensão estágio I, com exceção da massa ventricular esquerda, que foi maior em mulheres hipertensas do que nas pré-hipertensas. Em hipertensos estágio I, após 18 meses de tratamento houve redução significativa no volume do AE, na massa do VE e na espessura relativa. Não houve redução significativa na massa do VE quando a redução da pressão arterial sistólica foi menor que 6,2 mmHg. Observou-se redução na proporção de remodelamento concêntrico do VE (60% para 41,8%) e aumento na proporção de geometria ventricular esquerda normal (30,9% para 49%). Comparando-se as medicações anti-hipertensivas em hipertensão estágio I, a regressão na massa ventricular esquerda, a redução no volume atrial esquerdo e as mudanças nos parâmetros de função diastólica após 18 meses de tratamento foram semelhantes para clortalidona/amilorida e losartana. Conclui-se que os parâmetros ecocardiográficos basais de dano hipertensivo em órgão alvo são semelhantes em pré-hipertensos e hipertensos estágio I. Em indivíduos com hipertensão estágio I, tratamento anti-hipertensivo por 18 meses promove efeitos benéficos na massa ventricular esquerda, volume atrial esquerdo e remodelamento concêntrico do VE, sem diferença entre os grupos de tratamento. Esses achados podem ter impacto nas consequências da cardiomiopatia hipertensiva, especialmente na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Introdução

Hipertensão arterial sistêmica - Definição e prevalência

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o fator de risco maior mais frequente, identificável e reversível para infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca (IC), fibrilação atrial, síndromes aórticas (aneurisma e dissecção) e doença arterial periférica [1]. O risco para esses eventos cardiovasculares aumenta de forma constante a partir de 75 mmHg de pressão arterial diastólica (PAD) usual e de 115 mmHg de pressão arterial sistólica (PAS) usual, dobrando a cada aumento de 10 mmHg no primeiro caso e de 20 mmHg no segundo caso [2]. Pressão arterial (PA) sustentadamente acima de 115/75 mmHg é responsável por 49% dos eventos decorrentes de doença arterial coronariana (DAC), tais como morte, IAM e revascularização miocárdica, e 62% dos eventos associados a doença cerebrovascular [3]. Meta-análise de estudos de coorte com mais de 934.000 participantes mostrou maior risco para DAC em pacientes pré-hipertensos, quando comparados com os normotensos (risco relativo de 1,36; IC 95% 1,22-1,53), sendo a associação mais forte nos participantes com pré-hipertensão no limite superior (130-139 / 85-89 mmHg, risco relativo de 1,53; IC 95% 1,19-1,97). [4]

A prevalência de HAS no Brasil foi estimada em uma série de estudos populacionais representativos de cidades e de um estado, variando entre 22,3 e 44% dos adultos com mais de 18 anos de idade [5]. As taxas de prevalência não têm se modificado em estudos subsequentes no Rio Grande do Sul e somente 50,8% dos indivíduos adultos hipertensos estão cientes do diagnóstico, sendo que apenas 10,4% estavam com a hipertensão controlada em inquérito conduzido no Estado do Rio Grande do Sul [6]. A prevalência de pré-hipertensão é de aproximadamente 37%, [7] e sabe-se que 4 entre 5 adultos pré-hipertensos entre 40 e 50 anos de idade evoluirão para hipertensão arterial em um prazo de 10 anos [8].

HAS é definida como uma PA ambulatorial usual maior ou igual a 140/90 mmHg. Para uma melhor avaliação e acompanhamento dos pacientes com HAS, eles são classificados nos seguintes estágios, baseado em duas ou mais aferições ambulatoriais da PA [1]:

Classificação	PA sistólica (PAS)	PA diastólica (PAD)
Normal	<120 mmHg	e <80 mmHg
Pré-hipertensão	120-139 mmHg	ou 80-89 mmHg
HAS estágio I	140-159 mmHg	ou 90-99 mmHg
HAS estágio II	≥160 mmHg	ou ≥100 mmHg

Tratamento anti-hipertensivo

De acordo com as diretrizes mais recentes [9], o tratamento medicamentoso anti-hipertensivo deve ser iniciado se a PA de consultório se mantiver, apesar de mudanças de estilo de vida, persistentemente ≥ 140 mmHg e/ou ≥ 90 mmHg.

O benefício do tratamento medicamentoso em pacientes com o diagnóstico de HAS foi demonstrado por inúmeros ensaios em amplas margens de valores pressóricos, idade, gênero e condições clínicas [10-12], proporcionando uma redução do risco relativo de 50% na incidência de IC, de 30-40% na incidência de AVC e de 20-25% na incidência de IAM [13]

Diuréticos tiazídicos são as medicações anti-hipertensivas mais antigas e efetivas [10], tendo sido considerados como primeira escolha de tratamento nas diretrizes de HAS da Joint National Committee (JNC) de 1977 até 2013. Diretrizes mais recentes [9] recomendam como anti-hipertensivos de primeira classe qualquer um dos seguintes: diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e bloqueadores do canal de cálcio (BCC). Essa mudança nas diretrizes se deu após a publicação de duas meta-análises [13,14], onde se concluiu que a redução nos níveis pressóricos seria o determinante para a redução no risco cardiovascular, e não a droga escolhida (considerando-se que o indivíduo não apresente indicação compulsória para um tipo de medicamento específico).

Apesar das evidências de benefício do tratamento anti-hipertensivo, ainda há algumas questões a serem melhor esclarecidas. A maioria dos ECR nesse contexto incluiu pacientes com HAS estágio II, idade média de 65 anos e múltiplos fatores de risco CV, sendo o benefício mais pronunciado em doença moderada a severa. Os efeitos nesses pacientes são extrapolados para pacientes hipertensos em estágio mais

leve (estágio I) ou pré-hipertensos, com 50 anos ou menos e sem fatores de risco cardiovascular [15].

Recentemente foi realizado ensaio clínico randomizado multicêntrico (PREVER-treatment study) [16], que avaliou o efeito da combinação clortalidona/amilorida com losartana no manejo de hipertensos estágio I sem fatores de risco cardiovasculares. Os participantes elegíveis realizavam intervenção não-medicamentosa sobre mudança em estilo de vida durante três meses; aqueles que mantivessem uma PA inadequadamente controlada (PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 90 mmHg) eram randomizados para clortalidona/amilorida 12,5/2,5 mg ou para losartana 50 mg. A cada 3 meses os participantes eram reavaliados, e caso necessário o tratamento era escalonado de acordo com o protocolo. Após 18 meses de seguimento, houve maior redução na PA com clortalidona/amilorida do que com losartana (diferença na PAS final de 2,3 mmHg, IC 95% 1,3 – 3,3); nesse estudo, não foi avaliado o efeito das medicações em desfechos cardiovasculares maiores.

Meta-análise de 2015, que incluiu estudos em que 80% dos pacientes tinham HAS estágio I sem doença cardiovascular prévia, mostrou que o tratamento anti-hipertensivo reduziu a PA em 3,6/2,4 mmHg, com redução de AVC e morte cardiovascular em 4 anos de seguimento [17].

Outra lacuna do conhecimento é o alvo de PA a ser atingido com o tratamento. O JNC 7 [1] recomendava uma PA alvo <140/90 mmHg para a maioria dos pacientes hipertensos e <130/80 mmHg se presença de diabetes mellitus (DM) ou DAC estabelecida. O JNC 8 [9] propõe PA alvo <140/90 mesmo em pacientes com DM e insuficiência renal crônica. Em 2015, ECR mostrou que, em pacientes com PA média de 139/78 mmHg (34% dos pacientes do estudo tinham PAS basal \geq 145 mmHg) e alto risco CV (mas sem DM), o tratamento intensivo com alvo de PAS <120 mmHg, comparado com alvo de PAS <140 mmHg, reduziu em 3,2 anos mais eventos CV fatais e não fatais, além de morte por qualquer causa [18]. Entretanto, ainda não se sabe o alvo pressórico do tratamento de pacientes com HAS estágio I sem alto risco CV.

Para o manejo da pré-hipertensão, diretrizes indicam medidas não medicamentosas (mudança de estilo de vida) [9]. Ainda não se sabe a eficácia adicional de medicamentos às promovidas por recomendação de mudança de estilo de vida. Em pacientes com pré-hipertensão, há fortes evidências de que o tratamento com fármacos anti-hipertensivos reduz acentuadamente a incidência de eventos

cardiovasculares recorrentes em pacientes com diagnóstico de DCV estabelecida [19], e que o possa postergar o surgimento de HAS estágio I [20].

Avaliação de dano em órgão alvo secundário à HAS

Pressão arterial persistentemente elevada tem como consequência a disfunção em diversos sistemas. Essa disfunção pode ser assintomática (dano em órgão alvo subclínico), sendo representada pela presença de hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica ventricular esquerda, dilatação atrial esquerda, espessamento miointimal ou placa carotídea, taxa de filtração glomerular ≤ 60 ml/min/1,73 m², microalbuminúria e índice tornozelo braquial $< 0,9$. [21]

Acredita-se que a presença de dano hipertensivo em órgão alvo seja precursora de doença cardiovascular, e não apenas marcador de risco, sendo importante a sua detecção para adequada estimativa do prognóstico do paciente hipertenso e auxílio no manejo clínico [9].

Apesar de o ecocardiograma não ser recomendado como avaliação inicial de todos os pacientes hipertensos, é uma das modalidades de imagem mais comumente utilizadas. Seu uso permitiu um melhor conhecimento de aspectos patofisiológicos da hipertensão. É um exame sensível e acessível para detectar alterações cardíacas anatômicas e funcionais de dano hipertensivo em órgão alvo. [22]

Massa e geometria ventricular esquerda

Hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é definida como aumento na massa do ventrículo esquerdo (MVE), que pode ser secundária ao aumento na espessura das paredes, aumento na cavidade ventricular, ou ambos. A HVE é um achado comum em pacientes com HAS. Sua apresentação usual é com aumento na espessura das paredes, com ou sem aumento na cavidade ventricular [22] como consequência de aumento crônico na pós-carga do ventrículo esquerdo (VE).

O eletrocardiograma é método barato e disponível para o diagnóstico de HVE; no entanto, sua sensibilidade é baixa quando comparado com o ecocardiograma

[23,24]. Em um relato do Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS), quase nenhum dos 844 pacientes tinha critério eletrocardiográfico de HVE, enquanto que pelo ecocardiograma a HVE estava presente em 13% dos homens e 20% das mulheres [25].

A estimativa da MVE pelo ecocardiograma pode ser feita a partir de diversas fórmulas validadas, as quais são variações de um mesmo princípio matemático, onde se calcula a diferença entre o volume delimitado pelo epicárdio e o volume da câmara ventricular esquerda multiplicado por uma densidade miocárdica estimada [26]. Uma dessas fórmulas foi validada em achados de necropsia de 52 indivíduos [27], e foi a escolha convencionada pela *American Society of Echocardiography* (ASE): $MVE (g) = 0,8 \times [1,04 \times (LVDD + PWT + IVST)^3 - (LVDD)^3] + 0,6$, onde LVDD é o diâmetro diastólico do VE, PWT é a espessura diastólica da parede posterior e IVST é espessura diastólica do septo interventricular [28].

A geometria ventricular esquerda é a relação entre a massa ventricular esquerda e a espessura parietal relativa (EPR). Esta medida auxilia na categorização do tipo de HVE. A EPR é calculada através de medidas ecocardiográficas da parede posterior e do diâmetro diastólico do VE: $EPR = (2 \times PWT) / LVDD$. Geometria normal corresponde a MVE normal para a superfície corporal e uma $EPR \leq 0,42$. Remodelamento concêntrico, que é achado frequente em hipertensos, ocorre quando não há aumento absoluto na MVE, mas há aumento relativo na espessura das paredes do VE ou na relação espessura da parede-diâmetro da cavidade (MVE normal e $EPR > 0,42$). Pacientes com MVE aumentada podem apresentar hipertrofia concêntrica ($EPR > 0,42$) ou excêntrica ($EPR \leq 0,42$) [28].

A estrutura cardíaca é diferente entre homens e mulheres, sendo as dimensões internas e a MVE 15-40% menores em mulheres, mesmo após ajuste para superfície corporal [29]. Além disso, as consequências de um aumento na pós-carga diferem entre os sexos; Rohde et al. demonstraram que, em mulheres submetidas à uma sobrecarga pressórica crônica, há um grau de hipertrofia desproporcionalmente maior em relação ao aumento de volume do VE [30]. Em indivíduos com hipertensão sistólica isolada, o risco de HVE foi de 2,58 (IC 95% 0,97-6,86) em homens e de 5,94 (IC 95% 3,06-11,53) em mulheres, às custas de dilatação do VE em homens e do aumento da espessura da parede em mulheres [31]. Sugere-se que as mulheres possam ter maior sensibilidade à sobrecarga de pressão e/ou maior plasticidade da estrutura

do VE [32]. Esses achados podem contribuir para o aumento da prevalência de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada em mulheres [33].

Existe evidência que a MVE pode estar aumentada antes do desenvolvimento da HAS [34]. Dados do Framingham Heart Study [35] mostram uma relação direta e contínua entre a MVE e o subsequente desenvolvimento de HAS no seguimento de 4 anos em pacientes com PA basal <140/90. Possíveis explicações para isso é o fato de HAS e HVE terem alguns fatores associados semelhantes (angiotensina II, norepinefrina, epinefrina, endotelina, aumento do tônus simpático cardíaco e periférico), e também que uma tendência à HVE seja um traço herdado que predisponha ao desenvolvimento de HAS [36].

A presença de HVE no ecocardiograma é preditora de eventos cardíacos adversos (angina, IAM, IC, arritmias ventriculares), AVC e morte de causa cardiovascular [37-43]. O aumento no risco CV é diretamente relacionado com o grau de aumento na massa ventricular esquerda (MVE) [37,39-40], efeito independente da pressão arterial. Em estudo prospectivo, 1033 pacientes hipertensos com idade acima de 50 anos e sem evento cardiovascular prévio foram seguidos por uma média de 3 anos. A taxa de eventos cardiovasculares maiores foi significativamente maior nos pacientes com MVE aumentada: 3,2 versus 1,3 por 100 pacientes-ano com MVE normal. Após ajuste para outros fatores de risco, HVE associou-se de forma independente com um aumento nos eventos cardiovasculares (risco relativo de 2,08); para cada aumento de 39 g/m² na MVE, houve aumento de 40% no risco de evento cardiovascular maior [39]. As consequências clínicas da HVE também são diferentes entre os sexos, com maior risco de morte cardiovascular em mulheres do que em homens (HR 7,5 - IC 95% 1,6-33,8 e HR 1,3 - IC 95% 0,4-3,7, respectivamente) em comparação com indivíduos sem HVE [44].

O padrão de geometria ventricular esquerda acrescenta informação prognóstica em pacientes hipertensos. Hipertrofia concêntrica e remodelamento concêntrico são associados com aumento de eventos CV, mesmo após ajuste para outros fatores de risco (incluindo a MVE) e para o nível de PA [45].

O risco cardiovascular associado à HVE pode ser reduzido com tratamento anti-hipertensivo efetivo que leve à regressão da mesma. A regressão da HVE está associada com melhora no desempenho sistólico do VE [46] e em parâmetros de função diastólica, como a melhora nos parâmetros de enchimento diastólico do VE [47].

Meta-análise [48] com 6001 pacientes hipertensos em uso de tratamento anti-hipertensivo (diurético, betabloqueador, bloqueador de canal de cálcio, IECA e BRA) por pelo menos 2 meses mostrou que houve redução de 10,3% na MVE e de 11% no IMVE em 6 meses. Houve diferença significativa no grau de redução apenas entre BRA e betabloqueador (BRA reduziu mais MVE: 12,5% versus 9,8%, $p=0,01$), sem diferença significativa entre as demais classes.

Entretanto a maioria dos estudos que avaliaram tratamento anti-hipertensivo e melhora na massa e geometria ventricular esquerda foram realizados em hipertensos estágio II. Não se sabe o comportamento evolutivo das alterações estruturais do ventrículo esquerdo com o tratamento anti-hipertensivo em HAS estágio I e em pré-hipertensão.

Função diastólica ventricular esquerda

A diástole é o período de enchimento do VE, e função diastólica normal é necessária para o enchimento adequado das câmaras sem que haja aumento da pressão intraventricular. Ela apresenta 4 fases: relaxamento isovolumétrico (válvulas aórtica e mitral fechadas e a pressão intraventricular reduzindo), enchimento ventricular rápido (após a abertura da válvula mitral), diástase e contração atrial. É um processo ativo, que se inicia após a contração do VE com o relaxamento das fibras miocárdicas, seguido de queda rápida da pressão intraventricular, enchimento passivo do VE pela diferença de pressão entre AE e VE, e, por fim, contração atrial para o enchimento final do VE [22]. Normalmente, a maior parte do enchimento ventricular esquerdo ocorre durante a fase de enchimento ventricular rápido; com déficit de relaxamento do VE, o enchimento fica mais dependente da função sistólica atrial esquerda.

O ecocardiograma com Doppler é a modalidade não-invasiva mais apropriada para avaliação da função diastólica ventricular esquerda. A avaliação do fluxo transmitral através do Doppler pulsado permite estimativa das velocidades das ondas E (correspondente ao enchimento ventricular rápido) e da onda A (correspondente à contração atrial). Além disso, estima-se o tempo de desaceleração da onda E, que é o intervalo entre o pico do enchimento ventricular rápido e o final da onda E, quando se inicia a diástase.

O uso de Doppler tecidual permite aferir as velocidades da movimentação miocárdica. Para estimativa da movimentação global, a região de interesse é colocada nas bordas septal e lateral do anel mitral. Durante a sístole, o anel se desloca para o ápice do VE, e na diástole ele retorna para a base, podendo-se estimar as velocidades desse deslocamento na diástole precoce (onda e') e tardia (onda a'). [49]. A velocidade da onda e' é inversamente proporcional ao tempo de relaxamento, e a velocidade da onda E é proporcional à relação entre a pressão atrial esquerda e o tempo de relaxamento; com isso, a relação E/e' é parâmetro que serve para estimativa da pressão de enchimento atrial esquerda [22].

Disfunção diastólica é um dos achados mais precoces da doença cardíaca hipertensiva. Ela é classificada em graus leve, moderado e grave, e essa classificação é utilizada para estimar a sua relevância prognóstica. A presença de disfunção diastólica moderada ou grave está associada de forma independente com aumento da mortalidade (RR 1,58; IC 95% 1,20-2,08; e RR 1,84; IC 95% 1,29-2,62, respectivamente, $P < 0,001$ para ambos), mesmo em pacientes com função sistólica preservada [50]. O estágio de disfunção diastólica correlaciona-se melhor com piora na capacidade de exercício em pacientes sem isquemia miocárdica do que a fração de ejeção ventricular esquerda em repouso [51].

O tratamento anti-hipertensivo em pacientes com HAS estágio I-II ou com fatores de risco CV associa-se com melhora nos parâmetros de função diastólica, independentemente do grau de redução da PA [47,52]. Não se sabe, no entanto, o comportamento desses parâmetros em pacientes com HAS estágio I e pré-hipertensão submetidos a tratamento farmacológico.

Volume atrial esquerdo

O átrio esquerdo (AE) apresenta três papéis fisiológicos maiores que influenciam no enchimento ventricular esquerdo: atua como bomba contrátil (entregando 15 a 30% do enchimento total do VE), como reservatório (recebendo o retorno venoso pulmonar durante a sístole) e como conduto (para a passagem do sangue armazenado no AE para o VE durante o enchimento ventricular rápido) [53].

