

Adenalva Lima de Souza Beck

Efeitos da adição de sinvastatina ao enalapril em indivíduos hipertensos com níveis de colesterol limítrofe e disfunção diastólica: um estudo aleatorizado, controlado, duplo-cego, com ecocardiograma e Doppler tecidual de repouso e estresse

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

Programa de: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Andrei Carvalho Sposito

São Paulo

2010

Adenalva Lima de Souza Beck

Efeitos da adição de sinvastatina ao enalapril em indivíduos hipertensos com níveis de colesterol limítrofe e disfunção diastólica: um estudo aleatorizado, controlado, duplo-cego, com ecocardiograma e Doppler tecidual de repouso e estresse

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

Programa de: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Andrei Carvalho Sposito

São Paulo

2010

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

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

©reprodução autorizada pelo autor

Beck, Adenalva Lima de Souza

Efeitos da adição de sinvastatina ao enalapril em indivíduos hipertensos com níveis de colesterol limítrofe e disfunção diastólica : um estudo aleatorizado, controlado, duplo-cego, com ecocardiograma e Doppler tecidual de repouso e estresse / Adenalva Lima de Souza Beck. -- São Paulo, 2010.

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

Orientador: Andrei Carvalho Sposito.

Descritores: 1.Diástole 2.Ecocardiografia 3.Hipertensão 4.Inibidores de hidroximetilglutaril-COA redutase 5.Ecocardiografia sob estresse 6.Dobutamina 7.Inibidores de enzima conversora da angiotensina

USP/FM/DBD-140/10

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, Antonio e Joselita, exemplos  
de persistência, dignidade e amor.

Ao meu amado marido, Leonardo, pelo  
companheirismo e apoio incansável durante  
a realização deste trabalho e sempre.

Aos meus filhos, Enzo e Giovane, por  
iluminarem a minha vida.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

À Dra. Maria Estefânia Bosco Otto, médica  
coordenadora da Unidade de  
Ecocardiografia do Instituto de Cardiologia  
do Distrito Federal/Fundação Universitária  
de Cardiologia, pela amizade,  
disponibilidade e ajuda inestimável além das  
sensatas e valiosas sugestões em todos os  
momentos deste trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos **PACIENTES**, pela generosidade, confiança e disponibilidade em participar do estudo.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. ANDREI CARVALHO SPOSITO**, professor livre-docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e professor adjunto da Universidade de Brasília (UnB), por toda ajuda, apoio além das enriquecedoras sugestões durante o desenvolvimento desta tese.

Ao **Dr. FERNANDO MELO NETTO**, médico assistente da Unidade de Ecocardiografia do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (IC-DF/FUC), pelo companheirismo, disponibilidade e cooperação técnica ao longo deste estudo.

À **Dra. LUCIANA BARTOLOMEI ORRU D'ÁVILA**, médica assistente da Unidade de Ecocardiografia do IC-DF/FUC, pela amizade, disponibilidade e incentivo ao longo deste estudo.

À **Enfª. MARINEZ KELLERMANN ARMENDARIS**, enfermeira supervisora das Unidades de Ecocardiografia e Cardiologia Clínica do IC-DF/FUC, pela disponibilidade, participação e empenho na adequada aleatorização, coleta e verificação de dados laboratoriais dos pacientes.

À técnica de enfermagem, **MARIA DAS GRAÇAS MARTINS**, da Unidade de Ecocardiografia do IC-DF/FUC, pelo entusiasmo, disposição e empenho na realização dos exames.

Aos **CENTROS DE SAÚDE DO DF**, coordenados por enfermeiros ou médicos, que atualizaram e disponibilizaram o cadastro dos pacientes hipertensos submetidos ao questionário telefônico. O empenho desses profissionais foi imprescindível para que este projeto obtivesse a casuística necessária.

A toda a **EQUIPE DE ENFERMAGEM** da Unidade de Ecocardiografia do IC-DF/FUC, pela cooperação e paciência na realização dos exames.

À secretária, **GIRLENE ALVES PEREIRA DOS SANTOS NASCIMENTO**, da Unidade de Ecocardiografia do IC-DF/FUC, pela assistência na marcação de exames e na consulta de resultados durante o estudo.

Ao **Dr. GUILHERME URPIA MONTE**, médico supervisor da Divisão de Cardiologia Clínica do IC-DF/FUC, pelo auxílio na descrição, realização e interpretação dos exames de tomografia de coronária.

Ao **Dr. ADRIANO CAIXETA**, então diretor clínico do Instituto do Coração do Distrito Federal/Fundação Zerbini (InCor-DF/FZ), por proporcionar as condições necessárias ao desenvolvimento deste trabalho.

Ao **Dr. RICARDO BARROS CORSO**, diretor do Hospital da Universidade Católica de Brasília, pela ajuda no encaminhamento de pacientes para o estudo.

À **Dra. VIVIANE HOLMES ROCHA**, médica assistente da Unidade de Cardiologia Clínica do IC-DF/FUC, pela colaboração na realização e interpretação dos exames de teste ergométrico.

À **Dra. LINDA MARIA CORREIA SANTOS**, médica assistente da Unidade de Cardiologia Clínica do IC-DF/FUC, pela colaboração na realização e interpretação dos exames de monitorização ambulatorial da pressão arterial.

Ao **Dr. MÁRCIO MENDES PEREIRA**, ex-médico estagiário da Unidade de Ecocardiografia do IC-DF/FUC, pela participação na seleção de pacientes na fase inicial deste estudo.

Ao **Dr. MARCELO LUIZ CAMPOS VIEIRA**, médico assistente do Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HC/FMUSP), pelas importantes sugestões técnicas na fase final deste estudo.

Ao técnico de imagem, **PHILLIPE GARCIA RIBEIRO**, pelo auxílio na apresentação gráfica e formatação dos dados da tese.

A **WALLACE DE OLIVEIRA XIMENES**, pela revisão, correção ortográfica e gramatical.

Ao **Prof. EDUARDO FREITAS**, professor adjunto do Departamento de Estatística da UnB, pela inestimável ajuda na análise estatística.

A todos os **MÉDICOS ASSISTENTES e PROFESSORES** do InCor – HC/FMUSP, nobres profissionais, pelo privilégio de poder conviver e desfrutar de todos os ensinamentos que me conferiram uma formação de excelência em cardiologia e em ecocardiografia.

Ao **Dr. LÁSZLO JÓZSEF MOLNÁR**, médico assistente da Divisão de Diagnóstico por Imagem do InCor – HC/FMUSP, competente profissional, a quem devo grande parte da minha formação em ultrassonografia vascular, especialmente em ultrassonografia de carótidas.

À **Dra. SÍLVIA HELENA GELÁS LAGE PASQUALUCCI**, professora associada do InCor – HC/FMUSP, pela confiança depositada e apoio imprescindíveis à minha formação em ecocardiografia.

À **NEUSA RODRIGUES DINI, EVA MALHEIROS e JULIANA LATTARI SOBRINHO**, da Coordenação de Pós-Graduação Estrito Senso do InCor – HC/FMUSP, pela competência, gentileza e disponibilidade integral, o que permitiu que a distância entre Brasília e São Paulo não fosse um empecilho ao desenvolvimento desta tese.

Ao meu irmão, **ADAURI LIMA DE SOUZA**, e demais **FAMILIARES e AMIGOS**, pelo carinho e encorajamento constantes, indispensáveis para a realização deste trabalho.

E, principalmente, a **DEUS**, por ter permitido que as inúmeras dificuldades enfrentadas, por vezes aparentemente intransponíveis, fossem superadas para que esse projeto fosse concretizado.

Esta tese está de acordo com:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fezanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

## SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO .....	2
2. OBJETIVOS .....	7
2.1. Primário .....	7
2.2. Secundário .....	7
2.3. Terciário .....	7
3. METODOLOGIA .....	9
3.1. População de pacientes .....	9
3.1.1. Critérios de inclusão .....	9
3.1.2. Critérios de exclusão .....	9
3.1.3. Seleção e inclusão .....	10
3.2. Protocolo experimental .....	13
3.2.1. Delineamento do estudo, grupos de estudo, tratamento e acompanhamento .....	15
3.3. Ecocardiograma de repouso .....	16
3.4. Ecocardiograma de estresse com dobutamina .....	18
3.5. Estratificação do risco cardiovascular .....	20
3.5.1. Escore de risco .....	21
3.5.2. Espessura médio-intimal da carótida (EMI) .....	21
3.5.2.1. Protocolo de análise da imagem para EMI/Placas .....	22
3.5.3. Escore de cálcio coronário pela tomografia computadorizada .....	23

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
4.1. Cálculo do tamanho da amostra .....	25
4.2. Comparação das características demográficas e ecocardiográficas entre os grupos no basal.....	25
4.3. Para testar os efeitos do tratamento sobre variáveis de pressão, colesterol e dose de medicamentos medidas em vários momentos .....	26
4.4. Para testar os efeitos da estatina e do tratamento anti-hipertensivo sobre as variáveis ecocardiográficas no repouso e no estresse.....	26
4.5. Correlações entre índices de função diastólica, variações de pressão e variações de colesterol .....	27
4.6. Variabilidade intra e interobservador.....	27
5. RESULTADOS .....	29
5.1. Características gerais e laboratoriais da população estudada.....	29
5.2. Características ecocardiográficas nos grupos de estudo, no basal e no fim do estudo .....	33
5.2.1. Comparação das características do ecocardiograma de repouso nos grupos de estudo, no fim do tratamento, em relação ao basal .....	33
5.2.2. Dados gerais do eco de estresse.....	36
5.2.3. Factibilidade de aquisição das variáveis de Doppler ao longo do estresse .....	37
5.2.4. Resposta das pressões sistólica e diastólica (mmHg) e da frequência cardíaca (bpm) à infusão de dobutamina, antes e após o tratamento, nos dois grupos .....	37
5.2.5. Comparação das variáveis Doppler diastólicas e sistólicas no repouso e no estresse, no fim do tratamento, em relação ao basal .....	38
5.3. Comparação das pressões sistólica e diastólica e frequência cardíaca nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal .....	41
5.4. Comparação da dose das medicações anti-hipertensivas e da aderência no fim do tratamento, nos dois grupos, em relação ao basal .....	44
5.5. Comparação dos níveis de lipídios nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.....	45
5.6. Correlações entre variações em índices de função diastólica, variações na pressão arterial e variações no colesterol .....	49
5.7. Comparação de fatores de risco cardiovascular nos dois grupos, ao final do tratamento, em relação ao basal .....	51
5.8. Evolução clínica e segurança do tratamento .....	51
6. DISCUSSÃO .....	55

6.1. Características demográficas basais dos pacientes.....	55
6.2. Efeito da estatina e do tratamento anti-hipertensivo na função diastólica.....	57
6.3. Efeito da estatina e do tratamento anti-hipertensivo no controle da pressão arterial.....	60
6.4. Efeito da estatina e do tratamento anti-hipertensivo na reserva contrátil.....	62
6.5. Limitações.....	65
6.6. Perspectivas clínicas.....	66
7. CONCLUSÕES.....	69
8. ANEXOS.....	71
ANEXO A – Protocolo ECO/HAS: Questionário telefônico.....	71
ANEXO B – Protocolo ECO/HAS: Ficha de triagem.....	72
ANEXO C – Protocolo ECO/HAS: Ficha de acompanhamento.....	75
ANEXO D – Comparação das variáveis Doppler 2 anéis no repouso e no estresse, no fim do tratamento, em relação ao basal.....	77
ANEXO E – Função diastólica: revisão de aspectos da fisiologia e do diagnóstico.....	79
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	94

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A = velocidade de enchimento tardio da diástole na fase da contração atrial

a' = velocidade de deslocamento miocárdico na fase de enchimento tardio da diástole ao Doppler tecidual

ACC = artéria carótida comum

ACCD = artéria carótida comum direita

ACCE = artéria carótida comum esquerda

AE = átrio esquerdo

A4C = apical quatro câmaras

A2C = apical duas câmaras

AVC = acidente vascular cerebral

CATE = cateterismo cardíaco

CK = creatino-fosfoquinase

DAC = doença arterial coronariana

DD = disfunção diastólica

DDFVE = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo

DICOM = Digital Imaging and Communication in Medicine

DSFVE = diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo

DT = Doppler tecidual

ECG = eletrocardiograma

E = velocidade de enchimento rápido precoce da diástole

E/A = razão entre a velocidade de enchimento precoce e a velocidade de enchimento tardio na diástole

e' = velocidade de deslocamento miocárdico na fase de enchimento precoce da diástole ao Doppler tecidual

e'/a' = razão entre as velocidades de deslocamento miocárdico precoce e tardia ao Doppler tecidual

ECO = ecocardiograma

EMI = espessura médio-intimal da carótida  
ERF = escore de risco de Framingham  
ERVE = espessura relativa do ventrículo esquerdo  
FMUSP = Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
FC = frequência cardíaca  
FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo  
HAS = hipertensão arterial sistêmica  
HCTZ = hidroclorotiazida  
HDL-C = HDL-colesterol, colesterol de densidade alta ou “high density lipoprotein”  
IC = insuficiência cardíaca  
I-ECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina  
IC-DF/FUC = Instituto de Cardiologia do Distrito Federal/Fundação Universitária de Cardiologia  
InCor-DF/FZ = Instituto do Coração do Distrito Federal/Fundação Zerbini  
InCor-HC/FMUSP = Instituto do Coração – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
IMC = índice de massa corpórea  
IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo  
Inibidor HMG-COA redutase = inibidor da 3-hidroxy-3-methylglutaryl-coenzima A redutase  
IVAE = volume do átrio esquerdo máximo indexado para a superfície corpórea  
LDL-C = LDL-colesterol, colesterol de densidade baixa ou “low density lipoprotein”  
MAPA = monitorização ambulatorial da pressão arterial  
Mets = equivalentes metabólicos  
PA = pressão arterial  
PAS = pressão arterial sistólica  
PAD = pressão arterial diastólica  
PCRus = proteína C reativa ultrasensível  
RCVE = reserva contrátil do ventrículo esquerdo  
RDVE = reserva diastólica do ventrículo esquerdo  
SC = superfície corpórea  
SIV = septo interventricular  
PPVE = parede posterior do ventrículo esquerdo

SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona

s = velocidade de deslocamento miocárdico durante a sístole medida ao Doppler tecidual

TCIV = tempo de contração isovolumétrico

TDE = tempo de desaceleração da onda E

TGO = transaminase glutamina oxaloacética

TGP = transaminase glutamina piruvato

TSH = hormônio tireoestimulante

UnB = Universidade de Brasília

QLAB = “quantification laboratory” ou laboratório de quantificação

VAE = volume do átrio esquerdo máximo

VE = ventrículo esquerdo

## LISTA DE SÍMBOLOS

bpm = batimentos por minuto

cm = centímetro

dl = decilitro

g = grama

kg = kilo

l = litro

mcg ou ug = micrograma

mg = miligrama

MHz = megahertz

min = minuto

m<sup>2</sup> = metro quadrado

mm = milímetro

mm<sup>2</sup> = milímetro quadrado

mmHg = milímetro de mercúrio

ms = milissegundo

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas basais dos pacientes nos grupos de estudo.....	31
Tabela 2 – Características laboratoriais dos pacientes nos grupos de estudo.....	32
Tabela 3 – Comparação das características do ecocardiograma de repouso nos grupos de estudo, no fim do tratamento, em relação ao basal .....	34
Tabela 4 – Resposta das pressões sistólica e diastólica e da frequência cardíaca à infusão de dobutamina antes e após o tratamento nos dois grupos.....	37
Tabela 5 – Comparação das variáveis Doppler no repouso e no estresse, no fim do tratamento, em relação ao basal.....	38
Tabela 6 – Comparação das pressões sistólica e diastólica e frequência cardíaca nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal .....	42
Tabela 7 – Comparação da dose das medicações anti-hipertensivas e da aderência no fim do tratamento, nos dois grupos, em relação ao basal.....	45
Tabela 8 – Comparação dos níveis de lipídios nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.....	46
Tabela 9 – Correlações entre variações de índices diastólicos, pressão arterial e colesterol.....	49
Tabela 10 – Comparação do IMC e da circunferência abdominal dois grupos, ao final do tratamento, em relação ao basal.....	51
Tabela 11 – Comparação do PCR e da microalbuminúria nos dois grupos, ao final do tratamento, em relação ao basal.....	51
Tabela 12 – Alterações clínicas e laboratoriais, nos grupos de estudo, ao longo do tratamento.....	52
Tabela 13 – Comparação dos níveis de TGO, TGP e CK nos dois grupos, ao longo do tratamento... ..	53

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de seleção e inclusão .....	12
Figura 2 – Fluxograma do protocolo de aleatorização.....	13
Figura 3 – Fluxograma do protocolo experimental.....	14
Figura 4 – Desenho esquemático do protocolo de ecocardiograma de estresse com dobutamina	19
Figura 5 – Hemodinâmica do enchimento diastólico do ventrículo esquerdo ao CATE .....	80
Figura 6 – Hemodinâmica do enchimento diastólico do VE ao Doppler mitral.....	81
Figura 7 – Fatores que influenciam o influxo mitral .....	82
Figura 8 – Disfunção diastólica do VE grau 1 ao Doppler mitral .....	83
Figura 9 – Disfunção diastólica do VE grau 2 ao Doppler mitral .....	84
Figura 10 – Disfunção diastólica do VE grau 3/4 ao Doppler mitral .....	85
Figura 11 – Relação E/A e progressão da disfunção diastólica.....	86
Figura 12 – Manobra de valsalva em um indivíduo com função diastólica do VE normal.....	87
Figura 13 – Manobra de valsalva em um indivíduo com disfunção diastólica do VE do tipo pseudonormal.....	87
Figura 14 – Padrões de disfunção diastólica ao Doppler mitral e tecidual.....	88
Figura 15 – Relação entre índice do volume do átrio esquerdo (IVAE) e progressão da disfunção diastólica .....	89
Figura 16 – Detecção de disfunção diastólica pelo volume do AE versus Relação E/e' .....	90
Figura 17 – Diagnóstico da progressão da DD pela análise integrada de parâmetros de Doppler mitral, tecidual e volume do átrio esquerdo.....	91

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Comparação do volume AE/SC nos grupos de estudo, no fim do tratamento, em relação ao basal.....	34
Gráfico 2 – Comparação do septo interventricular nos grupos de estudo, no fim do tratamento, em relação ao basal.....	35
Gráfico 3 – Comparação da parede posterior do VE nos grupos de estudo, no fim do tratamento, em relação ao basal.....	35
Gráfico 4 – Comparação da espessura relativa do VE nos grupos de estudo, no fim do tratamento, em relação ao basal.....	36
Gráfico 5 – Comparação da razão E/A nos grupos de estudo, no fim do tratamento, em relação ao basal.....	39
Gráfico 6 – Comparação da velocidade de e' do repouso nos grupos de estudo, no fim do tratamento, em relação ao basal.....	40
Gráfico 7 – Comparação da reserva contrátil do VE nos grupos de estudo, no fim do tratamento, em relação ao basal.....	40
Gráfico 8 – Comparação da pressão arterial sistólica nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.....	42
Gráfico 9 – Comparação das variações da pressão arterial sistólica nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.....	43
Gráfico 10 – Comparação da pressão arterial diastólica nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.....	43
Gráfico 11 – Comparação da frequência cardíaca nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.....	44
Gráfico 12 – Comparação das doses de enalapril nos dois grupos ao longo do tratamento.....	45
Gráfico 13 – Comparação dos níveis de colesterol nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.....	47

Gráfico 14 – Comparação dos níveis de LDL-C nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.....	47
Gráfico 15 – Comparação dos níveis de HDL-C nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.....	48
Gráfico 16 – Comparação dos níveis de triglicéridas nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.....	48
Gráfico 17 – Correlação entre variação da pressão arterial sistólica e variação do colesterol no grupo estatina.....	50
Gráfico 18 – Correlação entre variação da pressão arterial sistólica e variação do LDL-C no grupo estatina.....	50

## RESUMO

**BECK, A. L. S.** *Efeitos da adição de sinvastatina ao enalapril em indivíduos hipertensos com níveis de colesterol limítrofe e disfunção diastólica: um estudo aleatorizado, controlado, duplo-cego, com ecocardiograma e Doppler tecidual de repouso e estresse* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

**Introdução:** Disfunção diastólica (DD) e diminuição da reserva contrátil do ventrículo esquerdo aumentam o risco cardiovascular de pacientes com hipertensão arterial sistêmica. As estatinas, pelos seus benefícios sobre a fibrose miocárdica, podem melhorar a função diastólica ou reserva contrátil de forma mais eficaz que inibidores da enzima de conversão da angiotensina (I-ECA) nesses pacientes. **Objetivos:** Investigar o efeito aditivo da estatina ao I-ECA na função diastólica e reserva contrátil de hipertensos com níveis de colesterol limítrofe. **Métodos:** Pacientes hipertensos com DD e LDL-colesterol < 160mg/dl submeteram-se a uma fase experimental para atingir pressão arterial sistólica (PAS) < 135mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) < 85mmHg com enalapril ou enalapril e hidroclorotiazida. Quatro semanas após atingir o objetivo terapêutico, 55 pacientes foram aleatorizados para receber 80mg de sinvastatina (n = 27) ou placebo (n = 28) por um período de 20 semanas. Ecocardiograma de repouso e de estresse com dobutamina foram realizados antes e após o tratamento. O volume máximo do átrio esquerdo (VAE) foi medido pelo método biplanar de Simpson. Foram obtidas as velocidades de Doppler convencional e tecidual (DT) na diástole precoce (E, e') e diástole tardia (A, a') em repouso e durante estresse. As velocidades de DT foram a média dos 4 anéis mitrais basais. A reserva contrátil e a reserva diastólica do VE foram calculadas. A PA foi aferida mensalmente em consultório e o perfil lipídico foi dosado a cada 2 meses. **Resultados:** Após 20 semanas, a sinvastatina reduziu significativamente a PAS (-4±2mmHg; p=0,02), os níveis de colesterol total (-47±6 para estatina versus 6,2±5mg/dl para placebo; p<0,0001), LDL-colesterol (-41±5 para estatina versus 9,6±4mg/dl para placebo; p<0,0001) e triglicérides (-22,8±11,1 para estatina versus 15,3±8,3mg/dl para placebo; p<0,01). A razão E/A aumentou significativamente no grupo estatina (1,00±0,05 para 1,18±0,06 para estatina versus 1,06±0,05 para 1,06±0,04 para placebo; p=0,03), ao mesmo tempo em que o VAE reduziu significativamente neste grupo quando comparado ao placebo (24,5±0,9 para 21,1±0,8ml/m<sup>2</sup> para estatina versus 23,5±1,0 para 23,2±1,1ml/m<sup>2</sup> para placebo; p=0,048). A velocidade de e' aumentou marginalmente no grupo estatina (9,6±0,6 para 10,2±0,5cm/s; p=0,05), mas sem diferença entre os grupos. A reserva contrátil aumentou significativamente em ambos os grupos (0,53±0,03 para 0,66±0,05, p=0,009 para placebo versus 0,58±0,05 para 0,70±0,05, p=0,02 para estatina). Não houve correlação entre razão E/A, VAE e mudanças na pressão arterial ou níveis de colesterol. Houve uma moderada correlação positiva entre pressão arterial e LDL-colesterol (r=0,54; p=0,004). **Conclusões:** 1) A adição da sinvastatina ao enalapril melhora parâmetros de função diastólica em pacientes hipertensos com níveis de colesterol limítrofe, sendo este efeito independente da redução da pressão arterial ou do colesterol. 2) A PAS reduz com a sinvastatina, sendo esta redução correlacionada à redução do LDL-colesterol. 3) A reserva contrátil melhora com o tratamento com enalapril independente do uso da sinvastatina.

**Descritores:** 1.Diástole 2.Ecocardiografia 3.Hipertensão 4.Inibidores de hidroximetilglutaril-COA redutase 5.Ecocardiografia sob estresse 6.Dobutamina 7.Inibidores da enzima conversora da angiotensina

## SUMMARY

**BECK, A. L. S.** *Effect of the addition of simvastatin to enalapril in hypertensive individuals with average cholesterol levels and diastolic dysfunction: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial, with echocardiography and tissue Doppler of rest and stress* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

**Background:** Diastolic dysfunction (DD) and decreased contractile reserve associated with hypertension are a surrogate for increased cardiovascular risk. Statins have experimental benefits on myocardial fibrosis, and could improve diastolic function or contractile reserve to a greater extent than ACE-inhibitors in hypertension. **Objectives:** Test in a double-blinded, placebo-controlled randomized study the effects of simvastatin added to enalapril treatment on DD and contractile reserve in hypertensive patients with average cholesterol levels. **Methods:** Hypertensive patients with DD and LDL-cholesterol < 160mg/dl underwent a run-in phase to achieve a systolic blood pressure (SBP) < 135mmHg and diastolic blood pressure (DBP) < 85mmHg with enalapril. Hydrochlorothiazide was added when need to achieve SBP or DBP control. Four weeks after reaching the optimum anti-hypertensive regimen, 55 patients were randomized to receive 80mg simvastatin (n = 27) or placebo (n = 28) for a period of 20 weeks. Transthoracic echocardiograms at rest and with dobutamine stress were performed before and after treatment. Left atrial volume (LAV) was measured by biplane modified Simpson's rule. Conventional mitral Doppler velocities were obtained at early diastole (E), late diastole (A) and E/A ratio was calculated, also Tissue Doppler velocities from mitral annulus (average from 4 basal walls) were measured at early diastole (e'), late diastole (a') and systole (s); both at rest and during stress. The contractile and diastolic reserves were calculated at low dose of dobutamine stress. Blood pressure was measured monthly and lipid profile was analyzed every two months. **Results:** After 20 weeks, statin group showed a significant decrease in SBP (-4±2mmHg; p=0.02), total cholesterol (-47±6 for statin and 6.2±5mg/dl for placebo; p<0,0001), LDL-cholesterol (-41±5 for statin and 9.6±4mg/dl for placebo; p<0,0001) and tryglicerides levels (-22.8±11 for statin and 15.3±8mg/dl for placebo; p<0,01). E/A ratio increased significantly in statin group (1±0.05 to 1.18±0.06 for statin and 1,06±0,05 to 1,06±0,04 for placebo; p=0.03) at the same time that left atrial volume decreased (24.5±0.9 to 21.1±0.8ml/m<sup>2</sup> for statin and 23.5±1.0 to 23.2±1.1ml/m<sup>2</sup> for placebo; p=0.048). Moreover, e' velocity had a trend to increase in statin (9.6±0.6 to 10.2±0.5cm/s; p=0.05) but there was no difference from placebo. Contractile reserve increased equally in both groups at lower dose of dobutamine (0.53±0.03 to 0.66±0.05, p=0.009 for placebo; 0.58±0.05 to 0.70±0.05, p=0.02 for statin). There was no correlation between E/A ratio, LAV and changes in blood pressure or cholesterol levels. There was a positive moderate correlation of blood pressure and LDL-cholesterol changes (r=0.54; p=0.004). **Conclusions:** 1) Simvastatin added to enalapril treatment in hypertensive patients with average cholesterol levels improves parameters of diastolic function independent of blood pressure or cholesterol changes. 2) Simvastatin decrease in SBP is correlated with LDL-cholesterol decrease. 3) Contractile reserve improves with hypertensive treatment irrespective to treatment with simvastatin.

**Key Words:** 1.Diastole 2.Echocardiography 3.Hypertension 4.Statins 5. Echocardiography, stress 6. Dobutamine 7. Angiotensin-converting enzyme inhibitors

## **INTRODUÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o problema de saúde de maior impacto econômico mundial, afetando aproximadamente 1 bilhão de indivíduos no mundo<sup>1</sup> e sendo responsável por cerca de 7,6 milhões de mortes a cada ano<sup>2</sup>. Na população brasileira, a HAS varia sua prevalência entre 22,3-43,9%<sup>3</sup> encontrando-se intimamente relacionada com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, tais como: infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca (IC). Essas doenças representam a principal causa de morte em países desenvolvidos e em vários países em desenvolvimento, incluindo o Brasil. Dessa forma, o diagnóstico e tratamento da HAS e de suas complicações são de grande importância.

Vários estudos de prevenção primária observaram que o tratamento da HAS pode reduzir a incidência de AVC em 35-40%, de IAM em 20-25% e de IC em mais de 50%<sup>1</sup>. Apesar desses resultados promissores, as doenças cardiovasculares associadas à HAS permanecem com um alto impacto sócio-econômico, aumentando a necessidade de aprimoramento da eficácia da terapia anti-hipertensiva.

Um dos principais fatores associados ao aumento do risco cardiovascular observado na HAS é o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda<sup>4</sup>, decorrente de alterações estruturais do coração impostas pelo aumento crônico da pressão arterial. Entretanto, mesmo quando um controle adequado da pressão arterial ou regressão da hipertrofia são atingidos, o risco de eventos permanece alto<sup>5</sup>. Isso pode ser atribuído a uma combinação de fatores miocárdicos e vasculares periféricos. No miocárdio, observa-se a persistência de alterações estruturais de remodelamento miocárdico, particularmente a fibrose intersticial e fibrose perivascular. No processo evolutivo da doença cardíaca hipertensiva, a fibrose pode representar um estágio mais precoce de remodelamento ventricular, antes mesmo do desenvolvimento da hipertrofia. Funcionalmente, a fibrose miocárdica se expressa por anormalidades na função diastólica<sup>6, 7</sup>, na reserva de fluxo coronário<sup>8</sup> e na reserva contrátil<sup>9</sup>. Essas alterações morfofuncionais, à medida que se instalam, inter-relacionam-se e criam um mecanismo de retroalimentação que perpetua o processo de remodelamento e aumenta o risco cardiovascular independente dos níveis de pressão arterial<sup>10, 12</sup>.

Dentro desse espectro, a disfunção diastólica (DD) tem despertado um interesse especial porque além de ser um marcador precoce de dano orgânico<sup>13</sup>, determina uma maior incidência de eventos cardiovasculares mesmo em hipertensos controlados e assintomáticos<sup>14, 17</sup>. Nesses pacientes, a presença de DD, ainda que leve, determina um aumento de até cinco vezes na mortalidade em comparação com indivíduos sem DD<sup>14</sup> e pode ser causa de insuficiência cardíaca (IC), mesmo na presença de fração de ejeção preservada<sup>18</sup>. A IC com fração de ejeção preservada, também chamada de IC diastólica, é agora reconhecida como um problema de saúde pública, uma vez que responde por até 50% das IC e também cursa com altas taxas de morbidade e mortalidade, às vezes, similares às da IC com disfunção sistólica<sup>19, 20</sup>.

A melhora da DD deve ser, portanto, um dos objetivos no tratamento da HAS pelo seu possível impacto no risco cardiovascular. No entanto, uma complexa associação de mecanismos implicados na sua patogênese torna o seu tratamento um desafio. De fato, alterações da função diastólica podem persistir mesmo com a regressão da hipertrofia ventricular esquerda e com o controle efetivo da pressão arterial<sup>21</sup>. Estudos invasivos em animais e humanos têm comprovado que agentes anti-hipertensivos atuantes no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), seja pela inibição da enzima conversora da angiotensina (I-ECA)<sup>22, 24</sup> ou pelo bloqueio dos receptores AT1 da angiotensina II<sup>25, 26</sup>, são superiores na melhora da função diastólica. Este efeito foi independente da redução da pressão arterial e foi atribuído a uma melhora da fibrose miocárdica. Entretanto, mesmo após o tratamento com estas drogas, a DD pode persistir em um número substancial de pacientes, o que sugere a necessidade de tratamentos complementares<sup>21</sup>.

Outra alteração presente na HAS e que pode expressar um estágio precoce de lesão miocárdica é a reserva contrátil diminuída<sup>27, 28</sup>. A reserva contrátil é um índice que mede a resposta da função sistólica durante o estresse. Uma reserva contrátil diminuída no hipertenso tem sido atribuída, do ponto de vista estrutural, ao desenvolvimento de fibrose miocárdica<sup>9</sup>, isolada, ou em combinação com graus variados de remodelamento concêntrico e hipertrofia do VE<sup>29, 31</sup>, a depender do estágio da doença cardíaca hipertensiva. Essas alterações estruturais estão relacionadas a uma diminuição da reserva coronária durante o estresse<sup>32, 33</sup>, levando à isquemia miocárdica e consequente diminuição da reserva contrátil. A diminuição da reserva contrátil pode levar a um aumento compensatório da massa<sup>31</sup>. Ao mesmo tempo, episódios isquêmicos repetidos pioram a fibrose intersticial com consequente piora da função diastólica<sup>6</sup> e progressão da hipertrofia. Todos esses eventos promovem e perpetuam uma maior redução da reserva coronária

e disfunção contrátil progressiva<sup>6, 29, 34</sup>. Portanto, uma reserva contrátil alterada pode expressar, ainda num estágio subclínico, a progressão do remodelamento, refletindo as relações entre desempenho sistólico comprometido, DD e alteração da reserva coronária<sup>29, 35</sup>. Da mesma forma, pode prever o aparecimento de IC. De fato, Kim et al.<sup>36</sup> demonstraram que não só a disfunção diastólica, mas também uma reserva contrátil alterada foi um importante preditor de intolerância ao exercício em hipertensos com fração de ejeção normal. Em estágios iniciais do remodelamento miocárdico, a fibrose intersticial e perivascular se desenvolvem predominantemente na região subendocárdica, que é constituída predominantemente de fibras longitudinais. Contudo, medidas convencionais de função sistólica do ventrículo esquerdo no repouso, tais como fração de ejeção, podem ser normais<sup>37, 38</sup>. A utilização de técnicas mais sensíveis, que avalia as fibras longitudinais, tais como o Doppler tecidual, tem aumentado a acurácia diagnóstica em detectar disfunção subclínica, mas o desafio persiste. Assim, a avaliação das fibras longitudinais durante o estresse, por meio da reserva contrátil longitudinal, pode fornecer um marcador mais precoce e facilmente detectável de disfunção sistólica subclínica<sup>9, 31</sup>. A disfunção sistólica subclínica é um preditor independente de morbidade e mortalidade cardiovascular<sup>12, 39, 40</sup>. Apesar de seu potencial significado prognóstico, em hipertensos com fração de ejeção normal, a reserva contrátil longitudinal ainda é pouco estudada bem como a sua resposta a agentes anti-hipertensivos.

Nesse contexto, a associação de estatinas ao tratamento de pacientes hipertensos pode ter um efeito benéfico na melhora da DD e da reserva contrátil. As estatinas são drogas inibidoras da 3-hidroxy-3-methylglutaryl-coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima de participação central na biossíntese do colesterol<sup>41</sup>. Contudo, vários benefícios observados com a estatina vão além daqueles relacionados à redução do colesterol. Estudos clínicos demonstraram que o uso da estatina reduziu eventos cardiovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca diastólica que tinham níveis de colesterol alterados<sup>42, 43</sup> e em hipertensos com colesterol limítrofe<sup>44</sup>. Entretanto, permanece desconhecido se parte do benefício clínico resultou de uma ação destes fármacos sobre a função diastólica ou sobre a reserva contrátil. Alguns estudos experimentais e em humanos sugerem ação benéfica das estatinas em possíveis mecanismos implicados na gênese da disfunção diastólica, independente da redução do colesterol. Em animais há evidência da redução da fibrose intersticial e da hipertrofia cardíaca<sup>45, 48</sup>. Estudos com estatinas em humanos observaram queda adicional da pressão arterial em pacientes hipertensos dislipidêmicos<sup>49, 50</sup> e

também naqueles com colesterol normal<sup>51</sup>, bem como um efeito favorável na reserva de fluxo coronário<sup>52</sup> e na restauração da função endotelial<sup>53, 54</sup>. Estes efeitos das estatinas em humanos, potencialmente benéficos para a função diastólica, provavelmente também atuam na reserva contrátil. Bouintioukos et al. sugerem esta possibilidade ao demonstrarem, em um estudo com dislipidêmicos, que a estatina melhorou a reserva contrátil<sup>55</sup>. Assim, particularidades do mecanismo de ação das estatinas podem torná-las aliadas no tratamento da HAS não só pelo seu efeito anti-hipertensivo, mas também pelo seu potencial de melhorar a função diastólica e a reserva contrátil. Entretanto, até o momento, não há estudos prospectivos aleatorizados e controlados em pacientes hipertensos adequadamente tratados que demonstrem se existe benefício miocárdico em associar as estatinas. Além disso, é desconhecido se o efeito da estatina no miocárdio é aditivo ao efeito do I-ECA.