A contribuição do AE para o enchimento ventricular esquerdo depende das

características da diástole do VE, sendo que a função do AE é influenciada pelos mesmos fatores que afetam a função diastólica do ventrículo esquerdo [54]. A dilatação atrial esquerda é uma complicação frequentemente evidenciada em pacientes hipertensos; ela ocorre devido a uma sobrecarga pressórica secundária a um aumento na pós-carga do AE na presença de disfunção diastólica do VE [55]. Durante a diástole, o AE está exposto às pressões do VE que aumentam com a diminuição da complacência ventricular esquerda; a pressão do AE aumenta para manter um enchimento do VE adequado, aumentando a tensão na parede do AE e levando à dilatação e estiramento do miocárdio atrial [56]. O aumento do volume do AE está associado a um maior risco de eventos cardiovasculares adversos [54], sendo também marcador de gravidade e duração da disfunção diastólica e da magnitude da elevação da pressão do AE [22,57].

Comparada com a medida de diâmetro anteroposterior, a medida do volume atrial esquerdo é mais acurada para a estimativa do tamanho real do AE, visto que a dilatação atrial esquerda frequentemente é assimétrica, podendo ocorrer também nos eixos látero-medial e superior-inferior [58]. A aferição do volume através do ecocardiograma é validada, sendo necessárias imagens bidimensionais em dois planos apicais ortogonais (2 e 4 câmaras) para estimativa do mesmo através do método de discos biplanar. O volume atrial esquerdo deve ser indexado para a superfície corporal, sendo atualmente o limite superior de referência de 34 ml/m² para ambos os gêneros [28].

O tamanho do AE tem associação independente com eventos cardiovasculares. Cada aumento de 1 cm/m no diâmetro do AE ajustado para a altura corresponde a um risco relativo de 3,98 para morte cardiovascular (IC 95% 1,09-14,48, P=0,036) e de 2,44 para AVC (IC 95% 1,08-5,52, P=0,033) [59]. Um aumento de 0,5 cm no diâmetro do AE corresponde a um risco relativo de 1,39 para fibrilação atrial (IC 95% 1,14-1,68, P=0,001) [60]. Categorizando-se o volume do AE indexado para a superfície corporal (<28, 28-33, 34-39 e >39 ml/m²), observou-se um aumento gradual no risco de eventos cardiovasculares (morte cardiovascular, fibrilação atrial, AVC, IAM e revascularização miocárdica) a cada incremento de categoria (P<0,0001) [61].

Quando se comparam os diferentes métodos para aferição do tamanho do AE, observou-se que o desempenho para a predição de eventos cardiovasculares foi maior

para o volume do AE indexado para a superfície corporal (área sob a curva ROC=0,71, versus 0,64 para área do AE e 0,59 para diâmetro do AE) [61].

Estudo transversal recente aninhado a ECR [62] comparou o volume atrial esquerdo de pacientes com PAS \geq 140 mmHg, PAS <140 mmHg e PAS <120 mmHg, mostrando que o volume era progressivamente menor quanto mais baixa a PAS. Ensaio clínico randomizado em hipertensos estágio I-II mostrou redução no diâmetro do AE de indivíduos com e sem dilatação atrial esquerda após 2 anos de tratamento anti-hipertensivo com hidroclorotiazida [63]. Entretanto, ainda não se sabe o efeito evolutivo do tratamento anti-hipertensivo no volume atrial esquerdo de pacientes pré-hipertensos e com HAS estágio I.

Hipóteses

Há diferença nos parâmetros ecocardiográficos estruturais e funcionais de dano hipertensivo em órgão alvo de pacientes com pré-hipertensão e hipertensão estágio I.

O tratamento anti-hipertensivo por 18 meses em pacientes com pré-hipertensão e com HAS estágio I melhora parâmetros ecocardiográficos estruturais (massa ventricular esquerda, geometria ventricular esquerda e volume atrial esquerdo) e funcionais (função diastólica) de dano hipertensivo em órgão alvo.

O tipo de tratamento anti-hipertensivo influencia no grau de melhora das alterações ecocardiográficas estruturais e funcionais de dano hipertensivo em órgão alvo nesses pacientes.

Objetivos

Artigo 1

Objetivo primário

- Comparar os parâmetros ecocardiográficos estruturais e funcionais de dano hipertensivo em órgão alvo (massa ventricular esquerda, geometria ventricular esquerda, função diastólica e tamanho do átrio esquerdo) basais de pacientes com pré-hipertensão e com hipertensão arterial estágio I.

Artigo 2

Objetivo primário

- Avaliar o efeito do tratamento anti-hipertensivo com clortalidona/amilorida ou losartana na redução da massa ventricular esquerda estimada por ecocardiograma em pacientes com hipertensão arterial estágio I.

Objetivos secundários

- Avaliar o efeito do tratamento anti-hipertensivo com clortalidona/amilorida ou losartana na prevalência de função diastólica normal, de geometria ventricular esquerda normal, e na redução do volume atrial esquerdo em pacientes com hipertensão arterial estágio I.

Artigo 3

Objetivo primário

- Comparar o efeito de losartana com a associação de clortalidona e amilorida na redução da massa ventricular esquerda e do volume atrial esquerdo e na melhora de parâmetros de função diastólica em pacientes com hipertensão arterial estágio I.

Artigo 1

Cardiac consequences of prehypertension and stage I hypertension: a comparative echocardiographic analysis of the baseline data of the PREVER studies

Title

Cardiac consequences of prehypertension and stage I hypertension: a comparative echocardiographic analysis of the baseline data of the PREVER studies

Author names and affiliations

Carolina Bertoluci, MD^{ab}, Murilo Foppa, MD, PhD^{ab}, Thais Valenti Branchi, MD^a, Sandra Costa Fuchs, MD, PhD^b, Flávio Danni Fuchs, MD, PhD^{ab}.

^aDivision of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2^o andar, 90035-003, Porto Alegre RS – Brazil

^bPostgraduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2600, 2^o andar, 90035-003, Porto Alegre RS – Brazil

Corresponding author

Carolina Bertoluci

E-mail: cbertoluci@hcpa.edu.br

Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2^o andar, 90035-003, Porto Alegre RS – Brazil

Abstract

Background: Prehypertension and stage I hypertension are associated with left ventricular (LV) remodeling. In this study, we compared echocardiographic parameters of preclinical hypertensive target organ damage in individuals with prehypertension and stage I hypertension selected from the same population.

Methods: We compared baseline echocardiogram measurements of participants included in the PREVER study with prehypertension (PREVER-prevention; n=106) or stage I hypertension (PREVER treatment; n=128). Sex-specific differences in echocardiographic parameters were also investigated.

Results: Mean systolic and diastolic BP were significantly higher in stage I hypertension group (141.0/90.4 mmHg) than in prehypertension group (129.3/81.5 mmHg, $P < 0.001$ for both). Mean age was 55 years-old (30 to 70), with an almost equal number of men and women, 80% were white and 7% had diabetes. Most parameters of LV mass, LA size and diastolic function were similar between prehypertension and stage I hypertension groups. Hypertensive individuals had larger LA diameter and posterior wall thickness, and lower lateral e' velocities, even after adjustment for age, sex and body mass index. Sex-specific analysis showed higher LV mass in stage I hypertension compared to prehypertension only in women (141.1 ± 34.1 g vs. 126.1 ± 29.1 g, $P < 0.01$).

Conclusions: In middle-aged individuals with low cardiovascular risk, differences in echocardiographic parameters related to target organ damage are likely subtle between prehypertension and stage I hypertension, although women with stage I hypertension had significantly higher LV mass, which may indicate sex-specific adaptive response to blood pressure in earlier stages of hypertension.

Keywords

Pre-hypertension, stage I hypertension, left ventricular mass, diastolic function, left atrial volume

Abbreviations

2D = two-dimensional

BMI = body mass index

BSA = body surface area

DBP = diastolic blood pressure

DTE = deceleration time of E wave

HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction

IVST = interventricular septum thickness

LAD = left atrial diameter

LAV = left atrial volume

LAVI = left atrial volume index

LV = left ventricular

LVDD = left ventricular diastolic diameter

LVEF = left ventricular ejection fraction

LVM = left ventricular mass

LVMI = left ventricular mass index

LVSD = left ventricular systolic diameter

PWT = posterior wall thickness

RCT = randomized controlled trial

RWT = relative wall thickness

SBP = systolic blood pressure

Funding sources

This work was supported by the Department of Science and Technology (DECIT), Health Ministry; National Council of Research (CNPq) and Agency for Funding of Studies and Projects (FINEP), Science and Technology Ministry; National Institute of Health Technology Assessment (IATS); and Funding of Incentive to Research (FIPE), Hospital de Clinicas de Porto Alegre, all in Brazil. The sponsors had no participation in the design and conduct of the study, preparation and approval of the manuscript.

Conflicts of interest

All authors reported they had no conflicts of interest and financial disclosures in regard to the subject of this manuscript.

Disclosure

CB and MF have participated on (1) the conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, (2) drafting the article and revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

FDF and SCF have participated on (1) the conception and design of the study, analysis and interpretation of data, (2) drafting the article and revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

TVB has participated on (1) acquisition of data, (2) final approval of the version to be submitted.

All authors have approved the final article.

Introduction

According to the Seventh Report of the Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7), prehypertension is defined as SBP ranging from 120 to 139 mmHg and/or DBP from 80 to 89 mmHg, without the use of any antihypertensive medication.¹ Prevalence of prehypertension among adults is approximately 30%, and is markedly higher among men than women (39 and 23%, respectively).²

Prehypertension independently elevates the risk of cardiovascular disease.^{3,4} In addition, the presence of hypertensive target organ damage in patients with high blood pressure increases the risk for cardiovascular disease.¹ Blood pressure in high-normal range is associated with long-term consequences on left ventricular (LV) structure and function.⁵ Also, increased LV mass predicts progression of prehypertension to hypertension, independently of baseline BP,⁶⁻⁸ with the probability of developing hypertension in 4 years being increased by 39% for each 7.9 g/m² in LV mass index.⁸

Echocardiography is an important tool to evaluate hypertensive target organ damage, providing a better estimate of patients' cardiovascular risk and prognosis.^{9,10} It is a sensitive and accessible imaging method which detects parameters that are known to correlate independently with cardiovascular events, such as alterations in LV mass, LV geometric pattern, left atrial (LA) size and LV diastolic function.¹⁰⁻¹⁴

LV mass was similar in patients with masked hypertension and prehypertension,¹⁵ and was higher in middle-aged individuals with prehypertension and few cardiovascular risk factors than in individuals with optimal BP.¹⁶ In young adults with high prevalence of obesity and diabetes mellitus¹⁷ and in older population of men and women,¹⁸ prehypertension was associated with higher LV remodeling and impaired diastolic function than in individuals with optimal BP. There are few studies

comparing left ventricular parameters in individuals with prehypertension and hypertension stage I.^{17,18} Also, whether there are sex-specific differences in cardiac remodeling in prehypertensive individuals not so well studied.

The purpose of this study is investigate the pattern of echocardiographic parameters of preclinical hypertensive target organ damage (LV mass, LA size and diastolic function) in low cardiovascular risk middle-aged men and women with prehypertension, and compare it with individuals presenting stage I hypertension.

Methods

Study design

PREVER study is a multicenter randomized controlled trial (RCT), designed to evaluate the management of prehypertension (PREVER-prevention) and stage I hypertension (PREVER-treatment). Population, methods and results of the PREVER study are described in detail elsewhere.^{19,20} Participants were screened through advertisings, campaigns of BP measuring in hospital, plazas and shopping malls in the 21 clinical centers distributed in 10 Brazilian states. They were invited to clinical and BP assessment in the study clinics and allocated to the PREVER-prevention or PREVER-treatment trial according their BP classification. The study was approved by each study center institutional review board and written informed consent was obtained from all participants.

We performed an echocardiographic investigation at a single center of PREVER-treatment and PREVER-prevention studies. All participants from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) center were invited to participate of the ancillary echocardiographic study, were transthoracic echocardiography was

performed at baseline and after 18 months of treatment. Baseline exams were used for the present analysis.

Population

All eligible participants of the PREVER study, aged 30-70 years, were submitted to a pre-enrollment lifestyle intervention phase. Those whose BP remained between 120-139/80-89 mmHg (PREVER-prevention study) or $\geq 140/90$ mmHg (PREVER-treatment study) after 3 months of lifestyle intervention were enrolled in the RCT. Participants of PREVER-prevention study were randomly assigned to a chlortalidone/amiloride 12.5/2.5 mg combination pill or to placebo, and the ones of PREVER-treatment study were randomly assigned to a chlortalidone/amiloride 12.5/2.5 mg combination pill or to losartan 50 mg, with a follow-up of 18 months. Exclusion criteria included, beyond the clinical trial criteria, baseline echocardiographic examination with image quality unsuitable for reading.

Echocardiographic study

All echocardiographic examinations were performed using the same equipment (Envisor C HD or HD 11, Philips, USA) with a standard multifrequency sectorial transducer by two trained cardiologists blinded to clinical trial information and treatment allocation. Images were acquired following a standardized protocol. Cine loops and static images of 3 consecutive beats were recorded of standard 2D, M-mode, Doppler and tissue Doppler echocardiographic views and were digitally recorded for central reading.

Echocardiographic studies were blindly read by a single physician using a dedicated workstation (Image Arena version 4 – TomTec, Germany). Measurements

were performed in accordance with international society guidelines.²¹ LV mass was calculated using the corrected American Society of Echocardiography method ($LV\ mass = 0.8 \times [1.04 \times (IVST + LVDD + PWT)^3 - LVDD^3] + 0.6$) and was indexed for body surface area (LV mass index – LVMI). LV hypertrophy was considered if LVMI was $>115\ g/m^2$ for men and $>95\ g/m^2$ for women. RWT was calculated as $(2 \times PWT) / LVDD$, and increased RWT was defined when >0.42 , from which geometric patterns (normal, concentric remodeling, concentric hypertrophy and eccentric hypertrophy) were derived.²¹

LV ejection fraction was calculated using Teichholz formula from the parasternal long-axis view. LA volume was measured at ventricular systole, just before mitral valve opening, and calculated from apical 4- and 2-chamber views using biplane method of disks. LA diameter was measured at the end of LV systole, between the leading edge of the posterior aortic wall and the leading edge of the posterior wall of the LA. LV diastolic function was evaluated with transmitral pulsed Doppler (peak E velocity, peak A velocity, E/A ratio and deceleration time) and mitral annulus tissue Doppler velocity (early diastolic velocity – e', late diastolic velocity – a'). Normal diastolic function was defined as: medial e' $\geq 7\ cm/s$, lateral e' $\geq 10\ cm/s$ and LA volume index $<34\ ml/m^2$, in the absence of pulmonary hypertension.²²

Statistical methods

Comparisons between groups were assessed by independent-samples t-tests tests for continuous variables and Chi squared for categorical variables, and also stratified by sex. Multivariate analysis was made for adjustment of echocardiographic outcomes to age and body mass index. Intraobserver reproducibility was evaluated in

20 randomly chosen studies using intraclass correlation coefficient, and varied between 0.99 and 0.67, with the lower reproducibility for the posterior wall thickness measurement. Data analysis was performed with PASW Statistics 18. Data are expressed as mean \pm SD. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

From the 1385 participants of the PREVER study, the 398 participants from Hospital de Clinicas de Porto Alegre center were invited to participate of the echocardiographic evaluation, 247 of them were willing to participate, and 234 of these fulfilled inclusion criteria; there were 106 individuals with prehypertension and 128 with stage I hypertension (Figure 1).

Figure 1. Study flow diagram

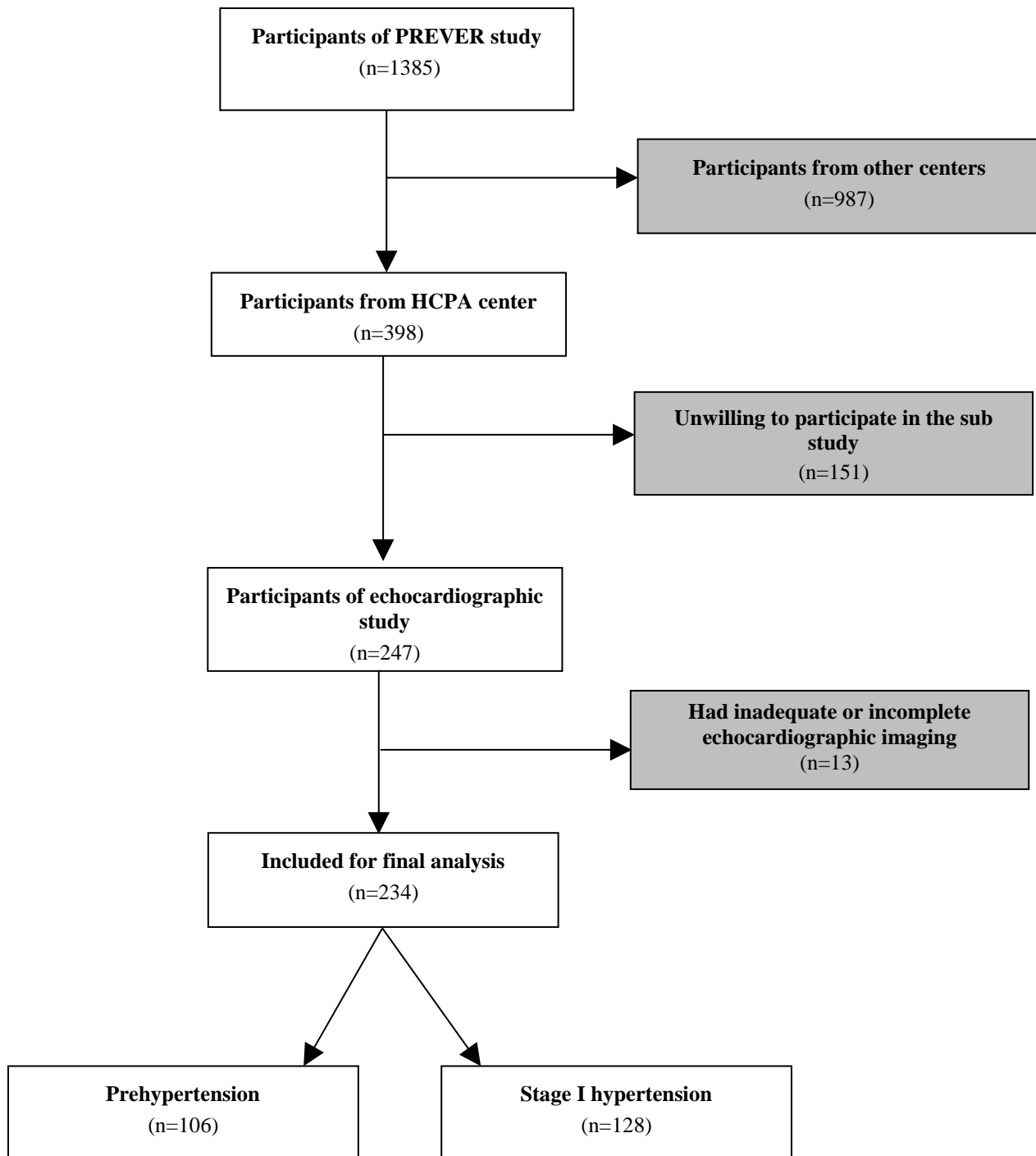


Table 1. Sample clinical characteristics

Characteristic	Pre-hypertension (n=106)	Hypertension (n=128)	P
Sex (male)	50 (47.2)	71 (55.5)	0.24
Age (years)	55.6 ± 8.9	54.4 ± 7.8	0.29
Skin color (white)	83 (78.3)	105 (82.0)	0.51
Education (years)	11.5 ± 3.8	11.2 ± 3.9	0.58
BSA (m ²)	1.83 ± 0.19	1.87 ± 0.17	0.07
BMI (kg/m ²)	27.6 ± 4.0	28.4 ± 4.4	0.14
SBP (mmHg)	129.3 ± 5.1	141.0 ± 7.0	<0.001
DBP (mmHg)	81.5 ± 5.4	90.4 ± 5.8	<0.001
Total cholesterol (mg/dl)	193.7 ± 34.8	194.3 ± 35.3	0.90
HDL cholesterol (mg/dl)	49.6 ± 12.6	49.8 ± 13.1	0.90
LDL cholesterol (mg/dl)	120.4 ± 31.9	116.5 ± 30.9	0.34
Creatinine (mg/dl)	0.83 ± 0.18	0.84 ± 0.18	0.46
Diabetes	5 (4.7)	12 (9.4)	0.21
Smoking*	49 (46.2)	68 (53.1)	0.36
Alcoholic beverage consumption*	100 (94.3)	111 (86.7)	0.08
Heart rate (bpm)	70 ± 12	72 ± 11	0.17

* Current or past

BMI, body mass index; BSA, body surface area; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure

Data are expressed as mean ± SD or as number (percentage)

Distribution of clinical characteristics was similar between groups (Table 1), with the exception of systolic and diastolic BP, which were higher in stage I hypertension group (141.0 ± 7.0 / 90.4 ± 5.8 mmHg) than in prehypertension group (129.3 ± 5.1 / 81.5 ± 5.4 mmHg, P<0,001 for both). Mean age of the study sample was 55 years, with an almost equal number of men and women, and most participants (80%) were white.