A avaliação não invasiva da disfunção miocárdica, seja sistólica ou diastólica, enfrenta limitações porque, além de complexa, sofre interferências hemodinâmicas. Talvez esse seja o motivo pelo qual determinar os efeitos de tratamentos sobre a disfunção diastólica ou sistólica seja tão difícil. Avanços na tecnologia ecocardiográfica, como o Doppler tecidual, aumentaram a capacidade de detecção precoce de anormalidades da função diastólica e sistólica, tanto no repouso<sup>37, 38, 56, 58</sup> quanto no estresse<sup>31, 59</sup>, pela medida direta das velocidades de relaxamento e contração miocárdica longitudinal. A análise integrada do Doppler convencional com o Doppler tecidual permite a quantificação de pressões de enchimento com boa correlação com medidas invasivas<sup>56, 57, 60</sup>. Entretanto, todos os índices derivados do Doppler são, em graus variáveis, dependentes de condições de carga, o que pode reduzir a acurácia em detectar disfunção diastólica<sup>56, 61</sup>. A avaliação do volume do átrio esquerdo (VAE) pode melhorar a capacidade de detecção de disfunção diastólica, uma vez que reflete a duração e a gravidade da DD com menos interferência de condições de carga que parâmetros de Doppler<sup>62, 63</sup>. Em paralelo, a avaliação da reserva contrátil pela medida das velocidades sistólicas longitudinais durante o estresse pode detectar mais precocemente disfunção sistólica subclínica<sup>9</sup>. Com a análise integrada destas técnicas ecocardiográficas, o presente estudo investigou o efeito aditivo da sinvastatina sobre a função diastólica e a reserva contrátil de pacientes hipertensos com DD e níveis de colesterol limítrofe, adequadamente tratados com I-ECA.

## **OBJETIVOS**

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Primário:**

- Investigar se a adição de estatina ao tratamento com I-ECA melhora a disfunção diastólica ventricular esquerda de hipertensos com níveis de colesterol limítrofe.

### **2.2. Secundário:**

- Investigar o efeito aditivo da estatina ao I-ECA sobre a reserva contrátil ventricular esquerda de pacientes hipertensos com níveis de colesterol limítrofe.

### **2.3. Terciário:**

- Investigar o efeito adicional da estatina na redução da pressão arterial em pacientes hipertensos com níveis de colesterol limítrofe controlados com I-ECA.

## **METODOLOGIA**

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1. População de pacientes

##### 3.1.1. Critérios de inclusão

Os pacientes foram selecionados dos centros de saúde do Distrito Federal e dos laboratórios de ecocardiografia e de cardiologia intervencionista do Instituto do Coração do Distrito Federal/Fundação Zerbini (InCor-DF/FZ). Todos os pacientes deveriam ser hipertensos diagnosticados de acordo com o “Seventh Joint Report”<sup>1</sup>. Foram incluídos pacientes sem distinção de raça, de ambos os sexos, na faixa etária de 40 a 65 anos, com glicemia de jejum < 100mg/dl e teste de tolerância à glicose < 140mg/dl, níveis de LDL-colesterol < 160mg/dl<sup>64, 66</sup>, sem tratamento com estatinas nos últimos seis meses, hormônio tireostimulante (TSH) < 5,0 e ritmo sinusal no ECG. Para o sexo feminino, as pacientes teriam que ser menopausadas e não estar em uso de terapia de reposição hormonal (a menopausa foi definida como a ausência de menstruação por no mínimo 12 meses). Ao ecocardiograma (ECO), pacientes deveriam apresentar graus 1 ou 2 de DD e fração de ejeção do ventrículo esquerdo > 55%. A DD foi considerada grau 1 ou do tipo alteração do relaxamento se E/A < 0,9, DT > 240ms e e’ septal < 10cm/s<sup>58, 67</sup>. A DD foi considerada grau 2 ou do tipo pseudonormal se E/A = 0,9- 2,0, DT 160-240<sup>58</sup>, e’ septal < 8cm/s<sup>68</sup> e pelo menos um dos seguintes critérios de pressão de enchimento aumentada: manobra de valsalva positiva (inversão da razão E/A com diminuição > 50% em relação à razão E/A inicial)<sup>69</sup>, razão E/e’ septal  $\geq 15$ <sup>57</sup> ou E/e’ lateral  $\geq 10$ <sup>56</sup> e volume AE/SC  $\geq 28\text{ml/m}^2$ <sup>62</sup>. Se e’ septal > 8cm/s seria necessário a presença de dois critérios de pressão de enchimento aumentada<sup>67</sup> (ver figura 17 do anexo E).

##### 3.1.2. Critérios de exclusão

Idade acima de 65 anos ou abaixo de 40 anos, glicemia de jejum  $\geq 100\text{mg/dl}$ , intolerância à glicose (teste de tolerância à glicose oral  $\geq 140\text{mg/dl}$  e  $200\text{mg/dl}$  após 2 horas de sobrecarga de 100g glicose)<sup>70</sup>, LDL  $\geq 160\text{mg/dl}$ , triglicéridas  $\geq 200\text{mg/dl}$ , creatinina > 1,2mg/dl, hipertensão

com necessidade de mais de duas drogas anti-hipertensivas, hipertensão secundária, doença cardíaca valvular (detectada ao ECO de repouso), mulheres em uso de terapia hormonal, evidências de doença aterosclerótica significativa tais como doença arterial coronariana (angina ou achados positivos ao teste de esforço e/ou ao ecocardiograma de estresse com dobutamina), ataque isquêmico transitório ou persistente (história e exame clínico), ou claudicação intermitente, insuficiência cardíaca (questionário clínico), fibrilação atrial ou outras arritmias cardíacas (detectadas ao eletrocardiograma), uso de marcapasso (detectado ao eletrocardiograma), doença pulmonar (detectada por história de broncoespasmo ou dispnéia relacionada à exposição de fatores ambientais, exame físico e oximetria de pulso), *shunts* cardíacos (detectados ao ECO), qualquer outra condição médica tal como doença da tireóide (detectada por dosagem de TSH), câncer, contra-indicações para o uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina, inibidor da HMG-CoA redutase ou para a realização de ECO de estresse<sup>71</sup>, má aderência ao tratamento ou acompanhamento, uso de estatina há menos de seis meses ou janela acústica inadequada ao ecocardiograma.

### **3.1.3. Seleção e inclusão**

A seleção e inclusão de pacientes ocorreram em quatro (4) etapas e estão resumidas na figura 1.

Primeira etapa: no período de 2005 a 2008 foi realizada a busca ativa de pacientes de três formas: 1) por meio de questionário (anexo A) aplicado por telefone a pacientes cadastrados nos centros de saúde do Distrito Federal; 2) revisão de prontuário eletrônico de pacientes com cateterismo normal realizado no InCor-DF/FZ; 3) questionário aplicado a pacientes consecutivos que realizaram ECO de rotina no InCor-DF/FZ com critérios ecocardiográficos de inclusão. Hum mil e setenta e quatro (1074) pacientes foram entrevistados por telefone, cinquenta (50) pacientes foram entrevistados durante o ECO e quatrocentos e oito (408) prontuários foram revisados, perfazendo um total de hum mil quinhentos e trinta e dois (1532) pacientes interrogados. Trezentos e cinquenta e nove (359) pacientes preenchem os critérios clínicos analisados pelo questionário e aceitaram agendar ECO no InCor-DF/FZ. Estes pacientes foram orientados a apresentar, no dia da realização do ECO, exames laboratoriais que tivessem realizado dentro dos últimos três meses.

Segunda etapa: foi realizado ECO em trezentos e cinquenta e nove (359) pacientes com critérios de inclusão. Nessa etapa, os pacientes entrevistados por telefone responderam novamente ao questionário clínico e foram registrados os resultados laboratoriais. O ECO realizado nessa fase selecionou os pacientes com FEVE normal e grau 1 ou 2 de DD. Destes pacientes, duzentos e setenta e seis (276) foram excluídos, ou porque apresentavam algum critério de exclusão, ou porque não tinham interesse em ser incluídos na pesquisa. Estes pacientes receberam orientações gerais bem como o laudo do ecocardiograma para apresentar no centro de saúde onde acompanhavam. Oitenta e três (83) pacientes apresentaram critérios de inclusão clínicos e ecocardiográficos nesta etapa e aceitaram participar da pesquisa.

Terceira etapa: os oitenta e três pacientes (83) submeteram-se a teste ergométrico para pesquisa inicial de isquemia, avaliação laboratorial de triagem e consulta cardiológica detalhada, com aquisição sistemática dos dados clínicos e físicos e registro dos resultados dos exames laboratoriais e teste ergométrico (vide anexo B). Nesse momento, foi feita uma análise rigorosa de risco cardiovascular e da meta lipídica<sup>66</sup>, confirmação da presença de critérios de inclusão e ajuste ou substituição dos anti-hipertensivos. Nesta etapa, quatro (4) pacientes foram excluídos, um (1) por hipertrigliceridemia acentuada ( $> 800\text{mg/dl}$ ), um (1) por LDL-colesterol aumentado com indicação de tratamento com estatina e dois (2) por elevação do TSH. Estes pacientes receberam encaminhamento para as especialidades necessárias, orientações gerais e ajuste de anti-hipertensivos, quando necessário, bem como o relatório da avaliação realizada com os laudos em anexo para apresentação no centro de saúde onde faziam o acompanhamento.

Quarta etapa: os setenta e nove (79) pacientes hipertensos incluídos foram inicialmente tratados com enalapril, com ou sem a associação de hidroclorotiazida 25mg dose única, para atingir pressão arterial sistólica (PAS)  $< 135\text{mmHg}$  e pressão arterial diastólica (PAD)  $< 85\text{mmHg}$ <sup>1</sup>. Nesta fase, vinte e quatro (24) pacientes foram excluídos: três (3) porque não obtiveram controle terapêutico adequado com duas drogas, sendo necessária a introdução de mais um anti-hipertensivo; quatro (4) por referirem tosse persistente com o enalapril; dois (2) porque não aceitaram assinar o termo de consentimento e quinze (15), ou por má aderência ao tratamento, ou por se distanciarem geograficamente. Após um mínimo de quatro semanas de obtenção do objetivo terapêutico em uso constante da mesma dose de anti-hipertensivo, cinquenta e cinco (55) pacientes foram incluídos e aleatorizados.

Os pacientes receberam orientação detalhada sobre os procedimentos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após a sua leitura. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Instituto do Coração do Distrito Federal/Fundação Zerbini (InCor-DF/FZ), sob o número 001/2005 e ficou sob ciência da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP), sob o número de registro 361/05.

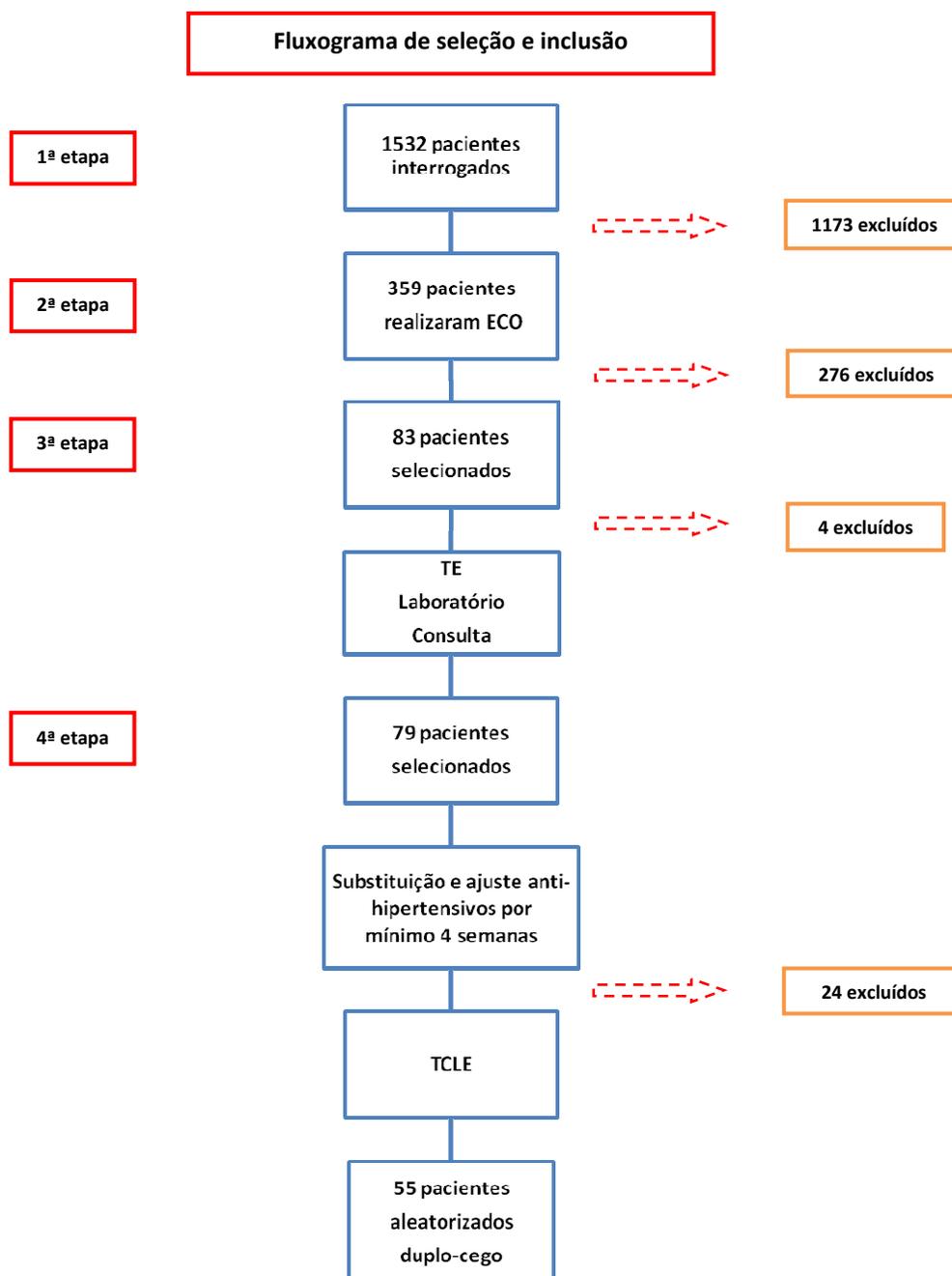


Figura 1 – Fluxograma de seleção e inclusão.

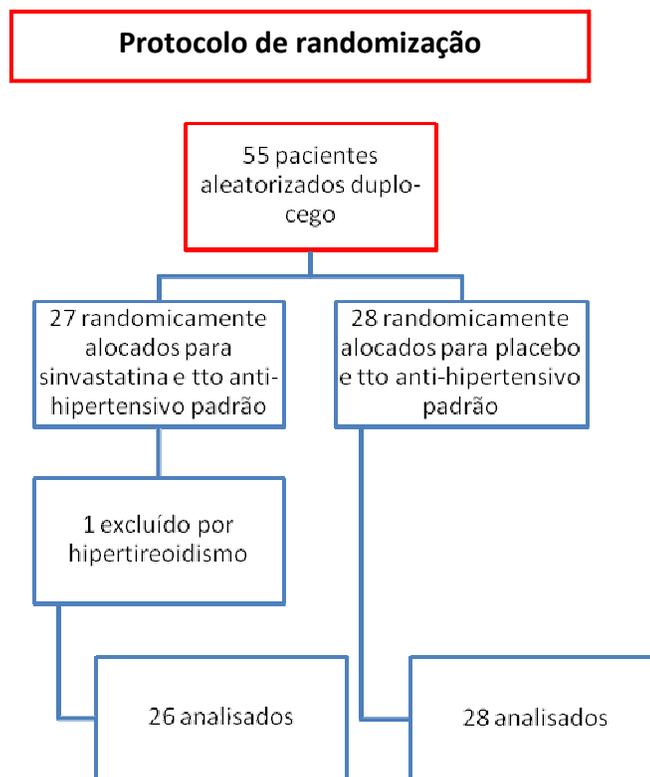


Figura 2 – Fluxograma protocolo de aleatorização.

### 3.2. Protocolo experimental

O protocolo experimental está representado na figura 3. Após o ajuste de anti-hipertensivos e antes da aleatorização terapêutica, a pesquisa de isquemia miocárdica, inicialmente feita por teste ergométrico, foi complementada com o ECO de estresse com dobutamina, que incluiu o Doppler tecidual para análise das funções sistólica e diastólica no repouso e no estresse. O protocolo de ECO de estresse com dobutamina foi realizado com injeção precoce de atropina<sup>72</sup> para atingir o pico do estresse e uso rápido de beta-bloqueador na recuperação com o intuito de aumentar a sensibilidade para a pesquisa de isquemia<sup>73, 74</sup>. Uma avaliação laboratorial completa foi realizada e incluiu a dosagem de proteína C reativa ultrasensível, ácido úrico, microalbuminúria, eletrólitos (sódio, potássio, magnésio), hemograma, uréia, creatinina, creatino-fosfoquinase (CK), transaminase glutamina oxaloacética (TGO), transaminase glutamina piruvato (TGP), glicemia de jejum, teste de tolerância à glicose, colesterol total, HDL-colesterol e triglicéridas. LDL-colesterol foi calculado pela fórmula de

Friedewald. A coleta laboratorial foi realizada com o jejum de 12 a 14 horas, com as recomendações de evitar a ingestão de álcool e atividade física vigorosa nas 72 a 24 horas que antecediam a coleta de sangue, bem como a manutenção de dieta estável por pelo menos duas semanas antes da realização do exame<sup>66</sup>. Resultados alterados foram confirmados numa segunda coleta após reforçadas as recomendações. No início do estudo, os pacientes foram classificados quanto ao risco cardiovascular em baixo, moderado ou alto risco, conforme o Escore de Risco de Framingham (ERF). Foi feita também a pesquisa de fatores agravantes que incluiu a avaliação da espessura médio-intimal (EMI) pelo ultrassom de carótidas e do escore de cálcio pela tomografia, conforme recomendações brasileiras<sup>66</sup>. Após a realização destes exames, cinquenta e cinco (55) pacientes foram arrolados no estudo. ECO de repouso e de estresse com dobutamina e a avaliação laboratorial foram repetidos após vinte (20) semanas de estudo.

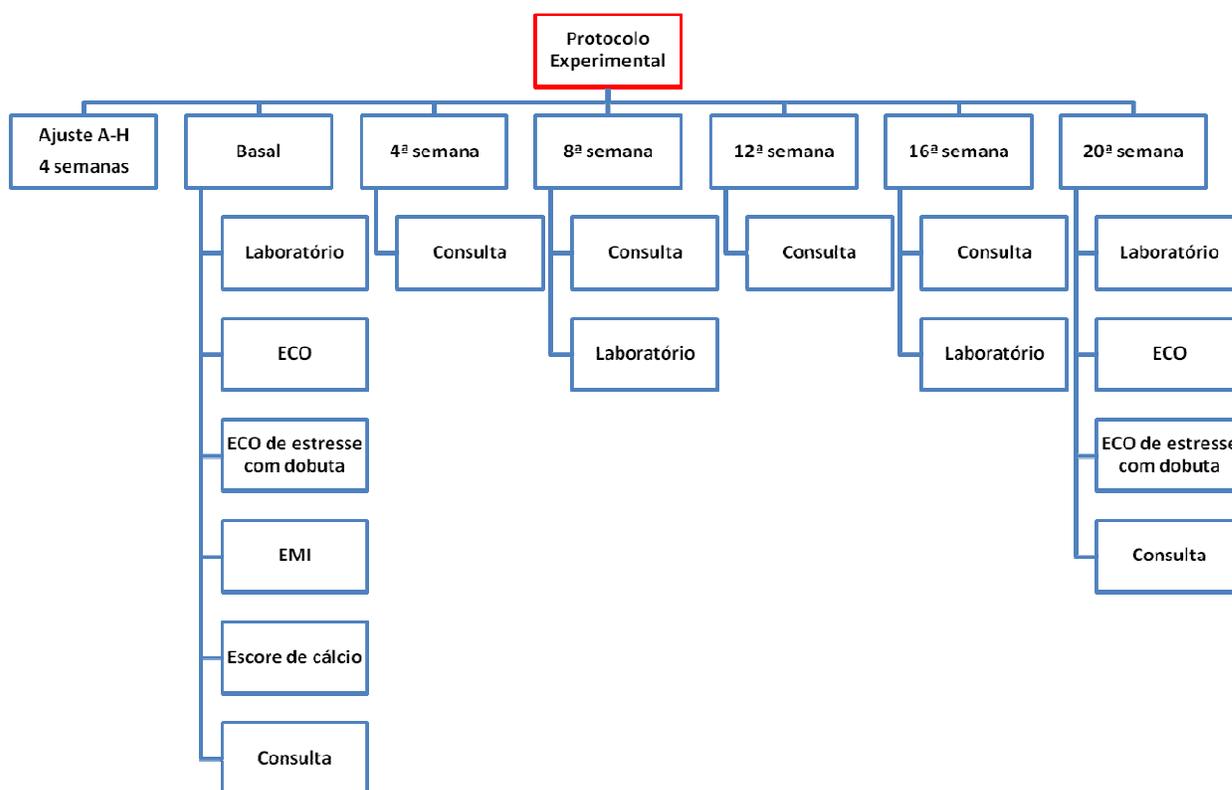


Figura 3 – Fluxograma protocolo experimental.

### 3.2.1. Delineamento do estudo, grupos de estudo, tratamento e acompanhamento

Os cinquenta e cinco (55) pacientes foram alocados num ensaio aleatorizado, duplo-cego e controlado com placebo (figura 2), em dois grupos terapêuticos, da seguinte forma:

Grupo placebo: tratados com enalapril e hidroclorotiazida 25mg/dl (quando necessário) + placebo dose única à noite.

Grupo estatina: tratados com enalapril e hidroclorotiazida 25mg/dl (quando necessário) + sinvastatina 80mg (Zocor®, Merck, Sharp & Dohme, São Paulo, Brazil), dose única à noite.

O objetivo primário foi avaliar mudanças na relação E/A e na velocidade de  $e'$  (média de quatro anéis). Secundariamente, foram avaliadas variações no volume do átrio esquerdo, tempo de desaceleração da onda E (TDE), relação E/ $e'$ , velocidade sistólica tecidual no repouso (s) e no estresse (reserva contrátil), reserva diastólica, pressão arterial, espessura relativa do VE e índice de massa. Em adição, os efeitos da estatina sobre níveis de colesterol, PCR, microalbuminúria e parâmetros laboratoriais de segurança foram também determinados.

A alocação foi determinada por aleatorização por extrator (gênero) e por blocos, de forma a preservar a equivalência numérica e a distribuição de gêneros nos grupos experimentais. Pacientes, pesquisadores e profissionais, que adquiriram ou analisaram os dados de exames, permaneceram cegos quanto ao tratamento administrado, até o término da análise dos dados, e os dados da aleatorização foram mantidos confidenciais.

Os pacientes foram acompanhados, a cada quatro semanas, em consultas clínicas no ambulatório do InCor-DF/FZ. As consultas foram realizadas sempre pela manhã e pelo mesmo profissional para avaliação da pressão arterial, aderência ao tratamento e presença de efeitos adversos. A medida da pressão arterial utilizou o método auscultatório de acordo com as recomendações americanas<sup>75</sup>. Após um repouso de pelo menos 10 minutos, ao menos duas medidas da pressão arterial eram feitas com o paciente sentado<sup>1</sup>, utilizando um esfigmomanômetro aneróide adequadamente calibrado e validado (Welch Allyn Tycos 767, Navan, County Meath, Republic of Ireland)<sup>75, 76</sup> e um manguito com tamanho adequado (envolvendo ao menos 80% da circunferência do braço). O erro do esfigmomanômetro era de  $0,0 \pm 0,97$ . A média das pressões era registrada na ficha de acompanhamento (anexo C). As medicações (placebo ou estatina e anti-hipertensivos) foram fornecidas mensalmente e os comprimidos remanescentes eram contados na consulta seguinte para controle da aderência.

Sempre que necessário, para manter a PAS < 135mmHg e a PAD < 85mmHg, as medicações anti-hipertensivas foram ajustadas. Perfil lipídico completo e enzimas (CK, TGO e TGP) foram dosados a cada 2 meses para monitorização do efeito e da segurança do tratamento (figura 3) e estes resultados laboratoriais eram analisados pelo profissional responsável pela randomização. A medicação do estudo seria suspensa na presença dos seguintes efeitos colaterais: sinais de lesão muscular como mialgias persistentes, fraqueza muscular extrema, aumento da CK (maior que quatro vezes o limite superior da normalidade) ou sinais de hepatotoxicidade tais como transaminases (maior que três vezes o valor normal), icterícia, hepatomegalia, aumento de bilirrubina direta e do tempo de protrombina<sup>66</sup>. Uma nutricionista entregou orientações de dieta e de mudanças no estilo de vida conforme recomendações vigentes, além de realizar uma avaliação antropométrica no início e no final do estudo.

### **3.3. Ecocardiograma de repouso**

O exame ecocardiográfico foi realizado na posição de decúbito lateral esquerdo, em um sistema de imagem comercialmente disponível, usando um transdutor de 4-2 MHz equipado com imagem em segunda harmônica (HDI 5000 2-4 MHz, Philips ATL, Bothell, WA) para otimizar a visualização da borda endocárdica e com sistema de aquisição e arquivamento digital da imagem, utilizando o formato DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine). Foi realizada monitorização eletrocardiográfica contínua e medidas programadas de pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio com um monitor multiparamétrico (Philips M3046A, Philips Medical Systems, Andover, MA, USA). Pacientes ficaram em repouso de 10 minutos antes da aquisição das imagens para medida inicial automática da pressão arterial. Um acesso periférico na veia antecubital direita foi obtido.

Imagens do modo M no eixo curto ao nível dos músculos papilares foram obtidas para calcular a massa do ventrículo esquerdo pela convenção da *American Society of Echocardiography*<sup>77, 79</sup>, utilizando a fórmula de Devereux<sup>79</sup> e ajustada para superfície corpórea. (IMVE). Com estes mesmos valores foi calculada a espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo (ERVE) para caracterização da geometria ventricular<sup>80</sup>. Hipertrofia ventricular esquerda foi considerada presente quando o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) foi > 115g/m<sup>2</sup> para homens e > 95g/m<sup>2</sup> para mulheres<sup>77</sup>. Espessura relativa (ERVE) foi considerada aumentada

quando  $> 0,42$ <sup>77</sup>. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi calculada pelo método de Teichholz<sup>78,81</sup>.

O volume atrial esquerdo máximo (VAE) foi calculado pelo método de Simpson no apical 4 e 2 câmaras e ajustado pela superfície corpórea para adquirir o índice de volume átrio esquerdo (IVAE)<sup>77, 82</sup>. As incidências apicais tinham de ser de boa qualidade, sem nenhum encurtamento e com a borda endocárdica bem visualizada. A planimetria do átrio esquerdo (AE) foi realizada ao final da sístole ventricular, imediatamente antes da abertura da valva mitral, tomando como referência o final da onda T do eletrocardiograma<sup>83</sup>. Eram excluídos da planimetria a confluência das veias pulmonares e o apêndice atrial esquerdo. O plano do anel mitral foi considerado como a borda inferior do AE.

Velocidades de influxo mitral foram registradas durante apnéia expiratória, utilizando o Doppler pulsado convencional no apical quatro câmaras (A4C), com a posição do volume de amostra na ponta dos folhetos mitrais, com medidas das velocidades diastólicas precoce (E) e tardia (A), tempo de desaceleração (TDE) e cálculo da razão E/A<sup>84</sup>. A razão E/A foi novamente calculada após a realização de manobra de valsalva do influxo mitral. A manobra de valsalva era realizada com o paciente soprando contra a glote fechada por doze (12) segundos. Uma redução maior que 10% na velocidade de E em relação ao valor de E inicial definia a manobra de valsalva como adequada. A inversão da razão E/A com uma diferença pré e pós valsalva  $\geq 0,5$  foi considerada como manobra de valsalva positiva<sup>69</sup>. O tempo de desaceleração da velocidade de E foi medido como um intervalo entre o pico de velocidade de E e o ponto em que o segmento descendente da onda E cruza a linha de velocidade no ponto zero. O tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) não foi adequadamente obtido em todos os pacientes e, por isso, não foi considerado na análise.

Utilizando o apical quatro câmaras (A4C) e o apical 2 câmaras (A2C), um volume de amostra de 2 mm foi colocado na junção da parede do ventrículo esquerdo (VE) com os anéis mitrais septal, lateral, anterior e inferior para o registro do Doppler tecidual (DT), derivando as velocidades do traçado durante a sístole (s), diástole precoce (e') e diástole tardia (a') e o cálculo das relações e'/a' e E/e'. A amostra do ultrassom foi alinhada o mais paralelo possível ao anel avaliado. A aquisição do Doppler tecidual foi feita no final da expiração para evitar alterações das velocidades, em consequência do movimento respiratório<sup>56</sup>. Imagens ecocardiográficas foram arquivadas em formato DICOM, no disco óptico e em VHS, e foram analisadas em outro

momento no equipamento de ultrassom. Todas as medidas e cálculos foram resultantes da média de pelo menos 3 ciclos cardíacos.

### **3.4. Ecocardiograma de estresse com dobutamina**

Os pacientes foram orientados a um jejum de 4h. Medicamentos não foram suspensos. O ecocardiograma de estresse com dobutamina foi realizado logo após a obtenção das imagens do eco de repouso. Imagens do paraesternal eixo longo, paraesternal eixo curto, A4C) e A2C foram adquiridas no repouso, em cada dose de dobutamina e na recuperação. Infusão de Dobutamina era iniciada à baixa dose de 5  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  e aumentada a intervalos de 5 minutos para 10, 20, 30 e até 40  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ; se necessário, atropina, na dose de 0,25mg até a dose máxima de 2mg, era adicionada a partir do estágio de 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  para alcançar 85% da frequência cardíaca máxima, conforme protocolo previamente descrito<sup>71, 72</sup>. Injeção rápida de metoprolol era feita na recuperação, logo após a aquisição das imagens do pico do estresse<sup>74</sup>. A utilização de um intervalo de 5 minutos para cada dose de dobutamina, diferente de um intervalo habitualmente preconizado de 3 minutos, foi necessária para permitir a aquisição das velocidades de Doppler tecidual em cada um dos quatro anéis mitrais<sup>55</sup>. A baixa dose foi considerada como a dose de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , o pico do estresse, a dose em que foi atingida 85% da frequência cardíaca máxima e a recuperação foi considerada quando a frequência cardíaca caiu abaixo de 100 bpm. Imagens dos quatro estágios (repouso, baixa dose, pico e recuperação) foram adquiridas no formato lado a lado para posterior análise da contração segmentar. Eletrocardiogramas também foram realizados em cada um desses estágios, bem como registros de medidas automáticas de pressão arterial e frequência cardíaca. O Doppler tecidual foi adquirido nos quatro estágios da dobutamina, conforme descrito anteriormente. A velocidade de varredura foi de média a rápida com a aquisição de 5 a 10 ciclos cardíacos e, sempre que possível, com pausa ao final da expiração. Ganho e volume de amostra foram diminuídos sempre que necessário para permitir melhor sinal possível com o menor borramento possível<sup>85, 86</sup>. A profundidade da amostra foi mantida constante em cada anel para assegurar que a região avaliada fosse similar e próxima ao anel mitral. A amostra do ultrassom foi alinhada o mais paralelo possível à parede do anel a ser analisado. O ventrículo esquerdo foi dividido em 17 segmentos para avaliar a resposta contrátil regional à dobutamina e foi calculado o índice de escore de contratilidade no repouso e em cada estágio do

estresse. Resposta isquêmica foi definida como o desenvolvimento de uma alteração na resposta contrátil regional (hipocinesia ou acinesia) em pelo menos 2 segmentos da mesma parede, ao ecocardiograma, ou alterações do segmento ST ao eletrocardiograma. Os critérios de interrupção foram baseados nas recomendações vigentes<sup>87</sup>. Imagens ecocardiográficas foram arquivadas em formato DICOM, no disco óptico e em VHS, e foram analisadas em outro momento no equipamento de ultrassom. Todas as medidas e cálculos foram resultantes da média de pelo menos 3 ciclos. A figura 3, abaixo, resume o protocolo do ecocardiograma de estresse com dobutamina.

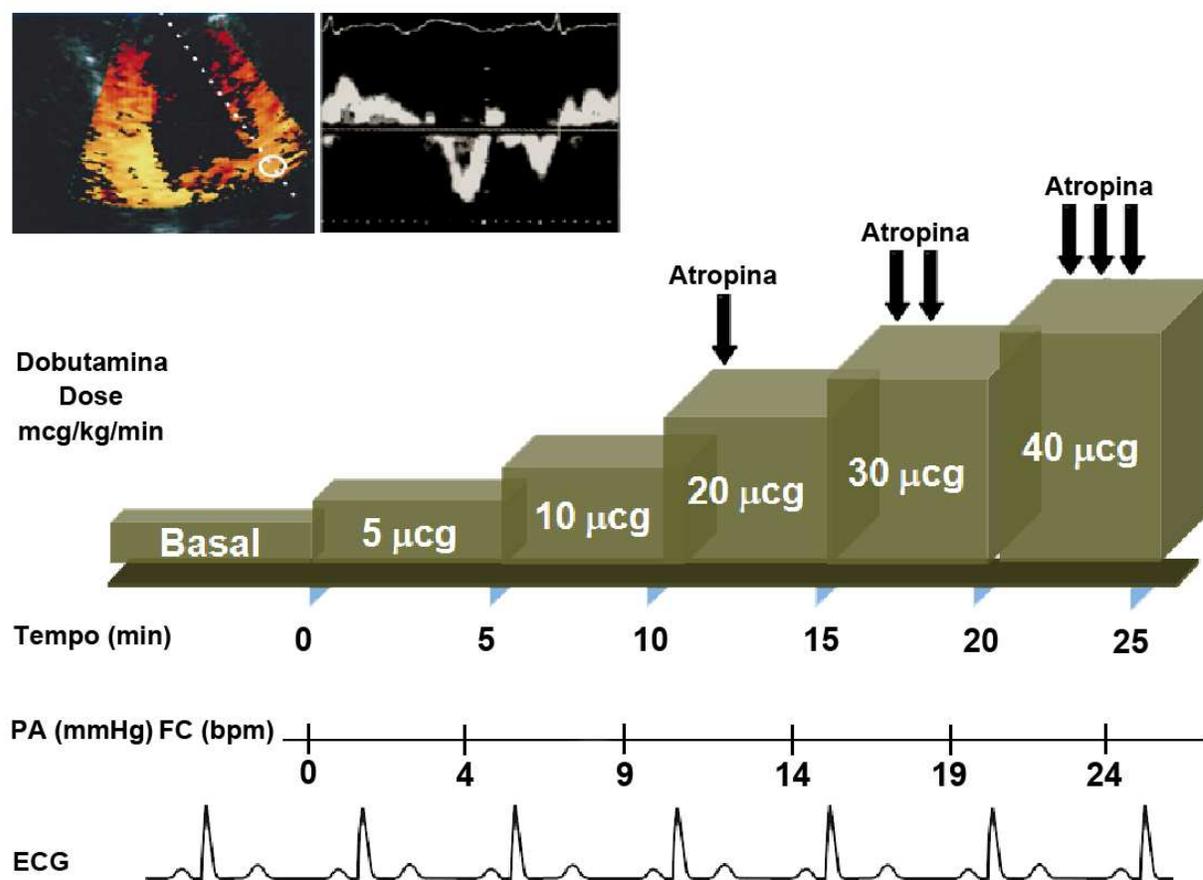


Figura 3 - Desenho esquemático do protocolo de ecocardiograma de estresse com dobutamina.