Table 2. Echocardiographic parameters of cardiac structure and function

Parameter	Pre-hypertension (n=106)	Hypertension (n=128)	P*	P**
LAD (mm)	34.6 ± 4.2	36.5 ± 4.2	0.001	0.002
LAV (ml)	47.5 ± 11.5	50.2 ± 13.7	0.10	0.27
LAVI (ml/m ²)	25.8 ± 5.8	26.8 ± 7.2	0.27	0.28
LVDD (mm)	43.6 ± 4.5	45.1 ± 4.8	0.01	0.08
LVSD (mm)	26.1 ± 4.0	26.9 ± 3.9	0.13	0.32
LVEF Teichholz (%)	70.6 ± 7.7	70.6 ± 7.4	0.99	0.92
LVM (g)	145.8 ± 34.5	156.6 ± 39.2	0.03	0.12
LVMI (g/m ²)	79.3 ± 15.4	83.0 ± 17.0	0.08	0.15
IVST (mm)	10.2 ± 1.4	10.0 ± 1.2	0.29	0.08
PWT (mm)	9.6 ± 1.2	10.0 ± 1.1	0.01	0.04
RWT	0.44 ± 0.06	0.45 ± 0.06	0.80	0.76
LV stroke volume (ml)	72.3 ± 20.0	74.3 ± 16.0	0.42	0.99
Cardiac index (l/ m ²)	2.6 ± 1.0	2.8 ± 0.6	0.08	0.08
Lateral e' (cm/s)	14 ± 3	13 ± 3	0.05	0.01
Medial e' (cm/s)	9 ± 2	9 ± 2	0.33	0.19
Lateral E/e' ratio	6.1 ± 7.1	5.7 ± 1.5	0.61	0.33
Medial E/e' ratio	8.1 ± 2.1	8.4 ± 2.2	0.35	0.24
Mitral E/A ratio	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.3	0.76	0.80
DTE (ms)	225 ± 45	229 ± 46	0.51	0.71

* Unadjusted

** Adjusted for sex, age and body mass index

LAD, left atrial diameter; LAV, left atrial volume; LAVI, left atrial volume index; LVDD, left ventricular diastolic diameter; LVSD, left ventricular systolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; IVST, interventricular septum thickness; PWT, posterior wall thickness; RWT, relative wall thickness; LV, left ventricle; DTE, deceleration time of E wave.

Data are expressed as mean ± SD or as number (percentage)

Comparison of echocardiographic parameters of cardiac structure and function

between groups is shown in Table 2. Most parameters of LV mass, LA size and diastolic function were similar between prehypertension and stage I hypertension groups. Participants with stage I hypertension had a significantly higher LA diameter, LV diastolic diameter, LV mass, posterior wall thickness, and smaller lateral e'. The proportion of individuals with normal LV diastolic function was similar between prehypertension and hypertension (62.3% vs. 54.7%, P=0.24, respectively). After

multivariate adjustment for age, sex and body mass index, only LA diameter, posterior wall thickness and lateral e' remained different between groups.

Table 3. Echocardiographic parameters of cardiac structure and function by sex

	Female				Male			
	Prehypertension (n=56)	Hypertension (n=57)	<i>P</i> *	<i>P</i> **	Prehypertension (n=50)	Hypertension (n=71)	<i>P</i> *	<i>P</i> **
LAD (mm)	33.3 ± 4.0	35.3 ± 4.2	0.01	0.01	36.0 ± 4.1	37.6 ± 4.0	0.04	0.05
LAV (ml)	45.7 ± 12.4	48.1 ± 14.7	0.37	0.64	49.4 ± 10.4	51.9 ± 12.9	0.27	0.30
LAVI (ml/m ²)	26.4 ± 6.0	27.0 ± 7.9	0.64	0.83	25.2 ± 5.4	26.7 ± 6.6	0.23	0.20
LVDD (mm)	42.0 ± 4.7	43.5 ± 4.6	0.08	0.15	45.4 ± 3.4	46.4 ± 4.6	0.21	0.29
LVSD (mm)	24.7 ± 3.7	25.2 ± 3.5	0.40	0.51	27.7 ± 3.7	28.2 ± 3.8	0.45	0.48
LVEF Teichholz (%)	71.8 ± 8.1	72.5 ± 6.8	0.62	0.67	69.3 ± 7.1	69.1 ± 7.6	0.89	0.80
LVM (g)	126.1 ± 29.1	141.1 ± 34.1	0.01	0.05	167.9 ± 25.5	169.0 ± 38.9	0.87	0.95
LVMI (g/m ²)	73.4 ± 15.6	79.2 ± 16.0	0.05	0.04	86.0 ± 12.3	86.1 ± 17.2	0.97	0.93
IVST (mm)	9.6 ± 1.3	9.7 ± 1.1	0.81	0.89	10.3 ± 1.2	10.8 ± 1.1	0.01	0.01
PWT (mm)	9.0 ± 1.0	9.6 ± 1.0	0.002	0.001	10.2 ± 0.9	10.2 ± 1.1	0.92	0.80
RWT	0.43 ± 0.07	0.45 ± 0.06	0.32	0.26	0.45 ± 0.05	0.44 ± 0.06	0.41	0.43
LV stroke volume (ml)	64.2 ± 13.4	69.8 ± 15.4	0.06	0.13	81.5 ± 22.4	77.8 ± 15.6	0.36	0.26
Lateral e' (cm/s)	13 ± 3	13 ± 3	0.27	0.15	14 ± 3	13 ± 3	0.08	0.03
Medial e' (cm/s)	9 ± 2	8 ± 2	0.12	0.06	9 ± 2	9 ± 2	0.89	0.97
Lateral E/e' ratio	5.8 ± 1.4	6.0 ± 1.5	0.41	0.43	6.4 ± 1.5	5.5 ± 1.5	0.46	0.46
Medial E/e' ratio	8.6 ± 2.4	8.9 ± 1.9	0.53	0.64	7.5 ± 1.6	8.0 ± 2.2	0.18	0.23
Mitral E/A ratio	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.3	0.61	0.43	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.90	0.66
DTE (ms)	220 ± 44	223 ± 44	0.76	0.71	231 ± 46	234 ± 48	0.73	0.40

* Unadjusted

** Adjusted for age and body mass index

LAD, left atrial diameter; LAV, left atrial volume; LAVI, left atrial volume index; LVDD, left ventricular diastolic diameter; LVSD, left ventricular systolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; IVST, interventricular septum thickness; PWT, posterior wall thickness; RWT, relative wall thickness; LV, left ventricle; DTE, deceleration time of E wave.
Data are expressed as mean ± SD

We also performed a sex specific analysis (Table 3). LA diameter was larger in both men and women with stage I hypertension. Only in women LV mass and LV mass index were higher in stage I hypertension (141.1 ± 34.1 g and 79.2 ± 16.0 g/m²) than in women with prehypertension (126.1 ± 29.1 g and 73.4 ± 15.6 g/m², $P=0.05$ and

0.04, respectively). After adjustment for age and body mass index, men with stage I hypertension had a smaller lateral e' . Other parameters of LA size, relative wall thickness and diastolic function were similar between prehypertensive and hypertensive men and women.

Table 4. LV geometric patterns

LV geometric pattern	Pre-hypertension (n=106)	Hypertension (n=127)	<i>P</i>
Normal geometry	32 (30.2)	40 (31.5)	0.83
Concentric LV remodeling	67 (63.3)	75 (59.1)	0.51
Concentric LV hypertrophy	2 (1.8)	7 (5.5)	0.14
Eccentric LV hypertrophy	5 (4.7)	5 (3.9)	0.76

LV, left ventricle.

Data are expressed as number (percentage)

LV geometric patterns analysis (Table 4) showed a similar prevalence of normal geometry, concentric LV remodeling, concentric LV hypertrophy and eccentric LV hypertrophy between groups, with similar distribution in men and women (data not shown). When dichotomized for the presence of normal or abnormal LV geometry, the prevalence of abnormal LV geometry was also similar between groups (70% for prehypertension, 68.5% for stage I hypertension, $P=0.80$).

Discussion

The present study shows that most echocardiographic parameters of preclinical hypertensive target organ damage are similar among individuals with prehypertension and stage I hypertension. This finding suggests that there is few differences between prehypertension and individuals already diagnosed with high blood pressure.

There are few studies comparing echocardiographic parameters in patients with prehypertension and hypertension,¹⁶⁻¹⁸ but they investigated individuals in different age and clinical conditions. The Strong Heart Study compared the cardiac structure and function of American Indians (adolescents and young adults) with a high prevalence of obesity and diabetes in different groups according to BP (optimal BP, prehypertension and hypertension);¹⁷ in this population, there was a progressive increase in LV mass and a lower prevalence of normal LV geometry according to the rise of BP, but the difference between groups was less evident when prehypertension and hypertension were compared. In a sample of middle-aged individuals,¹⁶ there was no difference in LV mass between prehypertension and stage I hypertension (215 g and 218 g, respectively, $P=0.94$), even with higher differences of systolic BP between prehypertensive (122 mmHg) and hypertensive individuals (151 mmHg). The ARIC study¹⁸ compared echocardiographic abnormalities in elderly participants with optimal, prehypertensive and hypertensive stages, and they were progressively more frequent from optimal BP to true hypertension. Our findings concerning the comparison between prehypertension and hypertension extend the ARIC observation to younger individuals. Although alterations in BP have a pathophysiological continuum, there is evidence that an increase in LV may be a predictor of hypertension, and not only a consequence of it.⁸

Interestingly, we found that LV mass was higher in stage I hypertension compared to prehypertension only in women. A difference of 12 mmHg in SBP and 9 mmHg in DPB between groups had impact on LV mass in women, and as far as we now this is the first time that this is shown in this population. Cardiac structure is known to be different between men and women, since left ventricular chamber size and mass are 15-40% lower in women even after adjustment for body size.²⁴ Moreover, the consequences of pressure overload and systolic hypertension differs between sexes. Rohde et al. reported that women responded to chronic pressure overload with a disproportional greater degree of hypertrophy relative to volume.²⁵ In individuals with isolated hypertension, the relative odds of LV hypertrophy were 2.58 (95% CI 0.97-6.86) in men and 5.94 (3.06-11.53) in women, with an increase in LV mass at the expense of LV dilation in men and of increment in wall thickness in women.²⁶ There is also evidence that women may have a greater sensitivity to pressure overload and/or greater left ventricular structural plasticity in specific populations,²⁷ and it seems like even small BP differences may have a similar effect. The clinical consequences of LV hypertrophy are also different between sexes, with a higher risk of cardiovascular death in women than in men (HR 7.5 - 95% CI 1.6-33.8 and HR 1.3 - 95% CI 0.4-3.7, respectively) compared with individuals without LV hypertrophy.²⁸ This also leads to question whether prehypertension and hypertension have a different phenotypic presentation of target organ damage according to sex, and may contribute to the increased prevalence of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in women.²⁹

In our study, LA volume and LA volume index were similar between groups, although hypertensive individuals had a significantly higher LA diameter than prehypertensive peers. Most previous studies do not present data of LA size when

comparing these stages of hypertension; however, it is known that LA volume is more accurate to estimate real LA size, with a higher performance for the prediction of cardiovascular events.²³ Parameters of diastolic function were similar between groups, with the exception of lateral e' velocity, that was lower in hypertensive individuals had a lower (13 vs. 14 cm/s, P=0.05); however, E/e' ratio and other. This may suggest that structural changes precedes detectable diastolic function Doppler parameters changes, and is in accordance with recent guidelines for diastolic function evaluation, that proposes a more specific and conservative approach to call the presence of mild diastolic dysfunction.²²

In general, as recommended in JNC7, individuals with prehypertension should be treated with non-pharmacological therapies such as weight reduction, increased physical activity, sodium restriction and avoidance of alcohol excess.¹ However, there is crescent evidence of benefits of pharmacological treatment of prehypertension. In the PREVER-prevention study, the incidence of hypertension was significantly lower in the chlorthalidone/amiloride group compared to placebo. There was an interaction of treatment with sex, with an apparent greater benefit of chlorthalidone/amiloride treatment in women compared to men.¹⁹ Since women are likely more sensitive to high blood pressure cardiac adaptive changes, a more accurate stratification in this population may translate into strategies for HF prevention.

Some limitations of our study should be noted. First, we did not have participants with optimal BP. Nonetheless, previous studies have shown that prehypertension is associated with higher frequency of echocardiographic abnormalities than with optimal BP.¹⁶ The characteristics of our population, mostly of middle-aged Caucasian individuals with few cardiovascular risk factors, should be taken into account to extend our findings to other populations.

In summary, in middle-aged individuals with low cardiovascular risk, differences in echocardiographic parameters related to preclinical target organ damage are likely subtle between prehypertension and stage I hypertension, although women with stage I hypertension had significantly higher LV mass, which may indicate sex-specific adaptive response to blood pressure in earlier stages of hypertension. These sex differences in LV remodeling should be explored in further studies.

References

- [1] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560-72
- [2] Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med* 2004; 164:2113.
- [3] Guo X, Zhang X, Guo L, et al. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Curr Hypertens Rep*. 2013 Dec;15(6):703-16.
- [4] Huang Y, Wang S, Cai X, et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Med*. 2013 Aug 2;11:177.
- [5] Lorber R, Gidding SS, Davignus ML, Colangelo LA, Liu K, Gardin JM. Influence of systolic blood pressure and body mass index on left ventricular structure in healthy African-American and white young adults: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 19;41(6):955-60.
- [6] Post WS, Larson MG, Levy D. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994 Jul;90(1):179-85
- [7] De Marco M, de Simone G, Roman MJ, et al. Cardiovascular and metabolic predictors of progression of prehypertension into hypertension: the Strong Heart Study Hypertension. 2009 Nov;54(5):974-80.
- [8] de Simone G, Devereux RB, Chinali M, et al. Left ventricular mass and incident hypertension in individuals with initial optimal blood pressure: the Strong Heart Study. *J Hypertens*. 2008 Sep;26(9):1868-74.

- [9] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159-219.
- [10] Lee JH, Park JH. Role of echocardiography in clinical hypertension. *Clin Hypertens*. 2015 Jun 17;21:9.
- [11] Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2001 Mar;141(3):334-41.
- [12] Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Manente BM, Cuccurullo F, Mezzetti A. Prognostic value of left ventricular concentric remodeling in uncomplicated mild hypertension. *Am J Hypertens*. 2004 Nov;17(11 Pt 1):1035-9.
- [13] Eshoo S, Ross DL, Thomas L. Impact of mild hypertension on left atrial size and function. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009 Mar;2(2):93-9.
- [14] Kitzman DW, Little WC. Left ventricle diastolic dysfunction and prognosis. *Circulation*. 2012 Feb 14;125(6):743-5.
- [15] Shimbo D, Newman JD, Schwartz JE. Masked hypertension and prehypertension: diagnostic overlap and interrelationships with left ventricular mass: the Masked Hypertension Study. *Am J Hypertens*. 2012 Jun;25(6):664-71.
- [16] Manios E, Tsivgoulis G, Koroboki E, et al. Impact of prehypertension on common carotid artery intima-media thickness and left ventricular mass. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1515-8.
- [17] Drukteinis JS, Roman MJ, Fabsitz RR, et al. Cardiac and systemic hemodynamic characteristics of hypertension and prehypertension in adolescents and young adults: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2007 Jan 16;115(2):221-7.

- [18] Santos AB, Gupta DK, Bello NA, et al. Prehypertension is associated with abnormalities of cardiac structure and function in the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Hypertens*. 2016 May;29(5):568-74.
- [19] Fuchs FD, Fuchs SC, Moreira LB, et al. Prevention of hypertension in patients with pre-hypertension: protocol for the PREVER-prevention trial. *Trials*. 2011 Mar 5;12:65.
- [20] Fuchs FD, Scala LC, Vilela-Martin JF, et.al. Effectiveness of chlorthalidone/amiloride versus losartan in patients with stage I hypertension: results from the PREVER-treatment randomized trial. *J Hypertens*. 2016 Apr;34(4):798-806.
- [21] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
- [22] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277-314.
- [23] Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 7;47(5):1018-23
- [24] de Simone G, Devereux RB, et al. Gender differences in left ventricular growth. *Hypertension*. 1995 Dec;26(6 Pt 1):979-83.
- [25] Rohde LE, Zhi G, Aranki SF, Beckel NE, Lee RT, Reimold SC. Gender-associated differences in left ventricular geometry in patients with aortic valve disease and effect of distinct overload subsets. *Am J Cardiol*. 1997 Aug 15;80(4):475-80.

- [26] Krumholz HM, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol.* 1993 Aug 1;72(3):310-3.
- [27] Petrov G, Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E et al. Regression of myocardial hypertrophy after aortic valve replacement: faster in women?
- [28] Liao Y, Cooper RS, Mensah GA, McGee DL. Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men. *Circulation.* 1995 Aug 15;92(4):805-10.
- [29] Scantlebury DC, Borlaug BA. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Curr Opin Cardiol.* 2011 Nov;26(6):562-8.

Artigo 2

**Change in echocardiographic parameters of target organ damage in stage I
hypertension after 18 months of antihypertensive treatment.**

Results from the PREVER-treatment study.

Submitted as *Original Investigation* in the
Journal of The American Society of Echocardiography

Title

Change in echocardiographic parameters of target organ damage in stage I hypertension after 18 months of antihypertensive treatment. Results from the PREVER-treatment study.