Para os parâmetros de Doppler tecidual sistólicos (s) e diastólicos ( $e'$  e  $a'$ ), inicialmente obtidos em cada anel, foi calculada a média resultante dos quatro anéis para cada estágio. Da mesma forma, a razão  $E/e'$  de cada anel foi medida e a média resultante foi calculada. Diferenças absolutas entre o  $e'$ , a razão  $E/e'$  e o s de cada anel, da baixa dose em relação ao repouso, foram

calculadas e as médias resultantes dos quatro anéis, em cada estágio, também foram obtidas (delta e' e delta s).

A reserva contrátil do VE (RCVE) foi definida como um aumento da função sistólica longitudinal durante o estresse em relação à função sistólica de repouso, medida ao Doppler tecidual. A RCVE foi calculada na baixa dose do estresse pela seguinte fórmula:

$$\text{RCVE baixa dose} = \frac{\text{delta s baixa dose}}{\text{s repouso}}$$

A reserva diastólica do VE (RDVE) foi definida como o aumento da velocidade de e' durante o estresse em relação à velocidade de e' no repouso. A RDVE foi calculada na baixa dose do estresse pela seguinte fórmula:

$$\text{RDVE baixa dose} = \frac{\text{delta e' baixa dose}}{\text{e' repouso}}$$

As medidas das velocidades de Doppler tecidual, sistólicas e diastólicas eram feitas tomando como referência o eletrocardiograma. A velocidade sistólica tecidual considerada era sempre o primeiro pico após o intervalo do tempo de contração isovolumétrico (TCIV), em cada anel, para não confundir com a espícula gerada pelo próprio TCIV.

### **3.5. Estratificação do Risco Cardiovascular**

A DD é rara na ausência de doença coronariana ou de seus fatores de risco<sup>14</sup>. Assim, outros testes estruturais de aterosclerose tais como medida da espessura médio-intimal da carótida (EMI) e medida do escore de cálcio, também foram utilizados para aumentar o poder de estratificação de risco. Ao mesmo tempo, essa estratificação permitiu uma avaliação mais rigorosa das metas lipídicas, a fim de selecionar pacientes que não teriam indicação de tratamento com estatinas.

### 3.5.1. Escore de Risco

A estratificação do risco cardiovascular dos indivíduos foi feita inicialmente pelo escore de risco de Framingham (ERF) em baixo, moderado ou alto risco, de acordo com as recomendações americanas<sup>64, 65</sup>. Entretanto, esse escore tem acurácia limitada em indivíduos de baixo a moderado risco. Por causa disso, o ERF foi ajustado a depender da presença de fatores agravantes de risco, conforme as recomendações brasileiras<sup>66</sup>. Foram considerados fatores agravantes: história familiar de doença arterial coronariana (DAC) prematura (parente de primeiro grau masculino < 55anos ou feminino < 65anos), síndrome metabólica, micro ou macroalbuminúria (> 30ug/min), hipertrofia ventricular esquerda<sup>77</sup>, proteína C reativa de alta sensibilidade > 0,3mg/dl (na ausência de etiologia não aterosclerótica), exame de imagem com evidência de DAC subclínica (Escore de cálcio coronário > 100 ou > percentil 75 para idade ou sexo e EMI > 1mm). Para essa estratificação, o diagnóstico de Síndrome Metabólica foi baseado nos critérios da Federação Internacional de Diabetes<sup>88</sup>. Os pacientes de baixo e médio risco pelo ERF, que apresentaram alguns desses critérios agravantes, foram classificados em uma categoria de risco acima daquela estimada isoladamente pelo ERF. Essa estratificação permitiu uma melhor caracterização da população estudada. Os protocolos para a realização dos exames de imagens são descritos a seguir.

### 3.5.2. Espessura médio-intimal da carótida (EMI)

O protocolo foi realizado de acordo com as recomendações vigentes<sup>78, 89</sup>. Ultrassonografia das artérias carótidas foi realizada utilizando-se um equipamento de ultrassom comercialmente disponível, equipado com um transdutor vascular linear de alta frequência (7-12 MHz) e Doppler com sistema de aquisição e arquivamento digital da imagem, utilizando DICOM (HDI 5000 7-12 MHZ, Philips ATL, Bothell, WA). Foi utilizado imagem fundamental com ajustes de profundidade a quatro (4) cm (sem utilizar o *zoom*), zona focal única e sinal eletrocardiográfico claro de 3 derivações, com onda R bem visível.

Foram adquiridos três a cinco batimentos das seguintes imagens:

- Imagens transversais da artéria carótida comum (ACC) proximal, média, distal e ramo interno proximal;

- Imagem do último centímetro (cm) distal da ACC, nos 3 ângulos (anterior, lateral e posterior);
- Imagem do bulbo e do ramo interno com a bifurcação sempre que possível.

As imagens foram adquiridas sempre o mais longitudinal possível.

### **3.5.2.1. Protocolo de análise da imagem para EMI/Placas**

Todas as imagens foram gravadas em VHS, bem como arquivadas no formato DICOM em disco óptico e foram analisadas em outro momento num sistema validado, o QLAB, Philips Medical Systems. Obedeceu-se ao seguinte protocolo:

1. Avaliou-se inicialmente a presença de placa ou ausência de placa em qualquer porção da carótida, sendo registrada a localização. A placa foi definida como a presença de um espessamento focal de ao menos 50% maior que o da parede do vaso próxima, ou uma região focal com EMI > 1,5mm que se projeta para a luz;

2. Para medida da EMI, foi selecionado o melhor ângulo do último centímetro distal de cada ACC (aquele que mostrava simultaneamente a dupla linha tanto na parede anterior quanto na posterior, o que garantia que a imagem estava bem perpendicular à incidência do ultrassom);

3. A EMI foi medida com a imagem congelada no pico do R;

4. Quando havia placa no trajeto da medida, a placa foi incluída como parte da EMI;

6. As medidas foram obtidas pela detecção automática ou semiautomática das bordas com o sistema QLAB, Philips Medical Systems. Este sistema traça automaticamente a interface sangue-íntima e média-adventícia, utilizando a borda anterior de uma interface à borda anterior da outra interface. Quando necessário, foi editada a medida para corrigir eventuais discrepâncias (detecção semiautomática). As medidas obtidas foram:

6.1 Médias das paredes posteriores das ACC direita e esquerda;

6.2 Médias das médias das duas artérias carótidas direita e esquerda.

Foram consideradas as médias que obtiveram sucesso > 70% pela detecção automática ou semiautomática.

### 3.5.3. Escore de cálcio coronário pela tomografia computadorizada

Os exames de tomografia computadorizada cardíaca para avaliação do escore de cálcio coronário foram realizados em equipamento multislice, com 16 canais de detectores, modelo MX 8000 IDT (Philips Medical System, The Netherlands). A aquisição das imagens foi feita de forma sequencial, sincronizada ao eletrocardiograma, empregando-se espessura de corte e espaçamento de 3 mm, sem a administração de contraste. Com o auxílio de um *software* específico (Extended Brilliance Workspace, versão 2.1.0.1105), os depósitos de cálcio foram marcados em cada ramo coronariano e quantificados, de acordo com o escore de Agatston. Esse escore leva em consideração um limite mínimo de área ( $\geq 1 \text{ mm}^2$ ) e densidade radiológica ( $> 130 \text{ UH}$ ) para identificar uma lesão calcificada e seu cálculo é feito multiplicando-se a área pelo pico de densidade da placa calcificada<sup>90</sup>.

# **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

## 4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi elaborada com o auxílio dos programas JMP-SAS Institute e SAS 9.2. (SAS Institute, Cary, NC, USA).

### 4.1. Cálculo do tamanho da amostra

Os cálculos apresentados abaixo levam em consideração o poder de 90% e o erro alfa de 5%. Significância estatística foi considerada como um  $p < 0,05$ .

Para a função diastólica, o cálculo do tamanho da amostra foi baseado: 1) na variação da razão E/A no eco de repouso, segundo o estudo publicado por Brilla et al.<sup>23</sup>, em que a diferença a ser detectada é de 0,19 e o desvio padrão de 0,25, resultando em 21 pacientes em cada grupo; 2) na variação de velocidade de relaxamento precoce do anel mitral ( $e'$ ) no pico do ecocardiograma de estresse com dobutamina, segundo o estudo publicado por Galderisi et al.<sup>91</sup>, em que a diferença a ser detectada é de 3cm/s e o desvio padrão de 2, resultando em 20 pacientes em cada grupo.

Para a função sistólica, o cálculo do tamanho da amostra foi baseado na velocidade miocárdica sistólica (s) na baixa dose do ecocardiograma de estresse com dobutamina, segundo o estudo publicado por Bountioukos et al.<sup>55</sup>, em que a diferença a ser detectada é de 2,1cm/s e o desvio padrão de 1,9, resultando em 19 pacientes em cada grupo.

Sendo assim, atingir o objetivo do estudo para ecocardiograma de estresse com dobutamina seria necessário um mínimo de 42 pacientes hipertensos, dos quais 21 seguiriam o tratamento com anti-hipertensivo e estatina e 21 com anti-hipertensivo e placebo.

### 4.2. Comparação das características demográficas e ecocardiográficas entre os grupos no basal

Variáveis contínuas foram apresentadas como média  $\pm$  erro padrão e variáveis categóricas como número absoluto (n) e frequências (%). Em relação às variáveis contínuas, inicialmente foi utilizado o teste de normalidade de Kolmogorv-Smirnov para verificar quais variáveis

apresentavam distribuição gaussiana nos dois grupos. Para aquelas em que a normalidade foi verificada, utilizou-se o teste t de Student. Naquelas em que a normalidade não foi encontrada, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para as variáveis categóricas, usou-se o teste de qui-quadrado de Pearson.

#### **4.3. Para testar os efeitos do tratamento sobre variáveis de pressão, colesterol e dose de medicamentos medidas em vários momentos**

Para diferenças entre os grupos quanto a variáveis contínuas, utilizou-se um modelo de análise de covariância (ANCOVA) de efeitos mistos com ajuste para o basal. Com isso, considerou-se o efeito do grupo, do momento e as diferenças entre os grupos naquele momento. Para comparações de variações entre os grupos, utilizou-se teste t de Student. Variáveis cujos efeitos aleatórios não apresentaram distribuição gaussiana foram transformadas em escala logarítmica para normalizar a distribuição. Para diferenças entre os grupos quanto a variáveis categóricas foi utilizado um modelo de estimação de equações generalizadas (GEE), com uma função de ligação logística em uma estrutura de correlação simétrica.

#### **4.4. Para testar os efeitos da estatina e do tratamento anti-hipertensivo sobre as variáveis ecocardiográficas no repouso e no estresse**

As seguintes variáveis ecocardiográficas foram analisadas: espessura do septo interventricular (SIV), espessura da parede posterior (PP), espessura relativa do VE (ERVE), índice de massa ventricular esquerda (IMVE), diâmetro diastólico final do VE (DDFVE), diâmetro sistólico final do VE (DSFVE), fração de ejeção do VE (FEVE), volume atrial esquerdo indexado (IVAE), variáveis diastólicas ao Doppler pulsado mitral (E, A, E/A), variáveis diastólicas e sistólicas ao Doppler tecidual ( $e'$ ,  $a'$ ,  $s'$ ,  $e'/a'$ ) e relação E/ $e'$ . As variáveis de Doppler tecidual também foram comparadas na baixa dose do estresse com dobutamina. Todas as variáveis do Doppler tecidual foram a média dos quatro anéis mitrais. Dentre essas variáveis, a relação E/A e a velocidade de  $e'$  foram as medidas de resultado primário deste estudo.

Para comparações de variações entre os grupos e dentro de cada grupo utilizou-se o teste t de Student.

#### **4.5. Correlações entre índices de função diastólica, variações de pressão e variações de colesterol**

Para se avaliar a correlação entre variações na função diastólica (E/A, e' ou volume do átrio esquerdo) ou na função sistólica (s, reserva contrátil) e variações na pressão e/ou no colesterol, utilizou-se o coeficiente de correlação linear de Pearson. Para efeito de análise, utilizou-se um nível de significância de 5%.

#### **4.6. Variabilidade intra e interobservador**

As medidas do volume do átrio esquerdo e das velocidades de Doppler convencional e tecidual (no repouso e no estresse) foram repetidas, em outro momento, em 10 pacientes aleatoriamente selecionados pelo mesmo observador das medidas iniciais. Um segundo observador, alheio aos dados dos pacientes e cego para as medidas do primeiro observador, mediu as mesmas variáveis nos mesmos pacientes. Para se avaliar a reprodutibilidade intra e interobservador utilizou-se o coeficiente de variabilidade, que é o desvio-padrão expresso com uma porcentagem da média de dois conjuntos de observações emparelhadas. Esse coeficiente foi calculado para cada par de observações e, então, uma média de todos os pares foi obtida. O coeficiente de variabilidade intraobservador foi de 0,77% e o de interobservador foi 1,04% para as medidas Doppler e de 1,1% e 3,8%, respectivamente, para as medidas do volume do AE.

## **RESULTADOS**

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Características gerais e laboratoriais da população estudada

Dos cinquenta e cinco (55) pacientes inicialmente aleatorizados, um (1) foi excluído do estudo porque desenvolveu sinais e sintomas compatíveis com hipertireoidismo confirmado com nova dosagem de TSH. Assim, cinquenta e quatro (54) pacientes concluíram o estudo, sendo vinte e oito (28) no grupo placebo e vinte e seis (26) no grupo estatina (Figura 2). As características gerais dos dois grupos de pacientes estão resumidas na tabela 1. Não houve diferenças entre os dois grupos quanto à idade, ao sexo, ao índice de massa corpórea, à pressão arterial, à frequência cardíaca e aos fatores de risco cardiovascular tradicionais tais como tabagismo, síndrome metabólica, circunferência abdominal, sedentarismo e escore de risco de Framingham (ERF). A idade média dos pacientes era de 54 anos em ambos os grupos (variação de 45 a 63 anos), com proporção quase igual de homens e mulheres (53% do grupo placebo e 50% no grupo estatina eram do sexo masculino). Houve uma tendência a um maior número de pacientes com história familiar positiva para DAC no grupo placebo (17,9% no grupo placebo e 0% no grupo estatina;  $p = 0,052$ ). Apesar de um maior número de pacientes no grupo estatina ser sedentário (40% no grupo placebo e 59% no grupo estatina), essa diferença não foi estatisticamente significativa. No total, apenas dois (2) pacientes tinham hipertrofia ventricular esquerda e quatro (4) pacientes tinham remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo. A avaliação adicional de testes de risco cardiovascular demonstrou que a espessura íntima média foi significativamente maior no grupo estatina do que no grupo placebo. Já o escore de cálcio foi similar, bem como a dosagem de proteína C reativa (PCR) e de microalbuminúria. O risco cardiovascular foi categorizado de acordo com o ERF e com a presença de fatores agravantes (risco cardiovascular ajustado). Não houve diferenças entre os grupos para as diversas faixas de risco. De acordo com o ERF, a maioria dos pacientes era de baixo risco. Quando ajustado, os pacientes eram, na sua maioria, de moderado risco cardiovascular, em ambos os grupos.

O tempo de diagnóstico de HAS bem como o tempo de tratamento eram similares em ambos os grupos ( $11,3 \pm 1,3$  anos no grupo placebo versus  $12,2 \pm 1,6$  anos no grupo estatina;  $p = 0,67$  e  $10,2 \pm 1,0$  anos no grupo placebo versus  $11,5 \pm 1,5$  anos no grupo estatina;  $p = 0,81$ ,

respectivamente). A grande maioria dos pacientes já estava utilizando inibidor da ECA antes da inclusão no estudo (96% no grupo placebo e 88% no grupo estatina;  $p = 0,34$ ) isoladamente ou associado a um diurético (32% no grupo placebo e 50% no grupo estatina;  $p = 0,18$ ). Um menor percentual de pacientes estava em uso de beta-bloqueadores (7% no grupo placebo e 15% no grupo estatina;  $p = 0,41$ ), mas não houve diferenças entre os grupos quanto aos tipos de medicamentos previamente utilizados. Da mesma forma, no momento da aleatorização, não houve diferenças quanto às doses e à frequência do tratamento anti-hipertensivo padronizado, bem como à aderência.

Os pacientes iniciaram o estudo com médias de pressão arterial sistólica e diastólica controladas, conforme as medidas de consultório<sup>1</sup>.

Todos os pacientes submeteram-se a teste ergométrico para pesquisa inicial de isquemia. A capacidade de exercício (Mets) foi considerada boa em ambos os grupos. A avaliação de risco baseada nos critérios de Duke foi semelhante e todos os exames foram considerados eficazes. Um paciente em cada grupo teve o teste considerado positivo ou duvidoso para isquemia. Nestes pacientes foi realizado também tomografia de coronárias e não foram evidenciadas obstruções significativas nas coronárias.

A frequência e o grau de DD não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. Na fase de seleção, 100% dos pacientes tinham ecocardiograma com disfunção diastólica. Esses pacientes tiveram o tratamento anti-hipertensivo otimizado por, no mínimo, 4 semanas antes da inclusão no protocolo experimental. Os ecocardiogramas realizados no momento do protocolo experimental foram analisados posteriormente, ao final do estudo. A análise demonstrou que, diferente da fase de seleção, dois (2) pacientes no grupo placebo e cinco (5) pacientes no grupo estatina não mais preenchiam todos os critérios pré-determinados de DD e, dessa forma, foram classificados como tendo função diastólica normal. Ao comparar os dados da função diastólica obtidos na fase de seleção com os obtidos na fase do protocolo experimental, observou-se que esses pacientes apresentavam um modelo de influxo mitral “normal”, velocidade de  $e'$  reduzida, mas a manobra de valsalva, que era anteriormente positiva, tornou-se limítrofe e não atingiu o valor de corte predeterminado ( $\geq 50\%$ ). Como os critérios adotados para DD do tipo pseudonormal, neste estudo, requeriam que houvesse pelo menos um parâmetro de pressão de enchimento aumentada além da velocidade de  $e'$  reduzida, esses sete (7) pacientes foram classificados como normais no ecocardiograma realizado na fase experimental.