Author names and affiliations

Carolina Bertoluci, MD^{ab*}, Murilo Foppa, MD, PhD^{ab*}, Thais Valenti Branchi, MD^a, Sandra Costa Fuchs, MD, PhD^b, Flávio Danni Fuchs, MD, PhD^{ab}.

^aDivision of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2^o andar, 90035-003, Porto Alegre RS – Brazil

^bPostgraduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2600, 2^o andar, 90035-003, Porto Alegre RS – Brazil

*Carolina Bertoluci and Murilo Foppa contributed equally to this manuscript.

Corresponding author

Carolina Bertoluci

E-mail: cbertoluci@hcpa.edu.br

Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2^o andar, 90035-003, Porto Alegre RS – Brazil

Abstract

Background: Antihypertensive treatment improves echocardiographic parameters of hypertensive target organ damage in stage II hypertension, but less is known about the effects in stage I hypertension.

Methods: In a cohort study nested in the randomized double-blind trial PREVERT-treatment, two-dimensional echocardiograms were performed in 110 individuals with stage I hypertension at baseline and after 18 months of randomized treatment with chlortalidone/amiloride or losartan.

Results: At baseline, 66 (60%) participants had concentric remodeling. After antihypertensive treatment, systolic and diastolic blood pressure (BP) were reduced from $141 \pm 7 / 90 \pm 6$ to $130 \pm 9 / 83 \pm 7$ mmHg ($P=0.009$). There was a significant reduction in left ventricular (LV) mass index (82.7 ± 17.1 to 79.2 ± 17.5 g/m²) and relative wall thickness (0.45 ± 0.06 to 0.42 ± 0.05), increasing the proportion of participants classified as normal LV geometry (31% to 49%, $P=0.006$). Left atrial (LA) volume index reduced (26.8 ± 7.3 to 24.9 ± 6.5 ml/m²; $P=0.001$), and mitral E-wave deceleration time increased (230 ± 46 to 247 ± 67 ms; $P=0.005$), but no change in other parameters of diastolic function was found. This LV mass reduction was significant in the two tertiles with largest systolic BP reduction (> 6.2 mmHg).

Conclusions: Treatment of patients with stage I hypertension for 18 months promotes favorable effects over LV mass, LV concentric remodeling and left atrial volume.

These effects will probably translate in the reduction of the long term clinical consequences of hypertensive cardiomyopathy, particularly of heart failure with preserved ejection fraction.

Keywords

Stage I hypertension, left ventricular mass, left ventricular geometric pattern, diastolic function, left atrial volume

Abbreviations

2D = two-dimensional

ACEi = angiotensin converting enzyme inhibitor

ARB = angiotensin receptor blockers

BMI = body mass index

BSA = body surface area

CCB = calcium channel blocker

DBP = diastolic blood pressure

DTE = deceleration time of E wave

IVST = interventricular septum thickness

LAD = left atrial diameter

LAV = left atrial volume

LAVI = left atrial volume index

LV = left ventricular

LVDD = left ventricular diastolic diameter

LVEF = left ventricular ejection fraction

LVM = left ventricular mass

LVMI = left ventricular mass index

LVSD = left ventricular systolic diameter

PWT = posterior wall thickness

RCT = randomized controlled trial

RWT = relative wall thickness

SBP = systolic blood pressure

Funding sources

This work was supported by the Department of Science and Technology (DECIT), Health Ministry; National Council of Research (CNPq) and Agency for Funding of Studies and Projects (FINEP), Science and Technology Ministry; National Institute of Health Technology Assessment (IATS); and Funding of Incentive to Research (FIPE), Hospital de Clinicas de Porto Alegre, all in Brazil. The sponsors had no participation in the design and conduct of the study, preparation and approval of the manuscript.

Conflicts of interest

All authors reported they had no conflicts of interest and financial disclosures in regard to the subject of this manuscript.

Disclosure

CB and MF have participated on (1) the conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, (2) drafting the article and revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted. FDF and SCF have participated on (1) the conception and design of the study, analysis and interpretation of data, (2) drafting the article and revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted. TVB has participated on (1) acquisition of data, (2) final approval of the version to be submitted.

All authors have approved the final article.

Highlights

- Echocardiography can detect manifestations related to target organ damage already present in early stages of systemic hypertension.
- Antihypertensive treatment reduces target organ damage in stage II hypertension, but less is known in stage I hypertension.
- In a randomized clinical trial either chlortalidone/amiloride or losartan reduced blood pressure in less severe stage I hypertension.
- At the end of study, there was improvement in LV mass, relative wall thickness and LA volume.
- These structural changes preceded those related to diastolic function parameters.
- Early intervention may favorably affect determinants of hypertensive cardiomyopathy, which might help to prevent its long-term consequences.

Introduction

Echocardiography is an important tool to evaluate target organ damage in systemic hypertension, which is essential to estimate cardiovascular risk.^{1,2} It can detect parameters that are known to correlate independently with cardiovascular events, such as alterations in left ventricular (LV) mass, LV geometric pattern, left atrial (LA) size and LV diastolic function.²⁻⁶ Left ventricular hypertrophy (LVH) is a frequent finding among patients with hypertension, affecting 12% of patients with a systolic blood pressure (SBP) of 140-159 mmHg and 20% with SBP over 160 mmHg.⁷ An increase of 39 g/m² in LVM is associated with a 40% rise on incidence of major cardiovascular events, independently of traditional risk factors.⁸ LV geometry, based on LV mass indexed for body surface area and relative wall thickness (RWT), helps categorize LVH patterns, which have distinct prognostic information.⁹ LVH is associated with diastolic dysfunction,¹⁰ and LA size is a marker of severity and duration of diastolic dysfunction, with an independent association with cardiovascular outcomes.¹¹

Antihypertensive treatment reduces cardiovascular events.¹² Improvement in echocardiographic parameters of hypertensive target organ damage is seen with BP reduction treatment in patients with stage II hypertension.^{13,14} However this is not so well studied in less severe stage I hypertension.¹⁵ Meta-analysis have suggested that intensive antihypertensive treatment in patients with prehypertension and hypertension stage I reduces cardiovascular events,¹⁶ which has been confirmed in the recent SPRINT trial.¹⁷ It is not clear whether these benefits are associated with cardiac adaptation mechanisms evaluated by echocardiographic examination.

The aim of the present study is to evaluate the effect of antihypertensive treatment with either chlorthalidone/amiloride or losartan for 18 months in patients

with stage I hypertension on left ventricular mass estimated by echocardiography. Secondary objectives are to assess the effect of this treatment on left atrial volume and diastolic parameters, and the prevalence of normal diastolic function and normal left ventricular geometry. For this, we conducted an echocardiographic cohort study nested in the PREVER-treatment study.

Methods

Study design

This study correspond to an ancillary echocardiographic investigation performed at a single center of the PREVER-treatment study, a multicenter randomized double-blind controlled trial (RCT) of chlortalidone along with amiloride versus losartan for the management of stage I hypertension. Population, methods and results of the PREVER-treatment study are described in detail elsewhere.¹⁸ This study was approved by the local institutional review board and written informed consent was obtained from all participants.

Population

All participants from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) center of the PREVER-treatment study were invited to participate of the ancillary echocardiographic study, where transthoracic echocardiography was performed at baseline and after 18 months of treatment. Exclusion criteria included, beyond the clinical trial criteria, the completion of only one echocardiographic examination or image quality unsuitable for reading.

Interventions

In summary, all eligible participants of the PREVER-treatment study were submitted to a pre-enrollment lifestyle intervention phase. Those whose BP remained inadequately controlled (SBP \geq 140 mmHg or DBP \geq 90 mmHg) after 3 months of lifestyle intervention were enrolled in the RCT. Participants were randomly assigned in a 1:1 ratio to a chlortalidone/amiloride combination pill or to losartan. The initial doses of the two study drugs were 12.5/2.5 mg for the chlortalidone/amiloride combination pill and 50 mg for losartan. Every 3 months there was a reassessment and if necessary treatment was scaled according to the protocol. The final visit occurred after 18 months of follow-up.

Echocardiographic study

All echocardiographic examinations were performed using the same equipment (Envisor C HD or HD 11, Philips, USA) with a standard multifrequency sectorial transducer by two trained cardiologists blinded to clinical trial information and treatment allocation. Images were acquired following a standardized protocol. Cine loops and static images of 3 consecutive beats were recorded of standard 2D, M-mode, Doppler and tissue Doppler echocardiographic views and were digitally recorded for central reading.

Echocardiographic studies were blindly read by a single physician using a dedicated workstation (Image Arena version 4, TomTec, Germany). Measurements were performed in accordance with international society guidelines.¹⁹ LV mass was calculated using ASE convention (LV mass = $0.8 \times [1.04 \times (\text{IVST} + \text{LVDD} + \text{PWT})^3 - \text{LVDD}^3] + 0.6$) and was indexed for body surface area (LV mass index - LVMI). LV hypertrophy was considered if LVMI was $>115 \text{ g/m}^2$ for men and $>95 \text{ g/m}^2$ for

women. RWT was calculated as $(2 \times \text{PWT}) / \text{LVDD}$, and increased RWT was defined when >0.42 , from which geometric patterns (normal, concentric remodeling, concentric hypertrophy and eccentric hypertrophy) were derived.¹⁹

LV ejection fraction was calculated using Teichholz formula from the parasternal long-axis view. LA volume was measured at ventricular systole, just before mitral valve opening, and calculated from apical 4- and 2-chamber views using biplane method of disks. LA diameter was measured at the end of LV systole, between the leading edge of the posterior aortic wall and the leading edge of the posterior wall of the LA. LV diastolic function was evaluated with transmitral pulsed Doppler (peak E velocity, peak A velocity, E/A ratio and deceleration time) and mitral annulus tissue Doppler velocity (early diastolic velocity – e', late diastolic velocity – a'). Normal diastolic function was defined as: medial e' ≥ 7 cm/s, lateral e' ≥ 10 cm/s and LA volume index <34 ml/m², in the absence of pulmonary hypertension.²⁰

Statistical methods

Comparisons between initial and final echocardiographic measurements were assessed by paired-samples t-test for continuous variables and Chi squared for categorical variables. One-way anova was used to compare variation of echocardiographic parameters with tertiles of blood pressure variation, and post-hoc analysis for group differences was made using Bonferroni method. Intraobserver reproducibility was evaluated in 20 studies randomly chosen using intraclass correlation coefficient, and varied between 0.99 and 0.67, with the lower reproducibility for the posterior wall thickness measurement. Data analysis was

performed with PASW Statistics 18. Data are expressed as mean \pm SD. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

From the 655 participants of the PREVER-treatment study, 305 belonged to statewide centers coordinated by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre center. The 230 participants from Hospital de Clínicas de Porto Alegre center were invited to participate of the echocardiographic evaluation, 133 participants were willing to participate, and 110 of these fulfilled inclusion criteria (Figure 1).

Figure 1. Study flow diagram

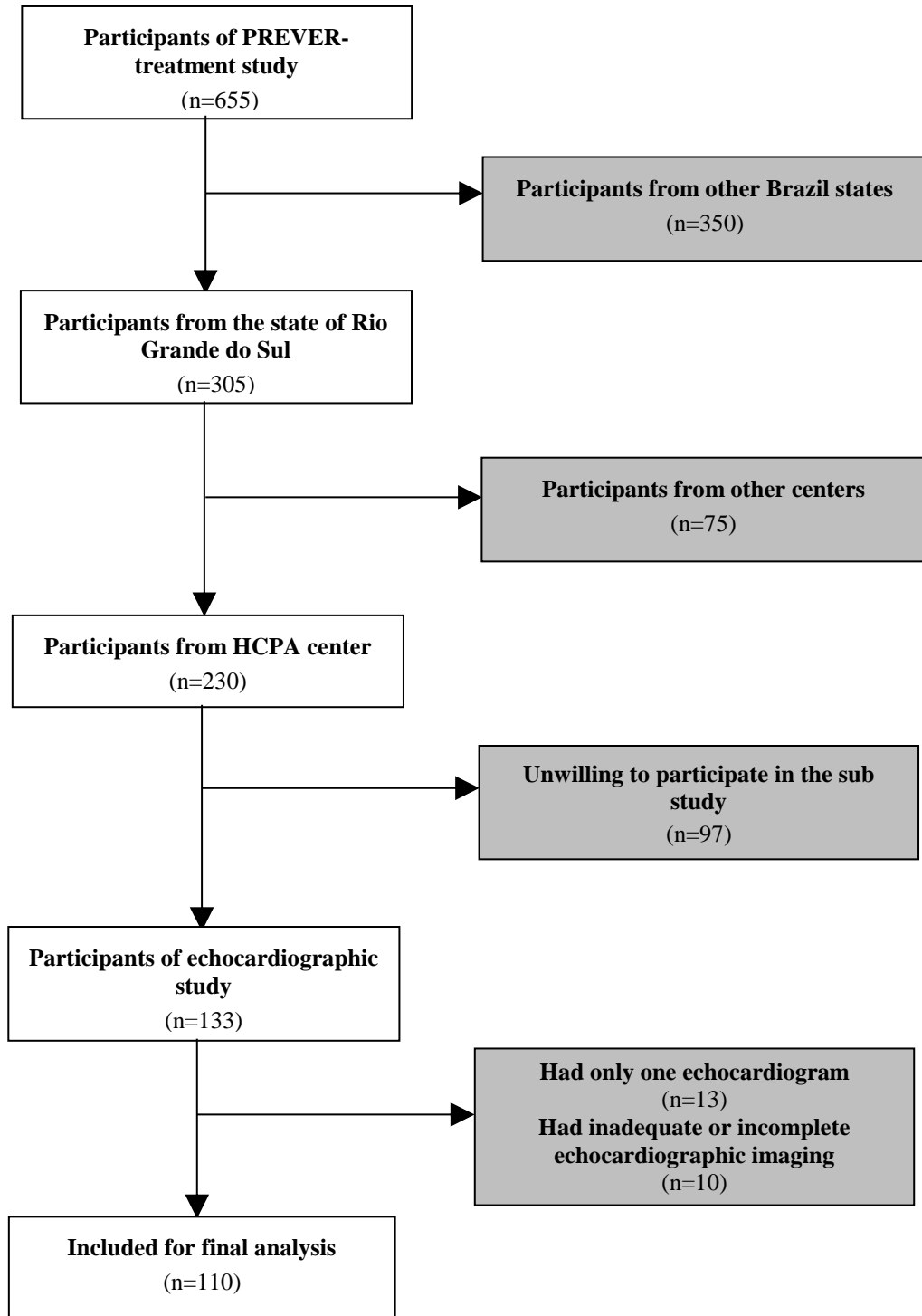


Table 1. Baseline characteristics of participants

Characteristic	PREVER RS* (n=305)	PREVER Echo** (n=110)	P
Sex (male)	159 (52.1)	62 (56.4)	0.44
Age (years)	54.2 ± 8.6	54.8 ± 7.9	0.52
Skin color (white)	234 (76.7)	88 (80)	0.48
Education (years)	11.5 ± 4.0	10.8 ± 3.6	0.11
BSA (m ²)	1.86 ± 0.19	1.87 ± 0.16	0.62
BMI (kg/m ²)	28.7 ± 4.6	28.5 ± 4.3	0.69
SBP (mmHg)	141.9 ± 6.8	140.8 ± 7.3	0.15
DBP (mmHg)	90.0 ± 5.8	90.4 ± 5.7	0.53
Total cholesterol (mg/dl)	196.4 ± 41.3	195.2 ± 34.4	0.78
HDL cholesterol (mg/dl)	48.5 ± 12.1	49.2 ± 12.4	0.60
LDL cholesterol (mg/dl)	118.0 ± 37.5	116.8 ± 28.7	0.76
Creatinine (mg/dl)	0.81 ± 0.18	0.85 ± 0.18	0.05
Diabetes	39 (12.8)	10 (9.1)	0.30
Previous use of ACEi	86 (28.2)	27 (24.5)	0.45
Previous use of ARB	54 (17.7)	20 (18.2)	0.91
Previous use of diuretic	28 (9.2)	16 (14.5)	0.12
Previous use of CCB	8 (2.6)	4 (3.6)	0.59
Smoking***	155 (50.8)	60 (54.5)	0.51
Alcoholic beverage consumption***	265 (86.9)	94 (85.5)	0.71
Heart rate (bpm)	73 ± 11	73 ± 12	1.00

* Participants from the Rio Grande do Sul (RS) state

** Participants from Hospital de Clínicas de Porto Alegre center, who completed echocardiographic evaluation

*** Current or past

BMI, body mass index; BSA, body surface area; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blockers; CCB, calcium channel blocker

Data are expressed as mean ± SD or as number (percentage)

Baseline characteristics of participants of the echocardiographic study are shown in Table 1. Mean age was 55 ± 8 years, 56.4% were male and 9% had diabetes. Mean systolic blood pressure (SBP) was 140.8 ± 7.3 mmHg and diastolic blood pressure (DBP) was 90.4 ± 5.7 mmHg. Clinical characteristics of echocardiographic study participants did not differ from all Rio Grande do Sul state participants.

Table 2. Baseline and final echocardiographic parameters

Parameter	Baseline (n=110)	18-Month Follow-Up (n=110)	P
LAD (mm)	36.4 ± 4.3	36.1 ± 4.0	0.27
LAV (ml)	50.1 ± 14.0	46.4 ± 12.6	0.001
LAVI (ml/m ²)	26.8 ± 7.3	24.9 ± 6.5	0.001
LVDD (mm)	44.9 ± 4.7	45.6 ± 4.4	0.03
LVSD (mm)	26.8 ± 4.1	27.3 ± 3.8	0.21
LVEF Teichholz (%)	70.3 ± 7.7	70.6 ± 6.7	0.72
LVM (g)	155.6 ± 38.1	148.8 ± 38.2	0.006
LVMI (g/m ²)	82.7 ± 17.1	79.2 ± 17.5	0.005
IVST (mm)	10.0 ± 1.1	9.5 ± 1.29	<0.001
PWT (mm)	9.9 ± 1.1	9.4 ± 1.05	<0.001
RWT	0.45 ± 0.06	0.42 ± 0.05	<0.001
(IVST+PWT)/LVDD	0.45 ± 0.06	0.42 ± 0.04	<0.001
LV cardiac output (l/min)	5.3 ± 1.4	5.2 ± 1.7	0.50
LV stroke volume (ml)	74.8 ± 16.0	72.7 ± 14.3	0.15
Lateral e' (cm/s)	13 ± 3	12 ± 3	0.70
Medial e (cm/s)	9 ± 2	9 ± 2	0.41
Lateral E/e' ratio	5.7 ± 1.5	6.0 ± 1.7	0.08
Medial E/e' ratio	8.4 ± 2.2	8.5 ± 2.5	0.62
Mitral E/A ratio	0.97 ± 0.3	0.98 ± 0.3	0.72
DTE (ms)	230 ± 46	247 ± 67	0.005
Normal LV diastolic function	67 (61)	75 (68)	0.26

LAD, left atrium diameter; LAV, left atrial volume; LAVI, left atrial volume index; LVDD, left ventricular diastolic diameter; LVSD, left ventricular systolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; IVST, interventricular septum thickness; PWT, posterior wall thickness; RWT, relative wall thickness; LV, left ventricle; DTE, deceleration time of E wave.
Data are expressed as mean ± SD or as number (percentage)

After 18 months of antihypertensive treatment, mean SBP was 129.7 ± 9.4 mmHg (mean reduction of $11.1 \text{ mmHg} \pm 10.4 \text{ mmHg}$, $p=0.009$) and DBP was 83.0 ± 6.9 mmHg (mean reduction of $7.4 \text{ mmHg} \pm 6.2 \text{ mmHg}$, $p<0.001$). At the final evaluation, there was a significant reduction in left atrial volume, left ventricular mass, interventricular septum thickness, posterior wall thickness and relative wall thickness (Table 2). Alternative evaluation of relative wall thickness, using the formula [(IVST + PWT)/LVDD], also showed significant reduction at the 18-month follow-up (0.45 ± 0.06 to 0.42 ± 0.04 , $P<0.001$). No significant modifications in parameters of diastolic

function were found, with the exception of an increase in deceleration time of E-wave.

Table 3. Baseline and final LV geometric patterns

LV geometric pattern	Baseline (n=110)	18-Month Follow-Up (n=110)	<i>P</i>
Normal geometry	34 (30.9)	54 (49.0)	0.006
Concentric LV remodeling	66 (60.0)	46 (42)	0.007
Concentric LV hypertrophy	6 (5.5)	6 (5.5)	1.00
Eccentric LV hypertrophy	4 (3.6)	4 (3.6)	1.00

LV, left ventricle.
Data are expressed as number (percentage)

LV geometric patterns analysis (Table 3) showed that, at baseline, 60% of participants had concentric LV remodeling, which reduced to 42% at the end of the study (P=0.007). This corresponded to a significant increase in the proportion of participants with normal LV geometry from 31% to 49% (P=0.006).

Table 4. Variation of echocardiographic parameters by tertiles of systolic blood pressure reduction at the end of study

Variation of parameter	Tertile 1 (< 6.2 mmHg) n=35	Tertile 2 (6.2 to 13 mmHg) n=33	Tertile 3 (> 13 mmHg) n=34	P
LAV (ml)	-2.9 (10.7)	-5.4 (10.7)	-2.1 (11.0)	0.44
LAVI (ml/m ²)	-1.5 (5.6)	-2.9 (5.7)	-1.2 (5.8)	0.44
LVM (g)	2.28 (31.1)*	-12.5 (23.1)	-9.3 (19.2)	0.04
LVMI (g/m ²)	1.26 (16.3)*	-6.5 (12.2)	-5.0 (10.2)	0.04
IVST (mm)	-0.1 (1.3)*	-0.8 (1.3)	-0.7 (1.0)	0.04
PWT (mm)	-0.2 (1.1)	-0.7 (1.0)	-0.7 (1.0)	0.16
RWT	-0.03 (0.07)	-0.04 (0.07)	-0.04 (0.06)	0.66
Lateral e' (cm/s)	-0.21 (3)	-0.09 (2)	-0.06 (4)	0.98
Medial e (cm/s)	0.3 (3)	-0.1 (2)	-0.2 (3)	0.80
Lateral E/e' ratio	0.007 (1.5)	0.23 (1.2)	0.39 (1.7)	0.61
Medial E/e' ratio	-0.02 (2.53)	0.26 (1.79)	0.25 (2.85)	0.87
Mitral E/A ratio	-0.02 (0.2)	-0.03 (0.2)	-0.0009 (0.2)	0.79
DTE (ms)	21.7 (73.2)	21.6 (63.0)	21.0 (54.0)	0.99

*Ad-hoc comparison (Bonferroni): P <0,05 between tertile 1 vs tertiles 2 and 3.

SBP, systolic blood pressure; LAV, left atrial volume; LAVI, left atrial volume index; LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; IVST, interventricular septum thickness; PWT, posterior wall thickness; RWT, relative wall thickness; DTE, deceleration time of E wave.

Data are expressed as mean (SD)

There was a significant variation of LV mass, LV mass index and interventricular septum thickness according to tertiles of variation of SBP (Table 4), with a significant difference between between tertile 1 vs tertiles 2 and 3 for these 3 echocardiographic parameters, showing that there was no significant reduction in LV mass when SBP reduction was smaller than 6.2 mmHg. No significant change in echocardiographic parameters was seen when participants were stratified by the magnitude of diastolic blood pressure reduction (Table 5).

Table 5. Variation of echocardiographic parameters by tertiles of diastolic blood pressure reduction at the end of study

Variation of parameter	Tertile 1 (< 5 mmHg) n=33	Tertile 2 (5 to 8.3 mmHg) n=35	Tertile 3 (> 8.3 mmHg) n=34	<i>P</i>
LAV (ml)	-4.0 (12.1)	-2.2 (10.7)	-4.1 (9.6)	0.72
LAVI (ml/m ²)	-2.1 (6.3)	-1.1 (5.6)	-2.3 (5.4)	0.65
LVM (g)	-7.1 (30.3)	-5.2 (27.5)	-6.9 (18.2)	0.94
LVMI (g/m ²)	-3.4 (15.9)	-2.8 (14.5)	-3.7 (9.8)	0.96
IVST (mm)	-0.6 (1.2)	-0.4 (1.4)	-0.7 (1.1)	0.64
PWT (mm)	-0.6 (1.0)	-0.5 (1.0)	-0.4 (1.1)	0.82
RWT	-0.04 (0.06)	-0.03 (0.07)	-0.03 (0.07)	0.86
Lateral e' (cm/s)	-0.001 (0.03)	-0.001 (0.03)	-0.004 (0.03)	0.78
Medial e (cm/s)	0.002 (0.02)	0.003 (0.02)	-0.002 (0.03)	0.70
Lateral E/e' ratio	0.15 (1.6)	0.27 (1.3)	0.19 (1.6)	0.95
Medial E/e' ratio	-0.1 (1.53)	0.42 (2.6)	0.11 (2.9)	0.69
Mitral E/A ratio	-0.02 (0.1)	-0.004 (0.2)	-0.03 (0.2)	0.83
DTE (ms)	22.1 (72.3)	12.8 (59.3)	30.2 (59.1)	0.53

DBP, diastolic blood pressure; LAV, left atrial volume; LAVI, left atrial volume index; LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; IVST, interventricular septum thickness; PWT, posterior wall thickness; RWT, relative wall thickness; DTE, deceleration time of E wave.
Data are expressed as mean (SD)

Discussion

We demonstrated that antihypertensive treatment for 18 months in stage I hypertension reduced left ventricular mass and left atrial volume and increased the prevalence of a normal left ventricular geometry due to concentric LV remodeling prevalence reduction.

One of the largest randomized studies comparing the effect of different antihypertensive medications on LVM in stage I hypertension²¹ showed a reduction of 34 g with chlortalidone in 48 months. Our study showed a mean reduction of 6.8 g in 18 months (5.3 g with chlortalidone/amiloride and 8.5 g with losartan). Our results are of similar magnitude, assuming a linear and constant decrease in left ventricular mass dependent on continued treatment. Moreover, this effect could be detected relatively early after the introduction of antihypertensive treatment.

When stratified for systolic blood pressure reduction tertiles, we observed that there was no significant decrease in LV mass when the SBP reduction is modest. No effect of diastolic blood pressure reduction on LV mass was found. In the LIFE trial²² systolic – but not diastolic – blood pressure reduction was correlated with decrease in LVM in patients with stage II and III hypertension. Our findings suggest that also in stage I hypertension the reduction of SBP correlates with LVM reduction.

An important finding is the increase in the prevalence of normal geometry, concurrent with a decrease of concentric LV remodeling, after 18 months of antihypertensive treatment. This is already known in stage II hypertension,²² where the presence of concentric LV geometry is associated cardiovascular events independently of LV hypertrophy, with a relative risk of 2.99 (1.16-7.71).⁹

The prevalence of concentric LV hypertrophy on baseline in our study was lower than TOMHS (9.1% versus 15.0%).²¹ We used ASE convention for LVM

calculation and current guidelines for LVH cut-offs (115 g/m² in men and 95 g/m² in women), instead of Penn convention for LVM calculation and respective cut-offs (134g/m² and 110g/m²) used in TOMHS study. LVM calculations derived from both formulas may differ more than 20%,²³ explaining the differences found in both studies with stage I hypertension.

No difference in parameters of diastolic function by transmitral Doppler and tissue Doppler of the mitral annulus between baseline and after 18 months of treatment was found. This may suggest that structural changes precedes detectable diastolic function parameters changes in early hypertension stages, and is in accordance with recent guidelines for diastolic function evaluation, that proposes a more specific and conservative approach to call the presence of mild diastolic dysfunction.²⁰

On the other hand, we found a decrease on left atrial volume and left atrial volume index, even though the great majority of our patients did not have LA enlargement on baseline. It complements a cohort study in stage I and II hypertension,²⁴ that found a reduction in LA volume after 1 year of treatment with telmisartan in patients with LV hypertrophy and a larger LA volume on baseline. Our study demonstrated that antihypertensive treatment also showed benefit in reducing LA volume in milder hypertensive individuals.

As potential limitations, echocardiographic data is originated from a single study center that, albeit having similar demographic characteristics of those who didn't participate in the substudy, may not be representative of other investigation centers. Also, sample size was calculated for the original RCT, and was underpowered to detect smaller echocardiographic differences. However, our results are noteworthy, considering the expected low burden of target organ damage in this

population, and the relatively small absolute magnitude of the intervention, for only 18 months.

Conclusions

In conclusion, antihypertensive treatment for 18 months has impact on echocardiographic indicators of hypertensive target organ damage, which are already present in a high proportion of patients with stage I hypertension. Reduction of left ventricular mass and left atrial volume, and decrease in prevalence of concentric LV remodeling are in accordance with other evidences of benefits from an intensive blood pressure control in more severe hypertension. If maintained along the years, the beneficial effects over echocardiographic parameters will probably translate in reduction of clinical consequences of hypertensive cardiomyopathy, particularly of heart failure with preserved ejection fraction.

Acknowledgements

This work was supported by the Department of Science and Technology (DECIT), Health Ministry; National Council of Research (CNPq) and Agency for Funding of Studies and Projects (FINEP), Science and Technology Ministry; National Institute of Health Technology Assessment (IATS); and Funding of Incentive to Research (FIPE), Hospital de Clinicas de Porto Alegre, all in Brazil. The sponsors had no participation in the design and conduct of the study, preparation and approval of the manuscript.

References

- [1] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159-219.
- [2] Lee JH, Park JH. Role of echocardiography in clinical hypertension. *Clin Hypertens*. 2015 Jun 17;21:9.
- [3] Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2001 Mar;141(3):334-41.
- [4] Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Manente BM, Cuccurullo F, Mezzetti A. Prognostic value of left ventricular concentric remodeling in uncomplicated mild hypertension. *Am J Hypertens*. 2004 Nov;17(11 Pt 1):1035-9.
- [5] Eshoo S, Ross DL, Thomas L. Impact of mild hypertension on left atrial size and function. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009 Mar;2(2):93-9.
- [6] Kitzman DW, Little WC. Left ventricle diastolic dysfunction and prognosis. *Circulation*. 2012 Feb 14;125(6):743-5.
- [7] Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, Lutas EM, Spitzer MC, Crowley JS, et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Mar;7(3):639-50.
- [8] Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):1829-35.

- [9] Gerds E, Cramariuc D, de Simone G, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur J Echocardiogr.* 2008 Nov;9(6):809-15.
- [10] Blasini R, Tiessen V, Schomig A. Functional changes in left ventricular hypertrophy: diagnosis of impaired diastolic function in patients with hypertension. *Clin Investig.* 1993;71(5 Suppl):S46-50.
- [11] Patel DA, Lavie CJ, Milani RV, Shah S, Gilliland Y. Clinical implications of left atrial enlargement: a review. *Ochsner J.* 2009 Winter;9(4):191-6.
- [12] Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016 Mar 5;387(10022):957-67
- [13] Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation.* 2004 Sep 14;110(11):1456-62.
- [14] Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension.* 2009 Nov;54(5):1084-91.
- [15] Sundström J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 Feb 3;162(3):184-91.
- [16] Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016 Mar 5;387(10022):957-67.

- [17] Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16.
- [18] Fuchs FD, Scala LC, Vilela-Martin JF, de Mello RB, Mosele F, Whelton PK, et al. Effectiveness of chlorthalidone/amiloride versus losartan in patients with stage I hypertension: results from the PREVER-treatment randomized trial. *J Hypertens*. 2016 Apr;34(4):798-806.
- [19] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
- [20] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277-314.
- [21] Liebson PR, Grandits G, Prineas R, et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation*. 1993; 87:476.
- [22] Wachtell K, Dahlöf B, Rokkedal J, Papademetriou V, Nieminen MS, Smith G, et al. Change of left ventricular geometric pattern after 1 year of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Am Heart J*. 2002 Dec;144(6):1057-64.

[23] Foppa M, Duncan BB, Rohde LE. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovasc Ultrasound*. 2005 Jun 17;3:17.

[24] Mattioli AV, Bonatti S, Monopoli D, Zennaro M, Mattioli G. Influence of regression of left ventricular hypertrophy on left atrial size and function in patients with moderate hypertension. *Blood Press*. 2005;14(5):273-8.

Legends for figures and tables

Table 1. Baseline characteristics of participants

* Participants from Rio Grande do Sul (RS) state

** Participants from Hospital de Clínicas de Porto Alegre center, who completed echocardiographic evaluation

*** Current or past

BMI, body mass index; BSA, body surface area; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blockers; CCB, calcium channel blocker

Data are expressed as mean \pm SD or as number (percentage)

Table 2. Baseline and final echocardiographic parameters

LAD, left atrium diameter; LAV, left atrial volume; LAVI, left atrial volume index; LVDD, left ventricular diastolic diameter; LVSD, left ventricular systolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; IVST, interventricular septum thickness; PWT, posterior wall thickness; RWT, relative wall thickness; RWT-S/PW, relative wall thickness calculated from the formula $[(IVST + PWT)/LVDD]$; LV, left ventricle; DTE, deceleration time of E wave.

Data are expressed as mean \pm SD or as number (percentage)

Table 3. Baseline and final LV geometric patterns

LV, left ventricle.

Data are expressed as number (percentage)

Table 4. Variation of echocardiographic parameters by tertiles of systolic blood pressure reduction at the end of study

SBP, systolic blood pressure; LAV, left atrial volume; LAVI, left atrial volume index; LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; IVST, interventricular septum thickness; PWT, posterior wall thickness; RWT, relative wall thickness; DTE, deceleration time of E wave.

Data are expressed as mean (SD)

Table 5. Variation of echocardiographic parameters by tertiles of diastolic blood pressure reduction at the end of study

DBP, diastolic blood pressure; LAV, left atrial volume; LAVI, left atrial volume index; LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; IVST, interventricular septum thickness; PWT, posterior wall thickness; RWT, relative wall thickness; DTE, deceleration time of E wave.

Data are expressed as mean (SD)

Artigo 3

**Similar effects of chlortalidone/amiloride compared with losartan on
echocardiographic parameters of hypertensive target organ damage in
stage I hypertension**

Submitted as *Short Communication* in the
International Journal of Cardiology

Title

Similar effects of chlortalidone/amiloride compared with losartan on echocardiographic parameters of hypertensive target organ damage in stage I hypertension

Author names and affiliations

Carolina Bertoluci, MD^{ab}, Murilo Foppa, MD, PhD^{ab}, Thais Valenti Branchi, MD^a, Sandra Costa Fuchs, MD, PhD^b, Flávio Danni Fuchs, MD, PhD^{ab}.

^aDivision of Cardiology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2^o andar, 90035-003, Porto Alegre RS – Brazil

^bPostgraduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2600, 2^o andar, 90035-003, Porto Alegre RS – Brazil

All authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presents and theis discussed interpretation.

Corresponding author

Carolina Bertoluci

E-mail: cbertoluci@hcpa.edu.br

Division of Cardiology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 2^o andar, 90035-003, Porto Alegre RS – Brazil

Conflicts of interest

All authors reported they had no conflicts of interest and financial disclosures in regard to the subject of this manuscript.

Keywords

Stage I hypertension, chlortalidone/amiloride, losartan, left ventricular mass, diastolic function, left atrial volume

Abstract

Background: Blood pressure (BP) lowering therapy improves echocardiographic parameters of hypertensive target organ damage in stage II hypertension, but the degree of benefit may be different among medications. Whether these effects are similar in stage I hypertension is less studied.

Methods: We studied 110 participants of the randomized double-blind trial PREVERTreatment. Individuals with stage I hypertension were randomized for treatment with chlortalidone/amiloride or losartan, and two-dimensional echocardiograms were performed at baseline and after 18 months of antihypertensive treatment.

Results: There was no difference between treatment groups in final BP, although losartan group needed more additional drugs. We observed a significant reduction in interventricular septum thickness (IVST, 10.0 ± 1.2 to 9.7 ± 1.3 , $p=0.03$), posterior wall thickness (PWT, 10.1 ± 1.1 to 9.5 ± 1.1 , $p<0.001$) and relative wall thickness (RWT 0.45 ± 0.06 to 0.42 ± 0.05 , $p<0.001$) in chlortalidone/amiloride group, and a significant reduction in LA volume index (28.2 ± 7.8 to 25.7 ± 5.9 , $p=0.001$), LVM index (81.8 ± 17.0 to 77.3 ± 15.8 , $p=0.02$), IVST (10.0 ± 1.1 to 9.4 ± 1.2 , $p<0.001$), PWT (9.8 ± 1.1 to 9.4 ± 1.0 , $p=0.002$) and RWT (0.44 ± 0.06 to 0.41 ± 0.05 , $p=0.006$) in losartan group. There was no significant difference in echocardiographic outcomes between treatment groups; after adjustment important covariates, there was a significant greater reduction only in IVST with losartan ($p=0.009$).

Conclusions: Antihypertensive treatment for 18 months with chlortalidone/amiloride or losartan improves some echocardiographic parameters of hypertensive target organ damage in stage I hypertension, with no difference between diuretics or ARB as first-line drugs.

Introduction

Hypertension is a major risk factor for heart failure (HF).^{1,2} Presence of target organ damage by echocardiography helps to identify hypertensive individuals at higher risk of major cardiovascular events.³ Increased left ventricular mass (LVM) and LV concentric remodeling are independently associated with cardiovascular events.⁴⁻⁸ Diastolic function evaluation has an important role in diagnosing HF with preserved ejection fraction (HFrEF).² Doppler echocardiography and left atrial (LA) size help to define severity and/or duration of LV diastolic dysfunction.⁹

Blood pressure (BP) lowering therapy improves diastolic function and reduces LVM, LA size, especially in stage II hypertension, but the degree of benefit may be different among medications.^{10,11} Whether there are differences in echocardiographic parameters with different antihypertensive drug classes in stage I hypertension is less studied.

The present study was undertaken to compare the effects of chlortalidone-amiloride versus losartan administered in a randomized clinical trial (RCT) on echocardiographic parameters of hypertensive target organ damage in stage I hypertension.

Methods

We performed an echocardiographic investigation at a single center of the PREVER-treatment study, a multicenter double-blind RCT of chlortalidone along with amiloride versus losartan for the management of stage I hypertension.