A avaliação laboratorial no basal não teve diferenças quanto aos grupos, conforme demonstrado na tabela 2. As médias de colesterol total e LDL foram semelhantes tanto no grupo placebo (colesterol total  $196 \pm 5,5\text{mg/dl}$  e LDL  $122 \pm 4,5\text{mg/dl}$ ) quanto no grupo estatina (colesterol total  $191 \pm 6\text{mg/dl}$  e LDL  $119 \pm 5\text{mg/dl}$ ). Observa-se que a média de PCR de ambos os grupos estava dentro de uma faixa de risco cardiovascular aumentado ( $0,3\text{mg/dl}$ ).

Tabela 1 – Características demográficas basais dos pacientes nos grupos de estudo.

Características	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	P
Idade (anos)	$54 \pm 1,1$	$54,2 \pm 1,1$	0,93
Sexo masculino n(%)	15 (53,6)	13 (50)	1,00
Uso de tabaco n(%)	3 (10,7)	4 (15,4)	0,69
Índice de massa corpórea (IMC) (kg/m <sup>2</sup> )	$26,9 \pm 0,6$	$26,3 \pm 0,6$	0,51
História familiar de DAC n(%)	5 (17,9)	0 (0)	0,052
Síndrome Metabólica n(%)	8 (28)	12 (46)	0,26
Circunferência abdominal (cm)	$93,2 \pm 1,35$	$90,5 \pm 1,39$	0,16
Espessura íntima média ACCD (mm)*	$0,70 \pm 0,02$	$0,83 \pm 0,03$	0,009
Placas ACCD n(%)	2 (7,1)	3 (12)	0,65
Espessura íntima média ACCE (mm)*	$0,79 \pm 0,05$	$0,86 \pm 0,04$	0,08
Placas ACCE n(%)	2 (7,1)	3 (12)	0,65
Espessura íntima média média (mm)*	$0,75 \pm 0,03$	$0,81 \pm 0,04$	0,02
Escore de cálcio de Agatston	$32,8 \pm 19,4$	$9,4 \pm 4,4$	0,26
Hipertrofia ventricular esquerda n(%)	2 (7,1)	0 (0)	0,49
Remodelamento concêntrico do VE n(%)	1 (3,5)	3 (11,5)	0,35
Sedentarismo n(%)	11 (40,7)	16 (59,3)	0,17
Escore de risco de Framingham (%/10anos)	$6,5 \pm 0,9$	$6,5 \pm 1,3$	0,86
Risco ERF n(%)			
Baixo	21 (75)	21 (80)	0,17
moderado	7 (25)	3 (11)	0,11
Risco cardiovascular ajustado n(%)			
Baixo	8 (29)	6 (23)	0,69
Moderado	14 (50)	16 (62)	0,69
Alto	6 (21)	4 (15)	0,97
Pressão arterial sistólica (mmHg)	$125 \pm 2,4$	$130 \pm 2,8$	0,16
Pressão arterial diastólica (mmHg)	$73 \pm 1,7$	$73 \pm 1,9$	0,69
Frequência cardíaca (bpm)	$71 \pm 2,1$	$68 \pm 1,8$	0,35
Tempo de diagnóstico da HAS (anos)	$11,3 \pm 1,3$	$12,2 \pm 1,6$	0,67
Tempo de tratamento da HAS (anos)	$10,2 \pm 1,0$	$11,5 \pm 1,5$	0,81
Medicações pré-estudo			
I-ECA n (%)	27 (96)	23 (88)	0,34
Beta-bloqueadores n(%)	2 (7)	4 (15)	0,41
Uso de diurético n(%)	9 (32)	13 (50)	0,18
Medicações na randomização			
Dose Enalapril (mg/dia)	$24,4 \pm 2,25$	$24,4 \pm 4,8$	0,99
Uso de hidroclorotiazida n(%)	15 (53,6)	10 (38,5)	0,29
Aderência n(%)	28 (100)	26 (100)	0,90

Características	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	p
<b>Teste ergométrico</b>			
Capacidade de exercício (Mets)	11,7 ± 2,54	11,62 ± 3,45	0,91
%FC máxima atingida	97,5 ± 1,7	98,9 ± 1,4	0,53
<b>Escore de risco de Duke</b>	10,7 ± 3,69	10,8 ± 3,57	0,89
<b>Disfunção diastólica na seleção n(%)</b>	28 (100)	26 (100)	0,99
<b>Graus de DD n(%) na seleção</b>			0,57
Grau I	14 (50)	14 (57,7)	
Grau II	14 (50)	12 (42,3)	
<b>Disfunção diastólica na randomização n(%)</b>	26 (93)	21 (81)	0,24
<b>Graus de DD n(%) na randomização<sup>1</sup></b>			
Normal	2 (7,1)	5 (19,2)	0,37
Grau I	13 (46,4)	12 (46,2)	0,36
Grau II	13 (46,4)	9 (40,9)	0,20

\*Variáveis de distribuição não paramétrica. <sup>1</sup>Dados conhecidos ao fim do estudo. DD - disfunção diastólica.

VE - ventrículo esquerdo.

Tabela 2 – Características laboratoriais dos pacientes nos grupos de estudo.

Laboratório	BASAL		p
	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	
Colesterol total (mg/dl)	196 ± 5,5	191 ± 6	0,48
LDL (mg/dl)	122 ± 4,5	119 ± 5,6	0,68
HDL (mg/dl)*	51 ± 2,65	48 ± 2,8	0,23
Triglicéridas (mg/dl)	114 ± 11	117 ± 12	0,84
PCRus (mg/dl)*	0,35 ± 0,05	0,37 ± 0,06	0,79
Microalbuminúria (ug/min)*	8 ± 1,89	4,6 ± 0,5	0,79
Glicemia (mg/dl)*	89 ± 1,17	86 ± 1,47	0,13
Teste de tolerância à glicose (mg/dl)	105 ± 4	106 ± 4	0,86
Hb (g/dl)	14,3 ± 0,2	14,4 ± 0,2	0,76
Ht %	44 ± 0,75	45 ± 0,67	0,17
Leucograma (/ul)	5677 ± 261	6079 ± 308	0,32
Plaquetas (/ul)*	233653 ± 9625	245440 ± 14302	0,34
Sódio sérico (mEq/l)	144 ± 0,38	145 ± 0,41	0,77
Potássio sérico (mEq/l)*	4,44 ± 0,06	4,37 ± 0,07	0,36
Uréia (mg/dl)*	29 ± 1,21	29 ± 2,07	0,65
Creatinina(mg/dl)	0,81 ± 0,02	0,82 ± 0,04	0,79
Magnésio (mg/dl)	1,7 ± 0,2	1,7 ± 0,4	0,65
Acido úrico (mg/dl)	4,6 ± 0,18	4,9 ± 0,28	0,53
TSH*	1,91 ± 0,15	1,95 ± 0,19	0,88

\*Variáveis de distribuição não paramétrica

## **5.2. Características ecocardiográficas, nos grupos de estudo, no basal e no fim do estudo**

### **5.2.1. Comparação das características do ecocardiograma de repouso nos grupos de estudo, no fim do tratamento, em relação ao basal**

As principais medidas ecocardiográficas das câmaras esquerdas estão representadas na tabela 3 e incluem: volume do átrio esquerdo indexado para a superfície corpórea, espessura do septo interventricular, espessura da parede posterior, diâmetros ventriculares diastólico e sistólico, fração de ejeção do VE, espessura relativa e índice de massa. Não houve diferença entre os grupos no basal para nenhuma das variáveis. Ao fim do tratamento, o volume do átrio esquerdo máximo indexado (IVAE) reduziu significativamente no grupo tratado com estatina tanto na comparação intragrupo ( $p < 0,001$ ) quanto em relação ao placebo ( $p = 0,048$ ) (tabela 3 e gráfico 1). Tanto os pacientes do grupo tratado com enalapril e placebo quanto os do grupo tratado com enalapril e estatina reduziram discreta, mas significativamente, a espessura da parede posterior, espessura do septo interventricular e a espessura relativa do ventrículo esquerdo, conforme demonstrado na tabela 3 e nos gráficos 2, 3 e 4. Dessa forma, não houve diferenças significativas entre os grupos para essas variáveis. Houve um aumento discreto, mas significativo no diâmetro diastólico final do VE no grupo estatina ( $1,69 \pm 0,4\text{mm}$ ;  $p < 0,001$ ), mas não no grupo placebo ( $0,69 \pm 0,4\text{mm}$ ;  $p = \text{NS}$ ), entretanto, nenhuma diferença foi encontrada na comparação entre os dois grupos ( $p = 0,12$ ).

Tabela 3 – Comparação das características do ecocardiograma de repouso nos grupos de estudo, no fim do tratamento, em relação ao basal.

Variáveis	BASAL		20 SEMANAS		Variação		p <sup>1</sup>
	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	
IVAE <sup>2</sup> (ml/m <sup>2</sup> )	23,5 ± 1,0	24,5 ± 0,9	23,2 ± 1,1	21,1 ± 0,8	-0,25 ± 1,22	-3,3 ± 0,9†	0,048
SIVd <sup>3</sup> (mm)	8,5 ± 0,019	8,4 ± 0,02	8,1 ± 0,019	8,0 ± 0,02	-0,34 ± 0,1*	-0,38 ± 0,1*	0,88
PPVE <sup>4</sup> (mm)	8,6 ± 0,019	8,1 ± 0,02	8,5 ± 0,019	8,1 ± 0,02	-0,47 ± 0,1*	-0,39 ± 0,1*	0,76
DDFVE <sup>5</sup> (mm)	48,4 ± 0,13	46,7 ± 0,14	49,1 ± 0,13	48,4 ± 0,14	0,69 ± 0,4	1,69 ± 0,4†	0,12
DSFVE <sup>6</sup> (mm)	29,3 ± 0,11	28,6 ± 0,12	29,0 ± 0,11	29 ± 0,12	-0,28 ± 0,33	0,42 ± 0,45	0,15
FEVE <sup>7</sup> (%)	69,3 ± 0,18	68,7 ± 0,2	71,3 ± 0,18	70,0 ± 0,19	2,08 ± 0,8	1,3 ± 0,9	0,53
ERVE <sup>8</sup>	0,35 ± 0,0	0,36 ± 0,0	0,33 ± 0,0	0,34 ± 0,0	-0,025 ± 0,0*	-0,029 ± 0,0†	0,71
IMVE <sup>9</sup> (g/m <sup>2</sup> )	81,2 ± 0,53	77,7 ± 0,55	79,1 ± 0,51	75,9 ± 0,55	-2,11 ± 3	-1,79 ± 3,1	0,94

<sup>1</sup>Diferença entre os grupos do fim em relação ao basal. <sup>2</sup>Volume AE/SC. <sup>3</sup>Septo interventricular. <sup>4</sup>Parede posterior do VE. <sup>5</sup>Diâmetro diastólico final do VE. <sup>6</sup>Diâmetro sistólico final do VE. <sup>7</sup>Fração de ejeção do VE. <sup>8</sup>Espessura relativa do VE. <sup>9</sup>Índice de massa do VE \*p < 0,05 intragrupo. †p < 0,001 intragrupo.

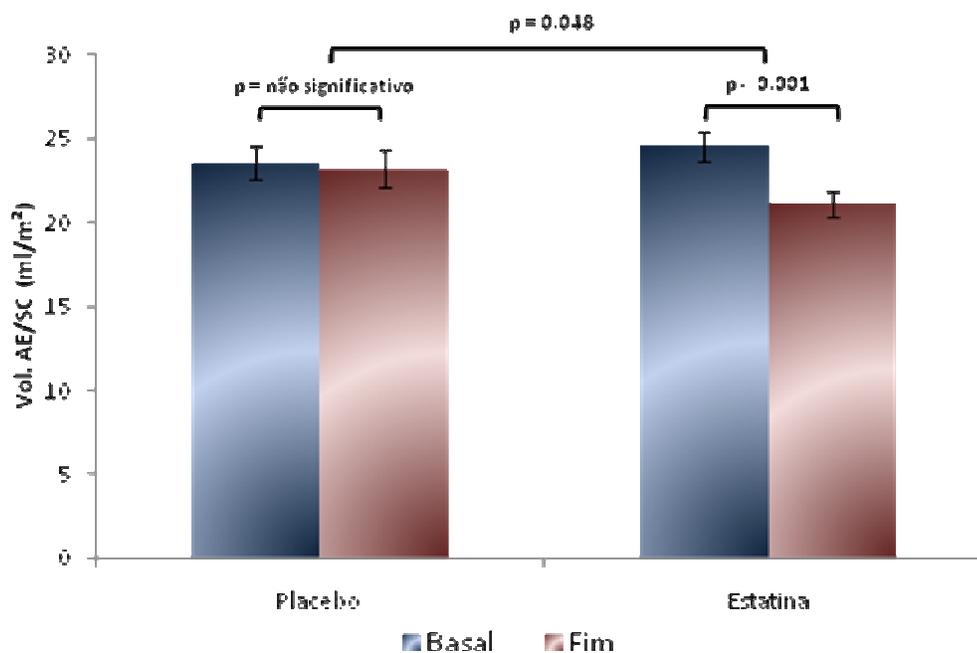


Gráfico 1 – Comparação do volume AE/SC nos grupos de estudo, no fim do tratamento, em relação ao basal.

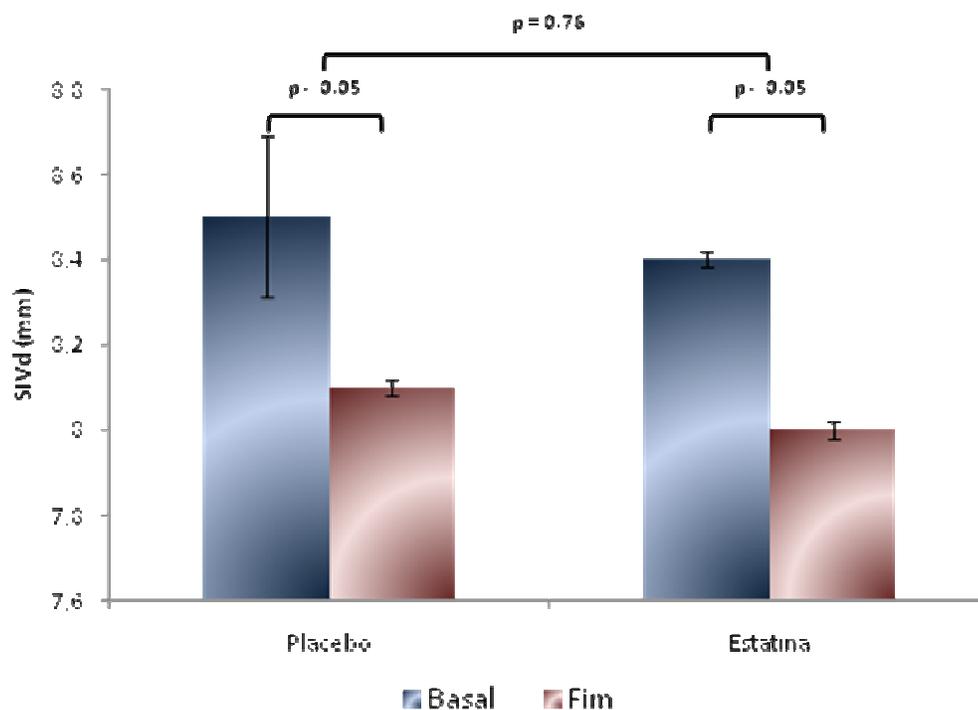


Gráfico 2 – Comparação do septo interventricular nos grupos de estudo, no fim do tratamento, em relação ao basal.

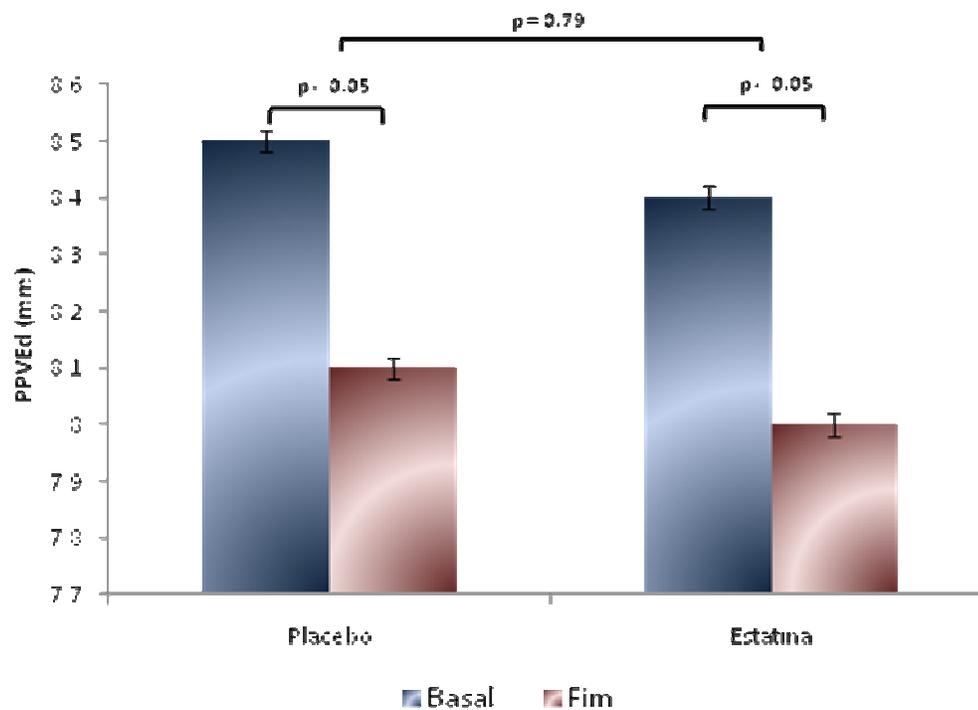


Gráfico 3 – Comparação da parede posterior do VE nos grupos de estudo, no fim do tratamento, em relação ao basal.