Population, methods and results of the PREVER-treatment study are described in detail elsewhere.¹² In summary, all eligible participants of the PREVER-treatment study were submitted to a pre-enrollment lifestyle intervention phase; if BP remained

inadequately controlled (SBP \geq 140 mmHg or DBP \geq 90 mmHg) after 3 months of lifestyle intervention, they were enrolled in the RCT. Participants were randomly assigned in a 1:1 ratio to a chlortalidone/amiloride 12.5/2.5 mg combination pill or to losartan 50 mg. Every 3 months there was a reassessment and, if necessary, treatment was scaled according to the protocol. The final visit occurred after 18 months of follow-up.

Transthoracic echocardiography was obtained at baseline and after 18 months of treatment. All examinations were performed using the same equipment by two trained cardiologists (CB, MF) blinded to treatment allocation, following a standardized protocol. Digital images were read by a single cardiologist (CB), using a dedicated workstation. Measurements were performed in accordance with international society guidelines.^{13,14}

Comparisons between initial and final echocardiographic measurements in each treatment group were assessed by paired-samples t-tests. Comparisons between treatment groups were assessed by independent-samples t-tests. Echocardiographic outcomes were adjusted for mean blood pressure variation, corresponding baseline echocardiographic parameter and time between randomization and echocardiographic exam. Intraobserver reproducibility was evaluated in 20 randomly chosen studies using intraclass correlation coefficient, and varied between 0.99 and 0.67, with the lower reproducibility for the posterior wall thickness measurement.

Results

From the 655 participants of the PREVER-treatment study, 230 participants from Hospital de Clinicas de Porto Alegre center were invited to participate of the echocardiographic evaluation, and 110 performed echocardiograms at baseline and

after 18 months of follow-up. Participants presented similar demographic characteristics compared to those who did not.

Baseline clinical and echocardiographic characteristics of chlortalidone/amiloride or losartan groups are shown in Table 1. Systolic blood pressure (SPB) was higher in chlortalidone/amiloride group, and LA volume index (LAVI) was higher in losartan group. All other baseline characteristics were similar between treatment groups.

There was no difference between treatment groups in final SBP (chlortalidone/amiloride 129.8 ± 10.0 mmHg; losartan 129.7 ± 8.7 mmHg, $p=0.94$) and DBP (chlortalidone/amiloride 83.7 ± 7.0 mmHg; losartan 82.1 ± 6.8 mmHg, $p=0.23$), although losartan group needed more additional drugs.¹²

It was observed a significant reduction in interventricular septum thickness (IVST), posterior wall thickness (PWT) and relative wall thickness (RWT), and a significant rise on E-wave deceleration time (DTE) in chlortalidone/amiloride group between baseline and after 18 months of follow-up. In losartan group, there was a significant reduction in LA volume index (LAVI), LVM, LVM index (LVMI), IVST, PWT and RWT. There was no significant difference in echocardiographic outcomes between treatment groups (Table 2). After adjustment for mean blood pressure variation, corresponding baseline echocardiographic parameter and time between randomization and echocardiographic exam, there was a significant greater reduction only in IVST with losartan.

Discussion

This study shows that, in stage I hypertension, LV mass regression, reduction of LA size and changes in parameters of diastolic function were similar with antihypertensive treatment for 18 months with chlortalidone/amiloride or losartan.

Two large studies directly compared different antihypertensive drug classes. TOMHS study, in the pre angiotensin receptor antagonist (ARB) era, evaluated 844 patients with stage I hypertension randomized for non-farmacological treatment and chlortalidone, acebutolol, anlodipine, enalapril, doxazosina or placebo.¹⁵ Only chlortalidone showed an increased regression of LVH compared to placebo in 12 months (-34.8g vs -18.2g; P=0.04), with no difference observed in 48 months. It is important to note that, during follow-up, 33% of patients on the placebo group were prescribed active medication.

LIFE substudy evaluated 960 patients with a higher SBP (160-200 mmHg) randomized for losartan or atenolol.¹⁶ After 5 years, LVM was more reduced with losartan than with atenolol (-21.7g vs -17.7g; P=0.01), although BP reduction was similar. In this study, LVM reduction was also more pronounced during the first 12 months of treatment. It should be noticed that 63% of patients on losartan group were also using hydrochlorotiazide.

As far as we know, only one study¹⁷ directly compared diuretic (hydrochlorotiazide) and ARB (telmisartan) in 69 patients with DBP of 90-114 mmHg, showing a higher reduction of LVM estimated by three-dimensional echocardiography with telmisartan (16 g versus 4 g in 12 months). It is noteworthy that ARB was used on maximum dose and diuretic on low dose.

The results of our study are in line with the findings of a recent meta-analysis¹¹ summarizing randomized comparative studies of antihypertensive treatment

on regression of LV mass in patients with stage II hypertension. There was less LV mass regression with beta-blockers, while diuretics, calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and ARB showed no significant differences as drug classes. We showed that, in stage I hypertension, there was no difference on LV mass regression after 18 months between diuretics or ARB as first-line drugs.

Potential limitations of our study are the small sample size, in a population with a relatively low burden of hypertensive organ damage, which reduced the odds of finding an existing benefit, and the follow-up of only 18 months.

In conclusion, antihypertensive treatment for 18 months with chlortalidone/amiloride or losartan improves some echocardiographic parameters of hypertensive target organ damage, with no significant difference between treatment groups.

Table 1. Baseline characteristics of participants by treatment group

	Chlortalidone/amiloride (n=56)	Losartan (n=54)
Demographic characteristics		
Sex (male)	34 (60.7)	28 (51.9)
Age (years)	55.5 ± 7.6	54.1 ± 8.3
BMI (kg/m ²)	28.5 ± 4.4	28.5 ± 4.3
SBP (mmHg)	142.2 ± 8.2	139.4 ± 6.0*
DBP (mmHg)	90.6 ± 5.9	90.2 ± 5.6
Previous use of antihypertensive drug	40 (71.4)	35 (65.0)
Echocardiographic parameters		
LAD (mm)	36.4 ± 4.4	36.5 ± 4.3
LAVI (ml/m ²)	25.4 ± 6.5	28.2 ± 7.8*
LVDD (mm)	45.1 ± 5.0	44.6 ± 4.5
LVEF Teichholz (%)	69.1 ± 7.6	71.6 ± 7.7
LVM (g)	158.6 ± 40.5	152.6 ± 35.4
LVMI (g/m ²)	83.6 ± 17.2	81.8 ± 17.0
IVST (mm)	10.0 ± 1.2	10.1 ± 1.1
PWT (mm)	10.1 ± 1.1	9.9 ± 1.1
RWT	0.45 ± 0.06	0.44 ± 0.06
Lateral e' (cm/s)	12.5 ± 3.1	12.8 ± 3.1
Medial e' (cm/s)	8.6 ± 2.4	8.6 ± 2.0
Medial E/e' ratio	8.1 ± 2.1	8.8 ± 2.3
Mitral E/A ratio	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.3
DTE (ms)	229.2 ± 47.4	230.0 ± 45.4

* P < 0.05

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; LAD, left atrial diameter; LAVI, left atrial volume index; LVDD, left ventricular diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; IVST, interventricular septum thickness; PWT, posterior wall thickness; RWT, relative wall thickness; DTE, deceleration time of E wave.

Data are expressed as mean ± SD or number (%)

Table 2. Adjusted differences in echocardiographic parameters between chlortalidone/amiloride and losartan treatment groups

Variable	Drug	Baseline	18-Month Follow-Up	Change from baseline	<i>P</i>	Between group change*	<i>P</i>	Between group change**	<i>P</i>
LAVI (ml/m ²)	C/A	25.4 ± 6.5	24.1 ± 6.9	-1.4 ± 6.2	0.12	1.24	0.28	0.26	0.83
	Losartan	28.2 ± 7.8	25.7 ± 5.9	-2.6 ± 5.2	0.001				
LVM (g)	C/A	158.6 ± 40.5	153.3 ± 42.9	-5.3 ± 23.9	0.10	3.20	0.50	8.40	0.09
	Losartan	152.6 ± 35.4	144.2 ± 32.4	-8.5 ± 26.5	0.02				
LVMI (g/m ²)	C/A	83.6 ± 17.2	80.9 ± 19.0	-2.7 ± 16.6	0.11	1.78	0.48	3.84	0.14
	Losartan	81.8 ± 17.0	77.3 ± 15.8	-4.5 ± 14.0	0.02				
IVST (mm)	C/A	10.0 ± 1.2	9.7 ± 1.3	-0.3 ± 1.2	0.03	0.34	0.13	0.60	0.009
	Losartan	10.0 ± 1.1	9.4 ± 1.2	-0.7 ± 1.1	<0.001				
PWT (mm)	C/A	10.1 ± 1.1	9.5 ± 1.1	-0.6 ± 3.3	<0.001	-0.13	0.47	0.16	0.38
	Losartan	9.8 ± 1.1	9.4 ± 1.0	-0.46 ± 1.1	0.002				
RWT	C/A	0.45 ± 0.06	0.42 ± 0.05	-0.04 ± 0.06	<0.001	-0.009	0.47	0.007	0.53
	Losartan	0.44 ± 0.06	0.41 ± 0.05	-0.03 ± 0.07	0.006				
Medial E/e' ratio	C/A	8.1 ± 2.1	8.5 ± 2.6	0.42 ± 2.52	0.23	0.61	0.21	0.22	0.65
	Losartan	8.8 ± 2.3	8.6 ± 2.3	-0.19 ± 2.39	0.57				
DTE (ms)	C/A	229.2 ± 47.4	252.2 ± 67.2	23.0 ± 63.0	0.01	11.0	0.37	13.33	0.34
	Losartan	230.0 ± 45.4	243.8 ± 66.9	12.0 ± 64.2	0.19				

* Crude

** Analysis of covariance adjusted for mean blood pressure variation, corresponding baseline echocardiographic parameter and time between randomization and echocardiographic exam.

C/A, chlortalidone/amiloride; LAVI, left atrial volume index; LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index; IVST, interventricular septum thickness; PWT, posterior wall thickness; RWT, relative wall thickness; DTE, deceleration time of E wave.

Data are expressed as mean ± SD

Acknowledgments

This work was supported by the Department of Science and Technology (DECIT), Health Ministry; National Council of Research (CNPq) and Agency for Funding of Studies and Projects (FINEP), Science and Technology Ministry; National Institute of Health Technology Assessment (IATS); and Funding of Incentive to Research (FIPE), Hospital de Clinicas de Porto Alegre, all in Brazil. The sponsors had no participation in the design and conduct of the study, preparation and approval of the manuscript.

References

- [1] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560-72.
- [2] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16):e240-327.
- [3] Lee JH, Park JH. Role of echocardiography in clinical hypertension. *Clin Hypertens*. 2015 Jun 17;21:9.
- [4] Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990 May 31;322(22):1561-6.
- [5] Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2001 Mar;141(3):334-41.
- [6] Verdecchia P, Carini G, Circo A, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):1829-35.
- [7] Gerds E, Cramariuc D, de Simone G, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur J Echocardiogr*. 2008 Nov;9(6):809-15.
- [8] Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Manente BM, Cuccurullo F, Mezzetti A. Prognostic value of left ventricular concentric remodeling in uncomplicated mild hypertension. *Am J Hypertens*. 2004 Nov;17(11 Pt 1):1035-9.

- [9] Patel DA, Lavie CJ, Milani RV, Shah S, Gilliland Y. Clinical implications of left atrial enlargement: a review. *Ochsner J*. 2009 Winter;9(4):191-6.
- [10] Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA*. 1996 May 15;275(19):1507-13.
- [11] Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*. 2009 Nov;54(5):1084-91.
- [12] Fuchs FD, Scala LC, Vilela-Martin JF, et al. Effectiveness of chlorthalidone/amiloride versus losartan in patients with stage I hypertension: results from the PREVER-treatment randomized trial. *J Hypertens*. 2016 Apr;34(4):798-806.
- [13] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
- [14] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277-314.
- [15] Liebson PR, Grandits G, Prineas R, et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation*. 1993 Feb;87(2):476-86.
- [16] Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention

for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation*. 2004 Sep 14;110(11):1456-62.

[17] Galzerano D, Tammaro P, Cerciello A, et al. Freehand three-dimensional echocardiographic evaluation of the effect of telmisartan compared with hydrochlorothiazide on left ventricular mass in hypertensive patients with mild-to-moderate hypertension: a multicentre study. *J Hum Hypertens*. 2004 Jan;18(1):53-9.

Conclusões

Comparando-se ecocardiogramas basais de indivíduos pré-hipertensos e hipertensos estágio I, que apresentaram uma diferença média de 12 mmHg na PAS e 9 mmHg na PAD, não houve diferença na maioria dos parâmetros de massa do VE, do tamanho do AE e de função diastólica entre os grupos; ajustando-se para sexo, idade e índice de massa corporal, apenas o diâmetro do AE, a espessura da parede posterior e a velocidade da onda e' lateral foram diferentes entre os grupos. Em análise estratificada por sexo, observou-se uma maior massa do VE em hipertensão estágio I do que em pré-hipertensão somente nas mulheres. Esses resultados estão de acordo com a literatura, onde mulheres respondem à sobrecarga pressórica com maior grau de espessamento das paredes do que os homens, que apresentam maior dilatação do VE, mesmo com diferenças modestas de PA.

No segundo artigo, evidenciou-se que o tratamento anti-hipertensivo por 18 meses em hipertensão estágio I reduz massa ventricular esquerda e volume do átrio esquerdo, assim como aumenta a prevalência de geometria ventricular esquerda normal, concomitante à redução remodelamento concêntrico.

Um dos maiores estudos randomizados comparando o efeito de diferentes medicamentos anti-hipertensivos em hipertensão estágio I [64] mostrou uma redução na MVE de 34 g com clortalidona em 48 meses. Nosso estudo mostrou uma redução média de 6,8 g em 18 meses (5,3 g com clortalidona/amilorida e 8,5 g com losartana). Nossos resultados podem ser considerados da mesma ordem de grandeza, assumindo um efeito linear e constante diminuição da MVE dependente de um tratamento continuado.

Quando estratificado por tercís de redução da PAS, não houve diminuição significativa da MVE quando a redução da PAS foi modesta, e não houve efeito da redução da PAD na MVE. Um estudo derivado do LIFE-trial [65] observou que a redução na PAS (mas não da PAD) correlacionou-se com a diminuição da MVE em pacientes com hipertensão estágios II e III. Nossos resultados sugerem que a redução de PAS na hipertensão estágio I também está correlacionada com a melhora na MVE.

Comparando os padrões de geometria do VE no início e após 18 meses de tratamento anti-hipertensivo, houve aumento na prevalência de geometria normal e uma redução na de remodelamento concêntrico do VE. Este achado parece ser importante, já que a presença de remodelamento concêntrico do VE aumenta

aproximadamente 3 vezes o risco de eventos cardiovasculares em hipertensão estágios II e III [65,66].

Não foi possível identificar modificações relevantes nos parâmetros de função diastólica avaliados por Doppler, usualmente empregados na prática clínica. Entretanto, verificou-se uma diminuição no volume do AE, mesmo naqueles com átrio de tamanho normal. Esse achado complementa o de um estudo de coorte em hipertensão estágio I e II [56], que evidenciou uma redução no volume atrial esquerdo após 1 ano de tratamento com telmisartan em pacientes com HVE e dilatação do AE na linha de base.

As análises do nosso terceiro artigo demonstraram que, em hipertensão estágio I, a melhora em parâmetros ecocardiográficos de dano hipertensivo em órgão alvo (MVE, tamanho do AE e parâmetros de função diastólica) foi semelhante entre os medicamentos avaliados (clortalidona/amilorida e losartana). Embora nosso estudo não tenha tido poder para essa comparação, esse achado está de acordo com a mais recente de regressão da massa ventricular esquerda, comparando diuréticos, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), que mostrou que a regressão da massa do VE foi menos pronunciada com betabloqueadores que com BRA, mas nenhuma diferença significativa foi detectada entre as outras classes de drogas [48].

Conclui-se que os parâmetros ecocardiográficos basais de dano hipertensivo em órgão alvo são semelhantes em pré-hipertensos e hipertensos estágio I, com exceção da massa do VE, que apresentou um aumento significativo em mulheres com hipertensão estágio I comparado com mulheres pré-hipertensas. Diferenças no remodelamento do VE relacionadas ao sexo, além de outros parâmetros clínicos, podem ajudar a implementação de diferentes estratégias de tratamento especialmente em mulheres com pré-hipertensão. Além disso, conclui-se que o tratamento anti-hipertensivo por 18 meses tem impacto sobre os parâmetros ecocardiográficos de dano hipertensivo em órgão alvo em pacientes com hipertensão estágio I, sem diferença significativa entre as medicações utilizadas. A redução da MVE, do volume do AE e da prevalência de remodelamento concêntrico do VE está em conformidade com outras evidências de benefícios a partir de um controle intensivo da PA. Se mantido ao longo dos anos, os efeitos benéficos sobre os parâmetros ecocardiográficos provavelmente se traduzirão numa redução de consequências

clínicas da cardiopatia hipertensiva, especialmente da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Referências

- [1] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560-72.
- [2] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.
- [3] Guilbert JJ. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health (Abingdon)*. 2003 Jul;16(2):230.
- [4] Shen L, Ma H, Xiang MX, Wang JA. Meta-analysis of cohort studies of baseline prehypertension and risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2013 Jul 15;112(2):266-71.
- [5] Sociedade Brasileira de Cardiologia-SBC; Sociedade Brasileira de Hipertensão-SBH; Sociedade Brasileira de Nefrologia-SBN. V Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89:e24-79.
- [6] Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M. Prevalence, awareness, and control of systemic arterial hypertension in the state of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol*. 2004 Nov;83(5):429-33; 424-8.
- [7] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Feb 1;123(4):e18-e209.
- [8] Moreira LB, Fuchs SC, Wiehe M, Gus M, Moraes RS, Fuchs FD. Incidence of hypertension in Porto Alegre, Brazil: a population-based study. *J Hum Hypertens*. 2008 Jan;22(1):48-50.
- [9] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20.
- [10] The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*. 2002; 288:2981-2997.

- [11] SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991 Jun 26;265(24):3255-64.
- [12] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1887-98.
- [13] Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336:1121
- [14] Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:b1665
- [15] Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2011 Jan;29(1):4-16.
- [16] Fuchs FD, Scala LC, Vilela-Martin JF, et al. Effectiveness of chlorthalidone/amiloride versus losartana in patients with stage I hypertension: results from the PREVER-treatment randomized trial. *J Hypertens*. 2016 Apr;34(4):798-806.
- [17] Sundström J, Arima H, Jackson R, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Feb 3;162(3):184-91.
- [18] Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16.
- [19] Fuchs FD. Blood pressure-lowering drugs: essential therapy for some patients with normal blood pressure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2004; 2:771-5.
- [20] Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1685-97. Epub 2006 Mar 14.
- [21] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial

Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(12):1462-536.

[22] Lee JH, Park JH. Role of echocardiography in clinical hypertension. *Clin Hypertens*. 2015 Jun 17;21:9.

[23] Elias MF, Sullivan LM, Elias PK, et al. Left ventricular mass, blood pressure, and lowered cognitive performance in the Framingham offspring. *Hypertension*. 2007; 49:439.

[24] Barrios V, Escobar C, Calderon A, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy detected by Cornell voltage-duration product in a hypertensive population. *Blood Press*. 2008; 17:110.

[25] Liebson PR, Grandits G, Prineas R, et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation*. 1993; 87:476.

[26] Foppa M, Duncan BB, Rohde LE. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovasc Ultrasound*. 2005 Jun 17;3:17.