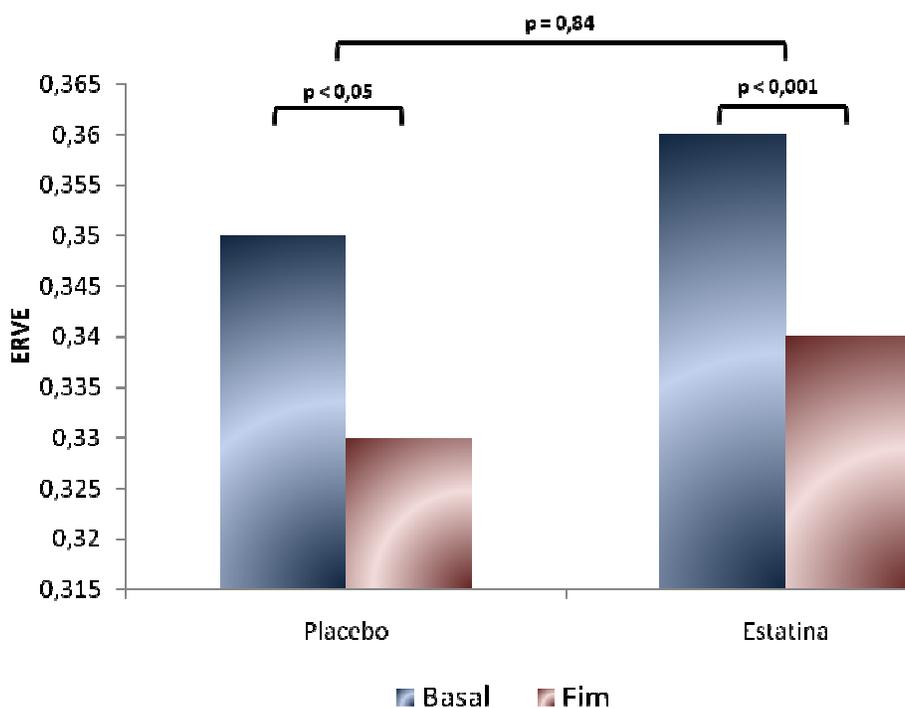


Gráfico 4 – Comparação da espessura relativa do VE nos grupos de estudo, no fim do tratamento, em relação ao basal.

### 5.2.2. Dados gerais do eco de estresse

A avaliação do índice de escore de contratilidade nos 17 segmentos para a pesquisa de isquemia foi adequada em todos os pacientes. Nenhum paciente desenvolveu critérios eletrocardiográficos ou ecocardiográficos de isquemia. Um paciente, em cada grupo, teve o teste considerado como ineficaz por não atingir 85% da FC máxima, mas estes pacientes tinham teste ergométrico negativo. À exceção de dois pacientes, todos receberam injeção rápida de metoprolol, que aumenta a sensibilidade para a pesquisa de isquemia<sup>72</sup>. Todos os pacientes apresentaram eletrocardiograma normal no repouso e apenas um, no grupo placebo, desenvolveu ritmo idioventricular acelerado no pico do estresse, bem tolerado. Não houve efeitos colaterais relatados ou complicações.

### 5.2.3. Factibilidade de aquisição das variáveis de Doppler ao longo do estresse

Todos os índices de Doppler convencional e tecidual foram obtidos em 100% dos exames no repouso. No estágio da baixa dose de dobutamina, as ondas E e A foram adquiridas em 86% dos exames no grupo placebo, 93% dos exames no grupo estatina e as ondas e', a' e s em 100% dos exames em ambos os grupos. No pico do estresse, conforme relatado na literatura<sup>92</sup>, tornou-se muito frequente a fusão das ondas E e A ou das ondas e' e a' devido ao aumento da frequência cardíaca (53% fusão E/A e 25% fusão e'/a'). Dessa forma, os índices de Doppler adquiridos neste estágio foram excluídos.

### 5.2.4. Resposta das pressões sistólica e diastólica (mmHg) e da frequência cardíaca (bpm) à infusão de dobutamina, antes e após o tratamento, nos dois grupos

Na tabela 4 estão representadas as respostas das pressões sistólica e diastólica, da frequência cardíaca e do duplo produto à infusão de dobutamina nos dois grupos, no repouso e na baixa dose do estresse com dobutamina, antes e após o tratamento. A resposta pressórica nos dois grupos foi similar. No basal, o duplo produto tendeu a ser maior no grupo estatina em relação ao grupo placebo (p = 0,08).

Tabela 4 - Resposta das pressões sistólica e diastólica e da frequência cardíaca à infusão de dobutamina, antes e após o tratamento, nos dois grupos.

Variáveis	BASAL		p <sup>o</sup>	20 SEMANAS		p <sup>1</sup>
	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)		Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	
<b>Basal</b>						
PAS (mmHg)	127 ± 2,6	131 ± 3,0	0,33	131 ± 3,1	134 ± 2,3	0,85
PAD (mmHg)	72 ± 2,0	72 ± 2,1	1,0	75 ± 1,8	77 ± 1,8	0,41
FC (bpm)	66 ± 2,0	70 ± 1,9	0,18	66 ± 1,9	66 ± 2,0	0,29
Duplo produto	8445 ± 287	9273 ± 387	0,08	8665 ± 316	9005 ± 328	0,32
<b>Baixa dose</b>						
PAS (mmHg)	142 ± 4,3	149 ± 4,7	0,30	146 ± 4,0	150 ± 6,4	0,63
PAD (mmHg)	64 ± 1,8	66 ± 2,2	0,47	63 ± 2,0	67 ± 3,1	0,51
FC (bpm)	81 ± 4,4	87 ± 3,3	0,31	84 ± 2,6	81 ± 4,1	0,14
Duplo produto	11544 ± 679	13109 ± 681	0,11	12222 ± 390	12442 ± 952	0,17

<sup>o</sup> Diferença entre os grupos. <sup>1</sup>Diferença entre os grupos do fim em relação ao basal.

### 5.2.5. Comparação das variáveis Doppler diastólicas e sistólicas no repouso e no estresse, no fim do tratamento, em relação ao basal

As principais variáveis estão demonstradas na tabela 5. Todos os parâmetros de Doppler tecidual apresentados são a média dos quatro anéis. Não houve diferenças entre os grupos para nenhuma das variáveis Doppler, em nenhum dos estágios, antes do tratamento. Ao fim do tratamento, o grupo estatina apresentou um aumento significativo da razão E/A adquirida no repouso em relação ao início do tratamento ( $p = 0,03$ ) (gráfico 5). As demais variáveis de Doppler convencional diastólicas (E, A) e de Doppler tecidual diastólicas ( $e'$ ,  $a'$ ,  $e/a$ ,  $E/e'$ , RDVE) e sistólicas (s e RCVE) não apresentaram diferenças significativas entre os grupos do fim, em relação ao início do tratamento, nem no repouso, nem na baixa dose de dobutamina.

Nas comparações intragrupos para as variáveis diastólicas, somente o grupo estatina apresentou também um discreto e significativo aumento da onda E ( $p = 0,02$ ) e um discreto e marginalmente significativo aumento da velocidade  $e'$  do repouso ( $p = 0,05$ ) do fim, em relação ao início do tratamento (gráfico 6), entretanto, não houve diferença entre os grupos. A velocidade de  $e'$  na baixa dose do estresse apresentou um aumento significativo em ambos os grupos e, portanto, não houve diferença entre os grupos. Esse aumento de  $e'$  na baixa dose, entretanto, não veio acompanhado de um aumento na reserva diastólica do VE.

Na comparação intragrupos para as variáveis sistólicas, não houve mudanças no repouso. Na baixa dose de dobutamina, os índices de função sistólica medidos ao Doppler tecidual (s, RCVE) aumentaram discretamente, mas significativamente, em ambos os grupos. O gráfico 7 representa a RCVE no basal e no fim do tratamento, nos dois grupos de estudo.

Tabela 5 – Comparação das variáveis Doppler no repouso e no estresse, no fim do tratamento, em relação ao basal.

Variáveis*	BASAL		20 SEMANAS		Variação		p <sup>†</sup>
	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	
<b>Repouso</b>							
E mit (cm/s) <sup>2</sup>	64,1 ± 3,4	63,3 ± 3,6	66,4 ± 3,4	68,7 ± 3,6	2,25 ± 2,65	5,44 ± 2,36*	0,37
A mit (cm/s) <sup>2</sup>	63,2 ± 2,87	65,4 ± 3,17	64,0 ± 2,5	62,8 ± 3,74	0,87 ± 2,58	-2,65 ± 2,93	0,37
E/A <sup>2</sup>	1,06 ± 0,05	1,00 ± 0,05	1,06 ± 0,04	1,18 ± 0,06	0,00 ± 0,05	0,17 ± 0,05*	0,03
TDE <sup>2</sup> (ms)	242 ± 12	229 ± 10	222 ± 10	216 ± 10	-12 ± 2,7	-13 ± 2,8	0,93
$e'$ (cm/s) <sup>3</sup>	9,74 ± 0,5	9,57 ± 0,5	10,11 ± 0,5	10,17 ± 0,5	0,33 ± 0,27	0,59 ± 0,3§	0,51

continua

Variáveis*	BASAL		20 SEMANAS		Variação		p <sup>1</sup>
	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	
a' (cm/s) <sup>3</sup>	10,4 ± 0,34	10,0 ± 0,25	10,5 ± 0,29	10,1 ± 0,29	-0,02 ± 0,27	0,08 ± 0,25	0,76
s (cm/s) <sup>4</sup>	8,8 ± 0,4	8,6 ± 0,5	9,03 ± 0,5	8,85 ± 0,5	0,19 ± 0,19	0,24 ± 0,16	0,84
e/a <sup>3</sup>	1,07 ± 0,12	0,99 ± 0,05	1,01 ± 0,04	1,04 ± 0,05	-0,05 ± 0,09	0,05 ± 0,04	0,40
E/e' <sup>3</sup>	6,9 ± 0,36	7,1 ± 0,37	6,9 ± 0,36	7,1 ± 0,37	-0,0 ± 0,22	-0,1 ± 0,29	0,99
<b>Baixa dose</b>							
E mit (cm/s) <sup>2</sup>	76,5 ± 3,7	75,1 ± 3,7	80,1 ± 3,6	80,5 ± 3,7	3 ± 3,9	4 ± 4,1	0,85
e' (cm/s) <sup>3</sup>	11,7 ± 0,57	11,6 ± 0,58	12,5 ± 0,5	12,6 ± 0,5	0,92 ± 0,38*	1,01 ± 0,46*	0,89
e/a <sup>3</sup>	0,98 ± 0,05	0,93 ± 0,04	1,06 ± 0,05	1,21 ± 0,16	0,06 ± 0,03*	0,08 ± 0,03*	0,75
s (cm/s) <sup>4</sup>	13,5 ± 0,4	13,6 ± 0,5	14,9 ± 0,5	14,9 ± 0,5	1,47 ± 0,26‡	1,24 ± 0,40*	0,69
E/e' <sup>3</sup>	7 ± 0,38	7 ± 0,38	6,7 ± 0,37	6,7 ± 0,37	-0,2 ± 0,26	-0,3 ± 0,23	0,81
RCVE <sup>4</sup>	0,53 ± 0,03	0,58 ± 0,05	0,66 ± 0,0	0,70 ± 0,0	0,12 ± 0,04*	0,12 ± 0,04*	0,66
RDVE <sup>3</sup>	0,21 ± 0,04	0,23 ± 0,03	0,25 ± 0,03	0,25 ± 0,05	0,04 ± 0,04	0,02 ± 0,04	0,74

<sup>1</sup>Diferença entre os grupos do fim em relação ao basal. <sup>2</sup>Variáveis diastólicas ao Doppler convencional. <sup>3</sup>Variáveis diastólicas ao Doppler tecidual. <sup>4</sup>Variáveis sistólicas ao Doppler tecidual. RCVE – reserva contrátil do VE. RDVE – reserva diastólica do VE. \*p < 0,05 intragrupo. † p < 0,05 intragrupo. ‡ p < 0,0001 intragrupo

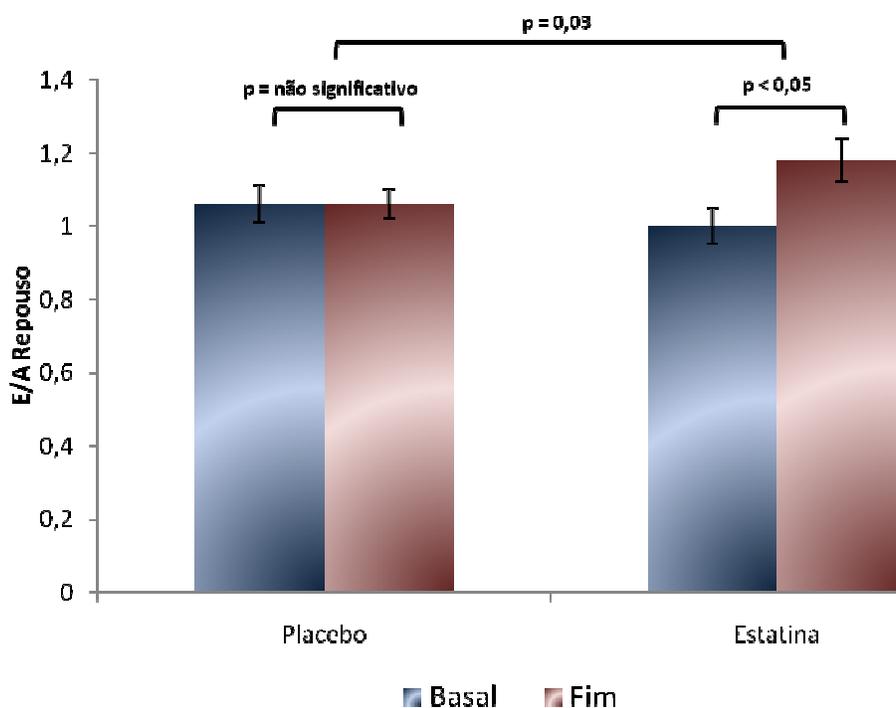


Gráfico 5 – Comparação da razão E/A nos grupos de estudo, no fim do tratamento, em relação ao basal.

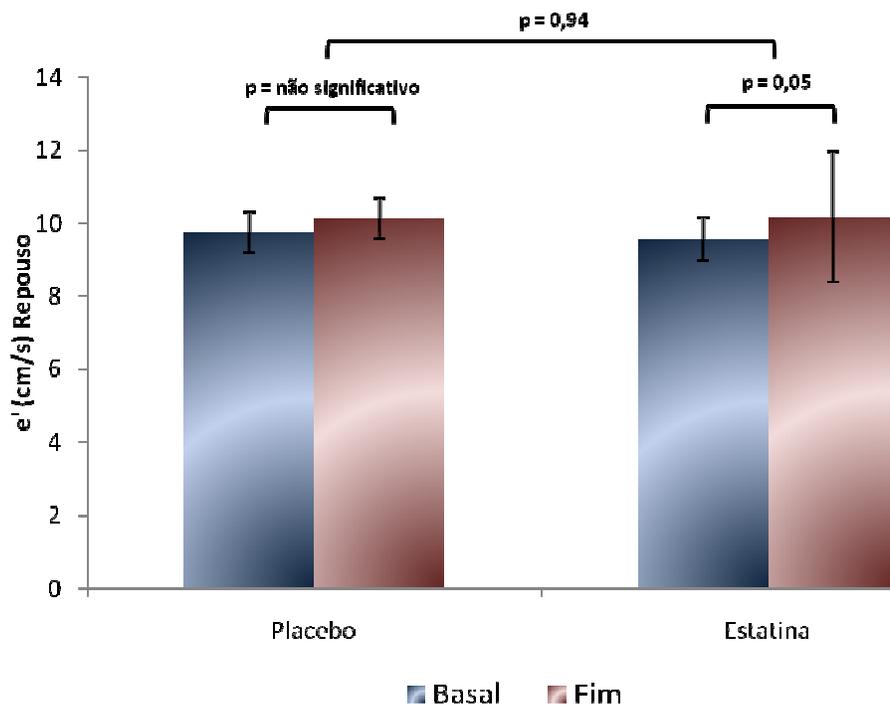


Gráfico 6 – Comparação da velocidade de  $e'$  do repouso nos grupos de estudo, no fim do tratamento, em relação ao basal.

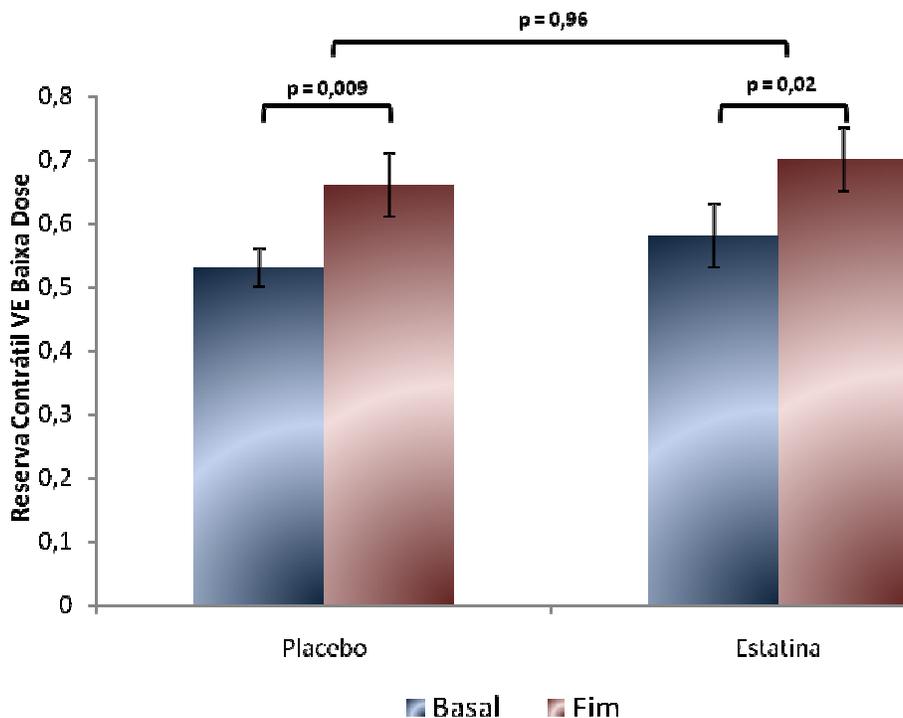


Gráfico 7 – Comparação da reserva contrátil do VE nos grupos de estudo, no fim do tratamento, em relação ao basal.