[27] Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986 Feb 15;57(6):450-8.

[28] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.

[29] de Simone G, Devereux RB, et al. Gender differences in left ventricular growth. *Hypertension*. 1995 Dec;26(6 Pt 1):979-83.

[30] Rohde LE, Zhi G, Aranki SF, Beckel NE, Lee RT, Reimold SC. Gender-associated differences in left ventricular geometry in patients with aortic valve disease and effect of distinct overload subsets. *Am J Cardiol*. 1997 Aug 15;80(4):475-80.

[31] Krumholz HM, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol*. 1993 Aug 1;72(3):310-3.

[32] Petrov G, Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E et al. Regression of myocardial hypertrophy after aortic valve replacement: faster in women?

- [33] Scantlebury DC, Borlaug BA. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Curr Opin Cardiol*. 2011 Nov;26(6):562-8.
- [34] Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation*. 1983; 68:470.
- [35] Post WS, Larson MG, Levy D. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994; 90:179.
- [36] Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB, Mary DA. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:1711.
- [37] Levy, D, Garrison, RJ, Savage, DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study *N Engl J Med*. 1990; 322:1561.
- [38] Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991; 114:345.
- [39] Verdecchia P, Carini G, Circo A, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:1829.
- [40] Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32:1454.
- [41] Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation*. 2001; 104:2039.
- [42] Drazner MH, Rame JE, Marino EK, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:2207.
- [43] Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1989; 110:101.

- [44] Liao Y, Cooper RS, Mensah GA, McGee DL. Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men. *Circulation*. 1995 Aug 15;92(4):805-10.
- [45] Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25:871.
- [46] Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, et al. Change in systolic left ventricular performance after 3 years of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for Endpoint (LIFE) Study. *Circulation*. 2002; 106:227.
- [47] Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J, et al. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*. 2002; 105:1071.
- [48] Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*. 2009 Nov;54(5):1084-91.
- [49] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277-314.
- [50] Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med*. 2011 Jun 27;171(12):1082-7. doi: 10.1001/archinternmed.2011.244.
- [51] Kitzman DW, Little WC. Left ventricle diastolic dysfunction and prognosis. *Circulation*. 2012 Feb 14;125(6):743-5.
- [52] Tapp RJ, Sharp A, Stanton AV, et al. Differential effects of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic function: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 27;55(17).
- [53] Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Jun;12(6):421-30.
- [54] Patel DA, Lavie CJ, Milani RV, Shah S, Gilliland Y. Clinical implications of left atrial enlargement: a review. *Ochsner J*. 2009 Winter;9(4):191-6.
- [55] Chen Y, Sato H, Watanabe N, et al. Factors influencing left atrial volume in treated hypertension. *J Cardiol*. 2012 Aug;60(2):133-8.

- [56] Mattioli AV, Bonatti S, Monopoli D, Zennaro M, Mattioli G. Influence of regression of left ventricular hypertrophy on left atrial size and function in patients with moderate hypertension. *Blood Press*. 2005;14(5):273-8.
- [57] Eshoo S, Ross DL, Thomas L. Impact of mild hypertension on left atrial size and function. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009 Mar;2(2):93-9.
- [58] Leung DY, Boyd A, Ng AA, Chi C, Thomas L. Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications. *Am Heart J*. 2008 Dec;156(6):1056-64.
- [59] Gerds E, Wachtell K, Omvik P, et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension*. 2007 Feb;49(2):311-6.
- [60] Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994 Feb;89(2):724-30.
- [61] Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 7;47(5):1018-23.
- [62] Salvetti M, Paini A, Rosei CA, et al. Cardiac organ damage in hypertensive patients according to on-treatment blood pressure values. *J Hypertens*. 2016 Sep;34 Suppl 2:e46.
- [63] Gottdiener JS, Reda DJ, Williams DW, Materson BJ, Cushman W, Anderson RJ. Effect of single-drug therapy on reduction of left atrial size in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. *Circulation*. 1998 Jul 14;98(2):140-8.
- [64] Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation*. 1995 Feb 1;91(3):698-706.
- [65] Wachtell K, Dahlöf B, Rokkedal J, Papademetriou V, Nieminen MS, Smith G, et al. Change of left ventricular geometric pattern after 1 year of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Am Heart J*. 2002 Dec;144(6):1057-64.

- [66] Gerds E, Cramariuc D, de Simone G, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur J Echocardiogr*. 2008 Nov;9(6):809-15.
- [67] Barron AJ, Hughes AD, Sharp A, Baksi AJ, Surendran P, Jabbour RJ, et al. Long-term antihypertensive treatment fails to improve E/e' despite regression of left ventricular mass: an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *Hypertension*. 2014 Feb;63(2):252-8.

Anexos

ANEXO 1 - PROTOCOLO DE AQUISIÇÃO DE IMAGENS*

*Material do estudo PREVER, desenvolvido com base no protocolo do estudo ELSA-Brasil

1. Informações básicas do exame para os participantes

Estas informações básicas poderão ser utilizadas para informação e esclarecimentos de dúvidas dos participantes

Ecocardiografia

Do ultrassom

Ecocardiografia é um exame que emprega ultrassom para examinar o coração. O aparelho emite um feixe de ultrassom (como se fosse um som tão alto que não podemos ouvir) que ao refletir nas estruturas do corpo, produz um “eco” de forma a permitir que o aparelho transforme em imagens em movimento.

Dos riscos

Não há nenhum relato de que o tipo de ultrassom utilizado nos aparelhos de exame cause mal à saúde. Os potenciais desconfortos são ter que permanecer aproximadamente 30 minutos em uma posição parada na maca com o peito descoberto o uso de gel e o contato do transdutor com o tórax.

Para que serve

A ecocardiografia permite examinar o coração em movimento, permitindo identificar doenças próprias do coração e das válvulas, assim como as alterações do seu funcionamento decorrentes de outras doenças como angina, pressão alta e diabetes.

O que será medido

No dia-a-dia, os cardiologistas geralmente solicitam este exame quando suspeitam de alguma alteração do tamanho ou do funcionamento do coração ou para avaliar a gravidade delas. Neste estudo a ecocardiografia está sendo realizada principalmente para realizar medidas do coração durante o estudo e não serão utilizadas para modificar seu tratamento. Caso seja encontrada alguma alteração grave, o Sr(a) será comunicado e orientado pela equipe do estudo PREVER.

2. Estrutura física no centro de aquisição

Área física

Uma sala com as condições adequadas de tamanho, iluminação e climatização, para a aquisição. Este local deve estar disponível para a ecocardiografia durante o período dos exames.

Equipamentos e Material de consumo

- Ultrassom (utilizar o mesmo aparelho nos dois exames de cada paciente)
- Maca
- Gel ultrassônico
- Toalha de papel
- Eletrodo descartável (igual do ECG) ou clip reutilizável

3. Configuração básica do Preset dos equipamentos

- * Transdutor ecocardio adulto Setorial 2-4MHz
- * Uso da Segunda Harmônica
- * Ganho geral discretamente maior que o padrão usual
- * Demais parâmetros aproximados ao preset PREVER (Envisor)

4. Preparo dos participantes e do equipamento

Os participantes encaminhados para a sala do ultrassom, após a confirmação da identificação do estudo seguirão os seguintes procedimentos:

O ecocardiografista deve:

- a. Identificar o participante na ficha de aquisição: nome, número do paciente no PREVER, data de nascimento, sexo, telefone de contato, fase de tratamento no PREVER, data do exame, horário, examinador e aparelho utilizado.
- b. Descobrir o tórax do participante (avental de exame de acordo com a rotina de cada centro), deitar na mesa de exames em decúbito lateral esquerdo com o MSE embaixo da cabeça e o MSD estendido ao lado do corpo.
- c. Colocar os clips nos membros ou eletrodos descartáveis no ombro direito, flanco direito e flanco esquerdo, checando a qualidade do sinal.
- d. No Equipamento de ultrassom, seguir a rotina de identificação de acordo com o equipamento, observando as seguintes informações nos respectivos campos:

Identificação

a. Patient

b. New

- MRN/ID do paciente = N° PREVER
- Last/sobrenome = nome completo
- First/nome = Centro ± Exame (sem espaço) → Exemplos:
RSEX1 / SPEX1 / CEEX1
- Birth date = data de nascimento do paciente
- Gender = sexo
- Performed by = sigla do nome do examinador (por exemplo, CB)

e. Iniciar Rotina de Aquisição de Imagens (Item 5 e Anexos I a IV)

5. Rotina de Aquisição de Imagens

Instruções Gerais

a. A aquisição das imagens deve seguir a rotina abaixo, identificando adequadamente as janelas ecocardiográficas e estruturas relevantes descritas nos Anexos I a III e o preenchimento do *Formulário de Aquisição*

b. Cada seqüência de filmagem dinâmica (cineloop) será salva em loopings digitais de 3 batimentos.

*ATENÇÃO: Chegar se o equipamento grava os batimentos **anteriores** ou posteriores após pressionar o botão de aquisição, certificando-se da aquisição de 3 batimentos completos*

Nos participantes com ritmo muito irregular pode-se optar pela gravação de loopings de 3 segundos.

c. As imagens estáticas (M e espectral) deverão utilizar *o modo de visualização de tela inteira com ícone pequeno do bidimensional*. A velocidade de varredura ajustada para que SEMPRE sejam incluídos 3 ciclos cardíacos completos na tela.

d. Ocasionalmente durante o exame, imagens representativas de melhor qualidade são obtidas fora do momento previsto na rotina de aquisição. Nestes casos, estas imagens podem ser adicionalmente salvas ao exame, além daquelas padronizadas.

Quando em dúvida sobre a imagem, ou para ressaltar achados específicos, o operador pode identificar na tela e salvando uma imagem.

e. Verificar durante a aquisição, simulando a realização das medidas, se necessário, se as imagens obtidas em cada aquisição permitirão a mensuração das medidas no centro de leitura (ANEXO III).

f. **ANTES de avisar o término do exame ao paciente**, o operador revisa as imagens obtidas (total de imagens e qualidade) (ITENS 6 e 7 ABAIXO), repetindo as necessárias e deletando as que julgar inadequadas:

g. Neste momento, o operador revisa os achados e preenche o **Formulário de Aquisição de Imagens Ecocardiografia**

h. Após terminar o exame, retirar os eletrodos descartáveis limpar o transdutor, clips e paciente com toalha de papel macio.

i. Caso detecte algum sinal de alerta, deverá avisar o Coordenador do centro local do Estudo PREVER e comunicar ao paciente que o mesmo deve entrar em contato com os pesquisadores.

6) Controle de qualidade da aquisição

O controle de qualidade inicial será realizado pela pré-leitura do exame pelo ecocardiografista e o preenchimento do Formulário de Aquisição de Exame, com a finalidade de se obter imagens interpretáveis para as medidas de cada aquisição.

Um guia para verificar quais as variáveis ecocardiográficas que serão medidas em cada aquisição estão marcadas em negrito no Anexo II (Janelas de Aquisição e Medidas Ecocardiográficas).

A qualidade global das imagens para cada janela será classificada em quatro categorias de acordo com a tabela abaixo (reproduzido no anexo III) e preenchido junto com o Formulário de Aquisição de Exame (Anexo IV):

	Avaliação da qualidade das imagens
Quali 1	Imagem adequada, permite a avaliação sem discordância
Quali 2	Imagem avaliável e que permite o diagnóstico subjetivo adequado, porém, com qualidade subótima (pode suscitar discordância entre leitores por janela inadequada, condição clínica, angulação, bordas, cor, duração do looping,...)
Quali 3	Imagem parcialmente avaliável. Pode suscitar dúvidas tanto no diagnóstico subjetivo como na acurácia das medidas objetivas

Quali 4	Não foi possível obter uma imagem com qualidade necessária para leitura.
------------	--

Procedimentos adicionais de qualidade e reprodutibilidade poderão ser implementados e gerenciados pelo centro de leitura:

- Mensuração das medidas básicas durante a aquisição de imagens em um subgrupo de exames em cada centro.
- Repetição de um subgrupo de exames em cada centro.
- Monitorização da qualidade de aquisição de imagens pelos centros
- Releitura cega dos exames para avaliação da reprodutibilidade da leitura

7. Pré-leitura e Formulário de Aquisição de Exame

A pré-leitura será realizada pelo ecocardiografista avaliando as imagens obtidas ao final do exame e será utilizada para o preenchimento do Formulário de Aquisição preenchendo e verificando as seguintes informações:

1. Identificação do participante e do exame
2. avaliação da qualidade da imagens
3. *descrição de limitações ou achados técnicos, ecocardiográficos ou clínicos potencialmente relevantes para a leitura do exame*
4. detecção e descrição de Sinais de Alerta

8. Variáveis medidas no Centro de Leitura

A descrição e detalhamento deste item estão descrita em Manual Específico: PREVER ECO Manual de Leitura

A avaliação das variáveis qualitativas e as medidas objetivas serão realizadas no centro de leitura.

A padronização para cada uma delas seguirá as recomendações descritas nas diretrizes das sociedades americana e européia de ecocardiografia (referências básicas na bibliografia) e detalhadas no Manual de Leitura. As janelas de aquisição de cada uma delas estão especificadas de acordo com a tabela abaixo e o Anexo II.

Variáveis Ecocardiográficas de Interesse

Geometria do ventrículo esquerdo

Diâmetros (sístole e diástole)

Espessuras Parietais (sístole e diástole)

Função sistólica

Fração de Ejeção (Teicholz) e midwall fractional shortening

Velocidade sistólica do anel mitral

Débito Cardíaco (Doppler Via de Saída do VE)

Função diastólica

Pico das ondas E e A, Tempo de desaceleração da onda E

Doppler tecidual Em / Am / Sm (lateral, septal e tricúspide)

Tamanho do átrio (Modo M e volume 4C)

Disfunção segmentar

Avaliação qualitativa da contratilidade regional

Aterosclerose

Degeneração fibrocálcica aórtica e mitral (Qualit)

Lesões orovalvulares

Insuficiências e estenoses (Qualit)

Avaliação Quantitativa – Janelas utilizadas para as medidas

	Janela Primária	Alternativa
Diâmetro Raiz Ao	Bi PL	M
Diâmetro AE	Bi PL	M
Volume AE (SístoleVE)	4C	4C ± 2C
Diâmetro VSVE	Bi PL Zoom	4C
VE Diástole	Bi PL	M - 4C ± 2C Simpson
VE Sístole	Bi PL	M - 4C ± 2C Simpson
VD Diástole	Bi PL	M
Mitral - E / TD / A	Doppler Mitral 4C	
Doppler VSVE VTI	Bi 5C	Bi 3 C
Tecidual Lat E/A/S	Doppler 4C	
Tecidual Sep E/A/S	Doppler 4C	
Tecidual Tricusvide	Doppler 4C	

9. Rotina de Arquivamento das Imagens

- a. Exportar as imagens para CD (compactação JPEG 80/80)
- b. Verificar a integridade dos exames antes do envio
- c. Identificar o CD da seguinte forma:
Estudo PREVER – Centro: _____
Data de aquisição dos exames: __/__/____
Número de exames gravados no CD. _____

10. Rotinas Sugeridas de Controle Local

* Adequar às rotinas padronizadas de cada centro, incluindo:

- Exames realizados e ausências
- Identificação correta dos participantes no sistema
- Rotinas de envio de dados, periodicidade da gravação e armazenamento no equipamento de ultrassom,
- Espaço de memória disponível em disco rígido
- Formulários de Aquisição em Papel (conferir preenchimento, arquivamento e envio para o centro de leitura)
- Limpeza do equipamento e transdutores
- Manter gravação do CD com backup/presets de configuração do equipamento
- Verificação do estoque do material de consumo e mídias

Anexo I. ROTEIRO COMPLETO DE AQUISIÇÃO DE IMAGENS PARAESTERNAL LONGITUDINAL

Ventrículo Esquerdo

Bidimensional

- Imagem alinhada ao eixo longitudinal (VE – Sep/VAo/VM/PP – AE)
- Profundidade de campo ~ 1 cm do pericárdio parietal/ Átrio
- Delimitação do endocárdio Sep/PP na diástole e sístole (Se necessário testar realização das medidas do VE)

* **Salvar Looping VE**

* **Salvar Looping adicional se AE e Ao não alinhados na mesma imagem**

Bidimensional – VSVE

- Imagem alinhada ao eixo longitudinal (VE – Sep/VAo/VM/PP – AE)
- Profundidade de campo ~ 1 cm abaixo da via de saída do VE
- Delimitação da via de saída e porção inicial da aorta.
- **Salvar Looping**

* **Salvar Looping adicional se raiz da aorta não alinhada na imagem anterior**

Color Bidimensional

* **Salvar Looping Paraesternal Longitudinal com color**

Modo M

Utilizar os mesmos critérios de enquadramento do Bi, prestar atenção no alinhamento transversal do VE (pode utilizar a janela transversal).

* **Ao/AE - Salvar estática com 3 batimentos mensuráveis na tela**

* **VE (FE)- Salvar estática com 3 batimentos mensuráveis na tela**

PARAESTERNAL TRANSVERSAL

Bidimensional

* **Salvar Looping Apical (inserção dos papilares)**

* **Salvar Looping médio do VE (Abaixo V. Mitral)**

* **Salvar Looping Base do VE (Plano da Válvula Mitral)**

- otimizar imagens para avaliação segmentar e calcif anel mitral.

* **Salvar Looping Válvula Aórtica – VSVD/Pulmonar**

- otimizar Válvula aórtica e VSVD

* **Salvar Looping com Color Válvula Aórtica – VSVD/Pulmonar**

- otimizar presença de insuficiências

APICAL

Quatro Câmaras Bidimensional

- Alinhamento central do septo interventricular

- Profundidade do campo incluindo os átrios

- 4 câmaras com **átrios inteiros**

- Identificação do endocárdio

* **Salvar looping sem color**

* **Salvar looping com color**

* **Salvar looping com color Cinco Câmaras**

Dois Câmaras Bidimensional

- Alinhamento do eixo longitudinal
- Ausência de cavidades direitas na imagem, ápice “estático”
 - Identificação do endocárdio (inferior e anterior) e do átrio esquerdo
- Utilizado para cálculo da função sistólica e do átrio esquerdo

***Salvar Looping (3 batimentos) sem color**

***Salvar Looping com color**

Doppler Apical

Fluxo transmitral

*** Salvar pulsado**

- nível da borda da válvula mitral aberta

*** Salvar contínuo do maior sinal (identificar insuficiências)**

Fluxo VSVE

*** Salvar pulsado (identificar fluxo laminar)**

Fluxo Aórtico

*** Salvar contínuo do maior sinal (identificar insuficiência e estenose)**

Fluxo transtricúspide

*** Salvar contínuo do maior sinal (pode usar outras janelas se espectro melhor)**

Doppler Tecidual - Apical quatro câmaras

- alinhamento vertical com a parede avaliada (centralizar se possível)
 - amostra volume no miocárdio, logo acima do anel
 - identificar e otimizar ganho E / A e S

Anel mitral lateral

*** Salvar Doppler espectral**

Anel mitral septal

*** Salvar Doppler espectral**

Anel tricúspide

*** Salvar Doppler espectral**

SUBCOSTAL

Bidimensional

- Identificação da veia cava inferior

*** Salvar looping sem color**

SUPRAESTERNAL

Bidimensional e Doppler

- Identificação do arco aórtico e Ao desc proximal

*** Salvar looping**

Espectral Fluxo Ao descendente

*** Salvar pulsado**

IMAGENS COMPLEMENTARES

Obter e salvar as aquisições julgadas relevantes para demonstrar ou esclarecer achados ecocardiográficos identificados durante o exame

ANEXO II – Planilha Completa de Aquisição de Imagens e Medidas Ecocardiográficas

Janela Paraesternal Longitudinal

Estrutura	Modo	Alinhamento	Medidas de Interesse (Centro de Leitura)	Aquisição
Ventrículo Esquerdo	Bi	Identificar: septo, VAo, VMi, PP, AE; Profundidade: 1 cm do pericárdio parietal	Medidas do VE (Fração de Ejeção e massa VE – Medida Primária); Calcificação válvula aórtica e mitral;	Loop (3 bat.)
	Bi ± color	Delimitar septo e PP na sístole e na diástole;	Insuficiências e anormalidades do fluxo	Loop (3 bat.)
	Bi (Epicárdio)	Profundidade: via de saída do VE	Espessura do Pericárdio anterior - Diâmetros via de saída - Diâmetros Aorta: Raiz- e Seio Valsalva - Diâmetros Ao Sino Tubular (Sist e Diast)	Loop (3 bat.)
	Modo M	Extremidade da	VD, Fração de Ejeção	Estática (3 bat.)

		válvula mitral na diástole	e Massa VE (Medida secundária)	bat)
Aorta e Átrio Esquerdo	Modo M	Identificar: raiz da aorta, átrio esquerdo Profundidade: 1 cm do AE	Raiz da aorta (Sist e Diástole) Átrio esquerdo	Estática (3 bat)

Janela Paraesternal Transversal

Estrutura	Modo	Alinhamento	Medidas de Interesse	Aquisição
Ventrículo Esquerdo	Bi	Músculos Papilares do VE Diâmetro AP = Diâmetro Lateral Profundidade todo o VE	Contratilidade segmentar	Loop (3 bat.)
	Bi	Plano da válvula mitral	Contratilidade segmentar	Loop (3 bat.)
	Bi	Vasos da Base e Válvula aórtica Profundidade até parede post. AE	Degeneração fibrocálcica aórtica Tamanho do átrio esquerdo Tronco pulmonar e VSVD	Loop (3 bat.)

Janela Apical

Estrutura	Modo	Alinhamento	Medidas de Interesse (Centro de Leitura)	Aquisição
Quatro Câmaras	Bi	Alinhamento eixo longitudinal Septo Vertical, identificar ponta e átrios	Área do átrio esq. (Medida Primária) Contratilidade do VE Volumes do VE – (Medida Secundária)	Loop (3 bat.)

		Profundidade: Veias Pulmonares Delimitar endocárdio e Área do AE	Morfologia do VD Degeneração fibrocálcica mitral	
	Bi ± color		Insuficiências e anormalidades do fluxo	Loop (3 bat.)
Duas Câmaras	Bi	Alinhamento do eixo longitudinal Ausência de VD na imagem Identificação do endocárdio (inferior e anterior) e do átrio esquerdo	Volume do átrio esq. (Medida Secund.) Contratibilidade do VE Volumes do VE – (Medida Secundária)	Loop (3 bat.)
	Bi ± color		Insuficiências e anormalidades do fluxo	Loop (3 bat.)
Doppler Pulsado	Mitral	Amostra Volume nas cúspides abertas	Ondas E – A – Tempo de Desaceleração	Estática (3 bat)
	VSVE (5 C)	Amostra Vol. Via Saída-Fluxo Laminar	VTI - VSVE	Estática (3 bat)
Doppler Contínuo	Mitral	Melhor envelope jato de regurgitação	Insuficiência mitral	Estática (3 bat)
	Aórtica	Melhor envelope jato de regurgitação Melhor envelope ejetivo valvular	Insuficiência e estenose aórtica (se existentes)	Estática (3 bat)
	Tricúspide	Melhor envelope jato de regurgitação	Insuficiência tricúspide	Estática (3 bat)
Doppler Tecidual	Anel Mitral Lateral	Alinhamento vertical da parede lateral Amostra vol. no miocárdio junto ao anel mitral	Ondas E', A' e S da parede lateral	Estática (3 bat)

	Anel Mitral Septal	Alinhamento vertical do septo Amostra vol. no miocárdio junto ao anel mitral	Ondas E', A' e S da parede septal/medial	Estática (3 bat)
	Anel Tricúspide lateral	Alinhamento vertical do septo Amostra vol. no miocárdio junto ao anel tricúspide	Ondas E', A' e S da parede livre do ventrículo direito	Estática (3 bat)

ANEXO 2 - PLANILHA RESUMIDA DE AQUISIÇÃO

	Looping	Estática
Paraesternal Longitudinal		
M AE/Ao		X
M VE		X
Bi PB	X	
Bi Com Color	X	
VSVE/VAo/Ao/VM Folheto ant	X	
Paraesternal Transversal		
Papilares (Ap)	X	
Valv Mitral (Med)	X	
VE (Basal)	X	
VAo / VSVD (Basal) com color	X	
Apical		
Bi Sem Color (4 Camaras - AE)	X	
Bi Sem Color (2 Camaras - AE)	X	
Bi Com Color (4 Camaras)	X	
Bi Com Color (2 Camaras)	X	
Bi Com Color (3ou5 Cam - VSVE)	X	
Bi Zoom VE PB Simpson 4 C	X	
Bi Zoom VE PB Simpson 2 C	X	
Doppler Apical		
Dop Puls. Mitral 4C		X
Dop Cont. Mitral 4C ou 2C		X
Dop Puls VSVE 5C		X
Dop Cont VAo 5C		X
Dop Cont. Tric 4C		X
Doppler Tecidual (botão 4)		
Mitral Lateral		X
Mitral Septal		X
Tricúspide Lateral		X
Subcostal		
Veia cava inferior	X	
Supraesternal		
Raiz aorta	X	
Doppler pulsado aorta descendente		X

ANEXO 3 - FICHA DE AQUISIÇÃO - ECOCARDIOGRAMA

NOME: _____
Nº DO PACIENTE NO PREVER (MR): _____
DATA DE NASCIMENTO: _____
SEXO: ()F ()M
TELEFONE: _____

ECOCARDIOGRAMA

Exame 1[initial] () Exame 2[Final] ()
COD EXAME (NOME = CENTROEX): _____
DATA DO EXAME: _____
HORÁRIO: _____
EXAMINADOR: _____
APARELHO: ()HD11 ()ENVISOR ()VIVID7

CONTROLE LOCAL:

Gravação em CD ____/____/____ Responsavel: _____
Arquivo/Backup ____/____/____ Responsavel: _____
Envio Centro Leit ____/____/____ Responsavel: _____

QUALIDADE DAS IMAGENS

	Quali				
Bi – Paraest. Longit	1	2	3	4	NA
Modo M – VE	1	2	3	4	NA
Bi - Apical	1	2	3	4	NA

1: adequada / 2: avaliável / 3: parcialmente avaliável / 4: não foi possível obter imagem com qualidade necessária para leitura

COMENTÁRIOS GERAIS (Avisos / Qualidade / Condições / Limitações)

ALTERAÇÕES ECOCARDIOGRÁFICAS (Seguir rotina do Checklist)

Presença de Sinais de Alerta Ecocardiográfico? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Dissecção aórtica / Aneurisma (> 5,0cm)
<input type="checkbox"/> Disfunção sistólica moderada/grave (FE <45%)
<input type="checkbox"/> Dilatação ventricular Esquerda (> 6,5cm)
<input type="checkbox"/> Acinesia segmentar (3 ou mais segmentos) / IAM prévio
<input type="checkbox"/> Trombos / Massas intracavitários
<input type="checkbox"/> Derrame Pericárdico volumoso
<input type="checkbox"/> Valvulopatia Mod./Grave: EAo <input type="checkbox"/> IAo <input type="checkbox"/> EMi <input type="checkbox"/> IMi <input type="checkbox"/> ITr <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Hipertensão Pulmonar Moderada/Grave (VD-AD > 40mmHg)
<input type="checkbox"/> Malformação congênita complexa OU com repercussão hemodinâmica
<input type="checkbox"/> Outros / Descrição: _____
Alteração já conhecida e/ou tratada pelo participante? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Refere algum sintoma significativo relacionado? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>

ANEXO 4 - PROTOCOLO DE LEITURA DE IMAGENS*

*Material do estudo PREVER, desenvolvido com base no protocolo do estudo ELSA-Brasil

1. Preparação para Leitura: rotina com workstation

Image Arena

Importar (Import)

Procurar (Browse)

Abrir o DICOMDIR

Importar (Import)

Lista de estudos

Filtro: EX

Abrir exame

Revisar sequência de exames

Single screen 1

Abas da direita para realizar as medidas

Após medidas: relatórios e medições → registro de resultados (findings record, clicar com botão direito) → exportar como → CSV (Excel) – cuidar que não pode exportar com o Excel aberto → nome do arquivo = número do paciente no PREVER

2. Padronização de Leitura

2.1. Revisão do Arquivo

Revisar todas as imagens, identificar se faltam imagens, presença de imagens adicionais relevantes e julgamento inicial sobre a qualidade do exame

2.2 Avaliação de qualidade do exame

Fazer o julgamento das imagens nas janelas abaixo, usando os critérios da tabela.

OBS: Reavaliar a qualidade caso a avaliação inicial seja modificada durante a medida quantitativa.

Fatores empregados na avaliação da Qualidade das imagens

Longitudinal : Enquadramento da imagem

Alinhamento do VE

Ganho geral e TGC (Quickscan)

Delimitação das paredes

Modo M (VE): Alinhamento com o eixo perpendicular do VE

Profundidade de campo adequada

Nível de corte na cordoalha

Ganho geral permite discernir adequadamente os bordos e cavidades

Identificação das paredes em todo o ciclo (3 batimentos)

4 Câmaras Profundidade de campo Alinhamento do septo com o eixo perpendicular do VE

Profundidade de campo adequada

Identificação da ponta do VE e do AE durante todo o ciclo

Ganho geral permite discernir adequadamente os bordos e cavidades

Critérios de Classificação

	Avaliação qualitativa das imagens
Quali 1	Imagem adequada, permite a avaliação sem discordância de todas as medidas
Quali 2	Imagem avaliável e que permite o diagnóstico subjetivo adequado, porém, com qualidade subótima
Quali 3	Imagem parcialmente avaliável, pode suscitar dúvidas no diagnóstico subjetivo e na acurácia das medidas objetivas
Quali 4	Não foi possível obter uma imagem com qualidade necessária para leitura.

Identificar a presença dos sinais de Alerta descritos

Presença de Sinais de Alerta Ecocardiográfico? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Dissecção aórtica / Aneurisma (> 5,0cm) <input type="checkbox"/> Disfunção sistólica moderada/grave (FE <45%) <input type="checkbox"/> Dilatação ventricular Esquerda (> 6,5cm) <input type="checkbox"/> Acinesia segmentar (3 ou mais segmentos) / IAM prévio <input type="checkbox"/> Trombos / Massas intracavitários <input type="checkbox"/> Derrame Pericárdico volumoso <input type="checkbox"/> Valvulopatia Mod./Grave: EAo <input type="checkbox"/> IAo <input type="checkbox"/> EMi <input type="checkbox"/> IMi <input type="checkbox"/> ITr <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hipertensão Pulmonar Moderada/Grave (VD-AD > 40mmHg) <input type="checkbox"/> Malformação congênita complexa OU com repercussão hemodinâmica <input type="checkbox"/> Outros / Descrição: _____
Alteração já conhecida e/ou tratada pelo participante? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Refere algum sintoma significativo relacionado? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>

2.3. Mensuração

Condições para realização das medidas:

- Realizar medidas em 3 batimentos consecutivos.
- Não realizar medidas se somente 1 batimento disponível.
- Em 2 batimentos, medir somente se imagem for consistente durante a gravação.
- Se alinhamento ou identificação das bordas não for adequada, não realizar a referida medida.

PARAESTERNAL LONGITUDINAL

1. Bidimensional

a) Aorta e AE

- Medir em AV/LA (2D): *Ao diast e AE syst*
- Ir para início do Loop

Aorta: Na Onda R. Medir **Ao** (seio de Valsalva proximal) Lead to lead edge (da interface interna da Aorta)

Átrio Esquerdo: Sístole (frame antes da válvula abrir- perpendicular ao eixo do VE – fora do AAE, não medir se coberto pela aorta - checar no transversal)

b) VSVE

- Medir em *Aortic Valve LVOT Diam*
 - Ir para início do Loop
- VSVE:** Médio sistólico (Abertura máxima VAo)

c) Ventrículos

- Medir VD, S, VED, PP e VES em *LV Teichholz (2D)*
- Qualidade:
 - * Não medir se VE obliquo ou não identificar interfaces
 - * Cuidar para não incluir papilares, trabéculas e derrame posterior

- Diástole (Onda R)

Ventrículo Direito:

Diâmetro transversal na linha de medida do VE (inner to lead – incluindo trabéculas do VD)

Septo / VED / PP

Medir lead to lead – não incluir pseudotendões

- Sístole (menor diâmetro do VE)

Manter posicionamento transversal na mesma topografia da medida da diástole.

Septo / VES / PP (para posteriormente fazer o MWFS – Giovanni De Simone)

2. Modo M

a) Aorta e AE

- Medir em AV/LA: *Ao e AE syst*
 - Ao (onda R) borda interna da parede da aorta
 - AE (maior diâmetro)

b) Ventrículos

- Medir VD, S, VED, PP e VES em *LV Teichholz (M)*

QUATRO CÂMARAS

Usado prioritariamente para o volume do AE – critério que deve ser utilizado para a avaliação de qualidade.

Qualidade: átrio completo, não obliquo, parede lateral visível, “teto horizontal” e sem VSVE

1. Doppler aórtico contínuo

Só medir gradiente se $V_{Max} > 2$, avaliar se não há IAO importante

2. Doppler pulsado VSVE

Em *Aortic Valve – LVOT VTI*

Batimentos consecutivos

Medir RR (FC)

Medir espectro – VTI (sem incluir contração atrial – onda pequena antes do fluxo principal)

Para calcular o DC

3. Doppler tricúspide contínuo

Só medir se IT importante

4. Volume do átrio esquerdo

Diastólico (diástole atrial): em *Simpson A4C – EDV4*: medir no último frame antes da abertura da mitral

Sistólico (sístole atrial): em *Simpson A4C – ESV4*: medir no menor volume do AE

Inicia no septo (Crux do plano valvar sem incluir VP ou AAE), até plano valvar lateral

Alinhar o maior eixo longitudinal

Não incluir veias pulmonares nem AAE

5. VD

Medida do VD basal na janela apical

Medir em *RVDd base (RVD1)*

6. Doppler pulsado mitral

Em *MV E pt / MV A pt / PHT (tempo desaceleração)*

Medir RR (FC) → embaixo tem HR (editar)

Onda E: Ajustar o ganho SN (face externa do espectro modal)

TD (medir até a linha de base – ou *slope* se fusão com A)

Onda A = onda E

7. Doppler tecidual

Checar alinhamento longitudinal

Ajustar o ganho para isolar as ondas reais

Onda S (não medir TCIV – medir pico da onda S)

Onda E (meio da diástole após o fim da S)

Onda A (imediatamente após a onda P)

Medir septal: em *DTI Ea / DTI Aa / DTI Sa*

Medir lateral: em *DTI Ea / DTI Aa / DTI Sa*

Medir tricúspide: em Pulmonary Vein → $PVs1\ Vel = Ea / PVs2\ Vel = Aa / PVd\ Vel = Sa$

7. Revisar TODO o EXAME para a avaliação da qualidade.

2.4 Preenchimento de formulário qualitativo e pontos de corte

Estrutura	Avaliação	Sem Avaliação
Ventr		

Esquerdo					
Tamanho	Normal <5,8cm	Limítrofe/Leve 5,8-6,5cm		Dilatado > 6,5 cm	NA / JI / NM
Espessura	Normal <=1,0	Limít/Leve 1,1 – 1,3	Septal Assim. Rel S/PP>1,3	Marcada (> 1,4cm)	NA / JI / NM
Função Global	Preservada >=54%	Leve 53-45%	Moderada 44-31%	Grave <=30%	NA / JI / NM
Diastole* (Algoritmo 1)	Normal	Déficit	PseudoN	Restritivo	NA / JI / NM
Função Segmentar **	Normal	1 ou 2 segmentos		3 ou ± Segmentos	NA / JI / NM
Ventr. Direito	Normal <=2,9cm			Dilat (> 3,0 cm) >2/3 4C	NA / JI / NM
Átrio Esquerdo	Normal <=4,0 A<20cm	Limítrofe/ Leve 4,1-4,5cm A4c=20-25cm		Dilat >4,5cm A>25cm	NA / JI / NM
Átrio Direito	Normal A<20cm	Limítrofe/Leve A4c=20-25cm		Dilatado A>25cm	NA / JI / NM
Aorta (Diâm)	Normal <=3,7	Limitrofe 3,8-4,0		Dilatada >4,0 *Alerta>4,5	NA / JI / NM
Válvula Aórtica					
Insuficiência Algoritmo 2	Norm/Mín	Leve	Mod	Grave	NA / JI / NM
Estenose	Nenhuma	Leve 2,6-2,9m/s	Mod 3,0-4,0 m/s	Grave >4,0ms/s	NA / JI / NM
Válvula Mitral					
Insuficiência* Algoritmo 2	Norm/Mín	Leve	Mod	Grave	NA / JI / NM
Estenose	Nenhuma	Leve GradM<5,0	Mod GradM 5- 10	Grave GradM >10	NA / JI / NM
Insuf. Tricúspide Algoritmo 2	Norm/Mín	Leve	Mod	Grave	NA / JI / NM
Outros					
Septo interatrial	Normal	Mobil. Aum Mov < 1,0cm	Aneurisma Mov > 1,0cm	FOP/CIA Fluxo color	NA / JI / NM
Hipertensão	Normal	Leve	Mod	Grave	NA / JI /

Pulmonar Algoritmo 2		VD-AD 25- 40	VD-AD 40-50	VD- AD >50	NM
*Descrever segmentos em Achados Adicionais					

NA: Não avaliado; JI: Janela Inadequada; NM Não Mensurável

Algoritmo

Insuficiência aórtica:

Espessura do jato (em relação à via de saída do VE)

Leve → menor que 25% ou vena contracta <03mm

Moderada → entre 25-65%

Grave → maior que 65% ou vena contracta > 06mm

OBS: se dilatação de cavidades – não atribuíveis a outras causas, a valvulopatia é, no mínimo, moderada.

Insuficiência mitral:

Característica do jato (em relação à área do átrio esquerdo)

Leve → menor que 20% ou vena contracta <03mm

Moderada → entre 20-40%

Grave → maior que 40% ou vena contracta > 07mm

OBS: se dilatação de cavidades, a valvulopatia é, no mínimo, moderada.

Insuficiência tricúspide:

Característica do jato (em relação à área do átrio esquerdo)

Leve → menor que 20%

Moderada → entre 20-40%

Grave → maior que 40%

OBS: se dilatação de cavidades, a valvulopatia é, no mínimo, moderada.

Hipertensão Pulmonar:

Gradiente VD-AD

Leve entre 25 e 40

Mod 40mmhg e 50mmHg.

Grave >50mmHg

OBS: se dilatação de cavidades direitas ou septo retificado é, no mínimo, moderada.