Uma análise das variáveis diastólicas ( $e'$ ,  $a'$ ,  $e'/a'$ ,  $E/e'$ , RDVE) e sistólicas teciduais ( $s$ , RCVE) adquiridas ao Doppler tecidual no anel septal, lateral e a média resultante destes 2 anéis (sítios mais comumente empregados na prática clínica) está apresentada no anexo D. Na comparação entre os grupos, esta análise mostra resultados similares aos encontrados na análise da média dos 4 anéis (medida adotada neste estudo).

### **5.3. Comparação das pressões sistólica e diastólica e frequência cardíaca nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal**

As pressões sistólicas (PAS), diastólicas (PAD) e frequência cardíaca (FC) medidas ao longo do acompanhamento no consultório, bem como as variações do fim em relação ao início do tratamento, estão apresentadas na tabela 6. Houve uma redução da PAS no grupo estatina em comparação ao grupo placebo (-4mmHg para estatina e +5mmHg para placebo;  $p = 0,02$ ), que alcançou significância estatística no último mês. O gráfico 8 permite demonstrar melhor o comportamento da PAS nos dois grupos. No período analisado, o gráfico sugere que o grupo estatina apresenta uma tendência de queda progressiva e estabilização dos níveis de PAS em relação ao basal, até que no último mês a diferença de PAS no grupo estatina em relação ao grupo placebo se torna estatisticamente significativa. O grupo placebo cursa com uma elevação no primeiro mês, depois com uma queda progressiva nos meses subsequentes e, no final do acompanhamento, uma nova elevação. Essa diferença de comportamento fica ainda mais evidente, quando comparadas as variações da PAS nos dois grupos em cada momento em relação ao basal (gráfico 9). Observa-se que no primeiro mês, o grupo estatina reduz a pressão de forma marginalmente significativa (-2mmHg;  $p = 0,06$ ), em relação ao grupo placebo. No segundo mês, o grupo estatina eleva a pressão de forma não significativa, mas logo após tende a reduzir progressivamente até que no último mês alcança significância em relação ao grupo placebo. A pressão diastólica e a frequência cardíaca não foram significativamente diferentes entre os grupos. A análise do comportamento dessas variáveis, ao longo do tempo, está demonstrada nos gráficos 10 e 11. Observa-se que tanto a PAD quanto a FC apresentam comportamentos semelhantes ao da PAS, ou seja, níveis mais estáveis no grupo estatina e maiores flutuações no grupo placebo. Apesar de não ter havido diferenças estatisticamente significativas entre os grupos

quanto a essas variações, a PAD e a FC tendem a se elevar no último mês no grupo placebo, ao passo que o grupo estatina tende a uma maior estabilização desses parâmetros nos últimos meses.

Tabela 6 – Comparação das pressões sistólica e diastólica e frequência cardíaca nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.

	Basal	1º. mês	2º. mês	3º. mês	4º. mês	5. mês	Varição Fim - basal
<b>PAS (mmHg)</b>							
Placebo (%var)	125 ± 2,0	129 ± 3,4	124 ± 2,8	124 ± 2,2	122 ± 2,8	129 ± 2,6	5,2 ± 3,2
Estatina (%var)	130 ± 2,7	127 ± 2,9	128 ± 3,3	127 ± 3,5	124 ± 2,5	126 ± 2,5*	-4,4 ± 2,3*
<b>PAD (mmHg)</b>							
Placebo (%var)	73 ± 1,7	76 ± 2,07	73 ± 1,32	72 ± 1,13	74 ± 1,9	75 ± 1,7	2,03 ± 2,4
Estatina (%var)	73 ± 1,76	76 ± 2,35	75 ± 1,96	76 ± 1,57	74 ± 1,96	74 ± 1,57	1,7 ± 1,7
<b>FC (bpm)</b>							
Placebo (%var)	71 ± 1,9	71 ± 1,7	67 ± 1,9	67 ± 1,7	68 ± 1,9	71 ± 1,9	-0,39 ± 2,4
Estatina (%var)	68 ± 1,76	67 ± 1,37	70 ± 1,17	67 ± 1,37	67 ± 1,57	68 ± 1,97	-0,2 ± 2,7

\* p < 0,05 diferença entre os grupos

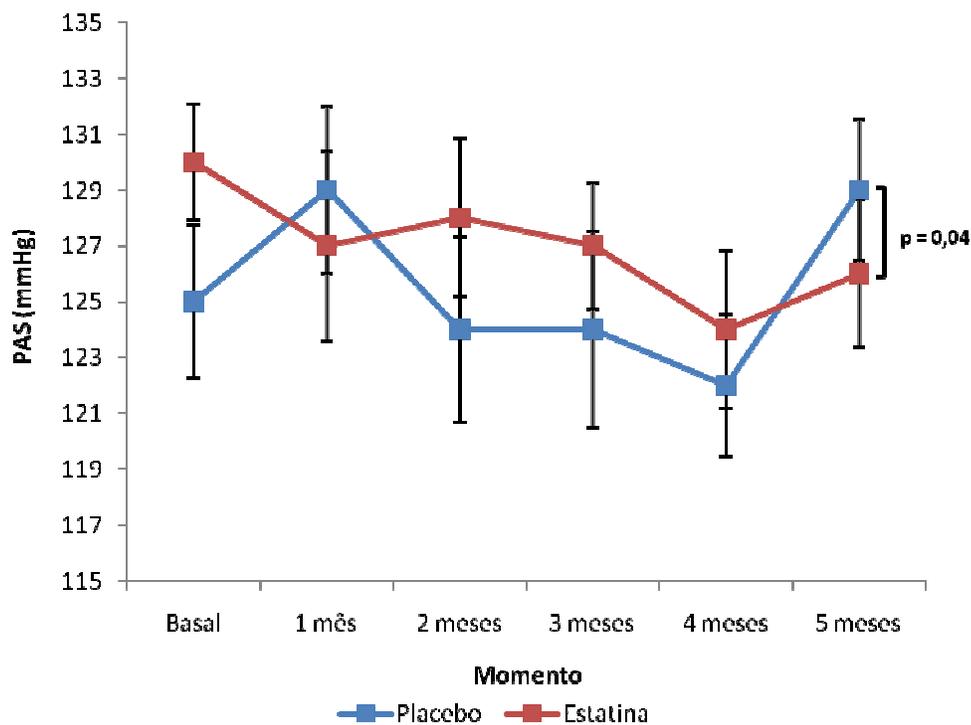


Gráfico 8 – Comparação da pressão arterial sistólica nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.

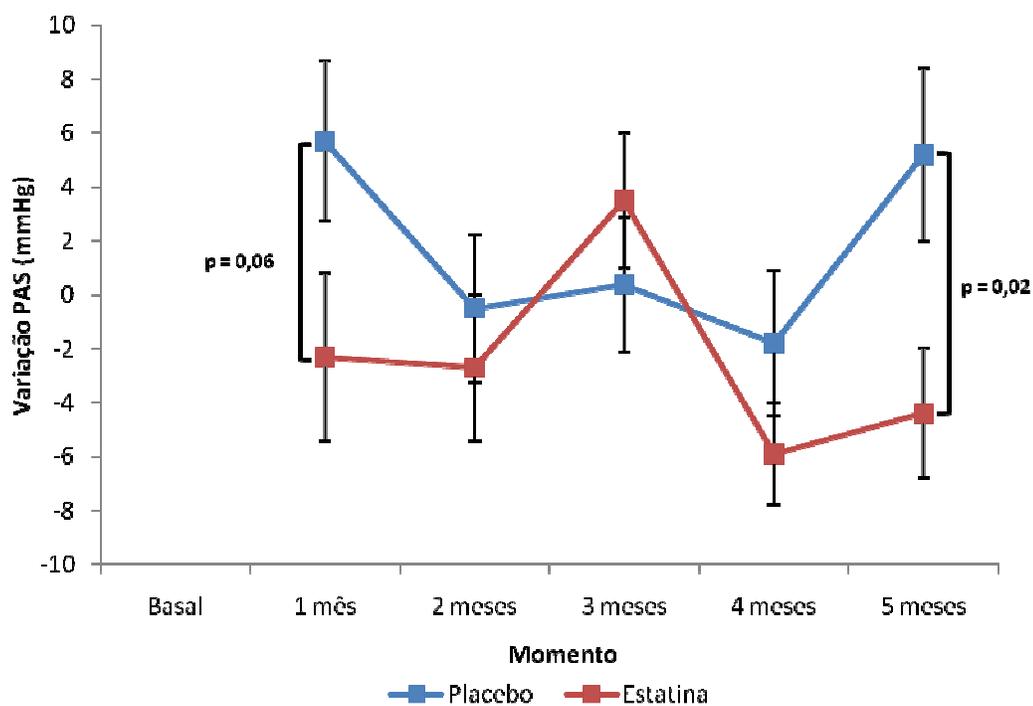


Gráfico 9 – Comparação das variações da pressão arterial sistólica nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.

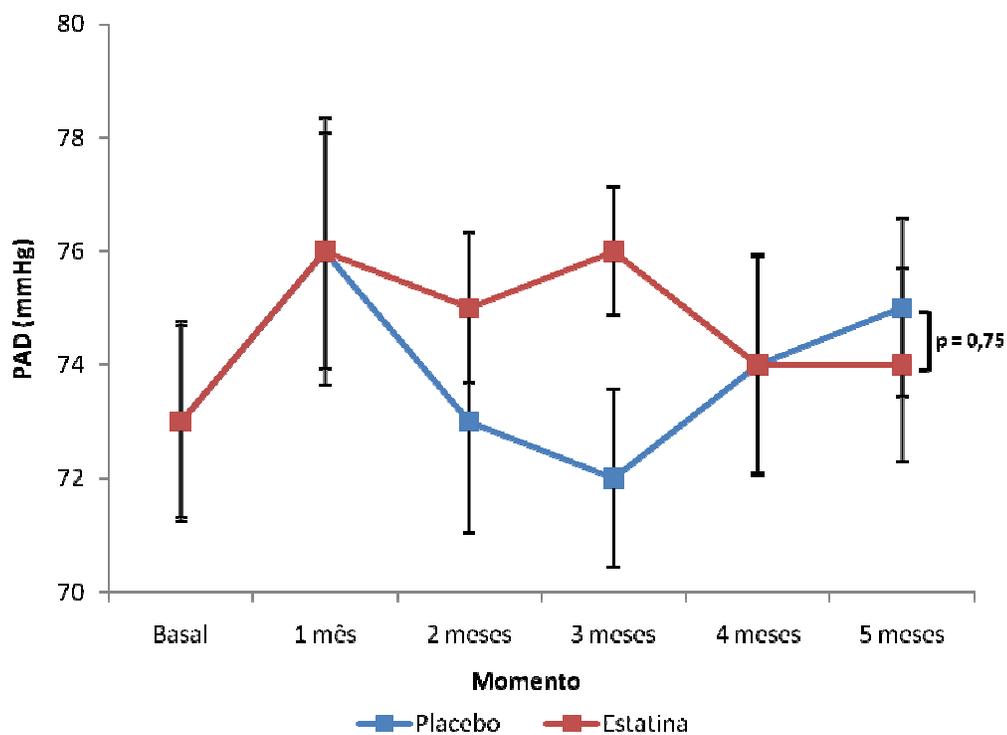


Gráfico 10 – Comparação da pressão arterial diastólica nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.

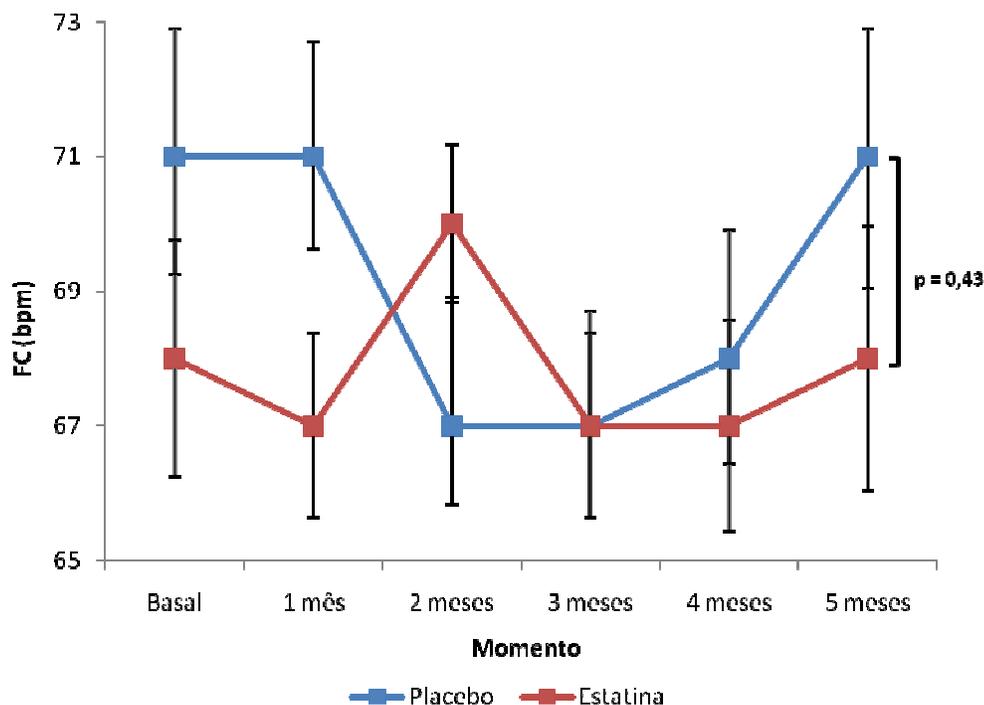


Gráfico 11 – Comparação da frequência cardíaca nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.

#### 5.4. Comparação da dose das medicações anti-hipertensivas e da aderência no fim do tratamento, nos dois grupos, em relação ao basal

As medicações anti-hipertensivas foram ajustadas, ao longo do tratamento, para manter a pressão arterial < 135 x 85mmHg. As doses de enalapril bem como a porcentagem de uso da hidroclorotiazida e de aderência ao tratamento estão representadas na tabela 7. As doses de enalapril utilizadas não foram significativamente diferentes entre os grupos do fim em relação ao início do tratamento, entretanto, na comparação intragrupo, o grupo placebo utilizou uma dose significativa maior de enalapril ( $p = 0,03$ ), em relação ao início do tratamento. Essa variável está demonstrada em escala logarítmica no gráfico 12. Observa-se que, após o ajuste para o basal, o grupo placebo necessitou de doses progressivamente maiores de enalapril ao passo que o grupo estatina aumentou menos a dose e manteve doses estáveis a partir do 4º. mês, mas essa diferença não atingiu significância na comparação entre os grupos. Já a frequência de uso da hidroclorotiazida e a aderência ao tratamento foram similares entre os grupos do fim em relação ao início do tratamento.

Tabela 7 – Comparação da dose das medicações anti-hipertensivas e da aderência no fim do tratamento, nos dois grupos, em relação ao basal.

Medicamentos	Basal		5º. mês		P <sup>1</sup>
	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	
Enalapril (mg)	24,4 ± 2,2	24,4 ± 2,2	27 ± 2,2*	26 ± 2,1	0,24
Uso de HCTZ n(%)	15 (53,6)	10 (38,5)	13 (46)	9 (34,5)	0,67
Aderência n(%)	28 (100)	26 (100)	28 (100)	26 (100)	0,60

<sup>1</sup>Diferença entre os grupos do fim em relação ao basal. \* p < 0,05 intragrupo

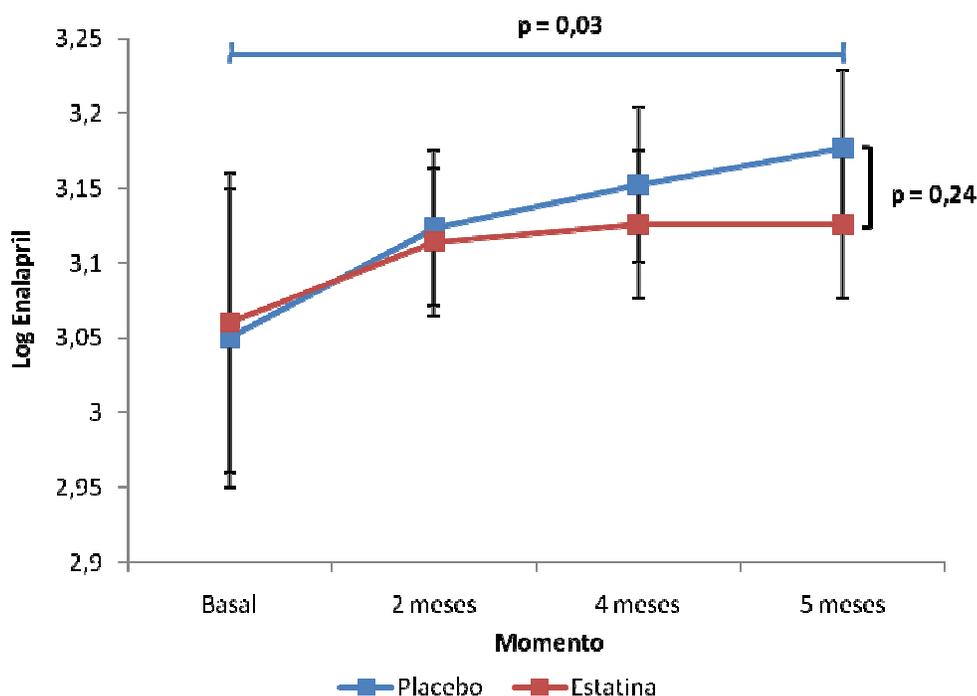


Gráfico 12 – Comparação das doses de enalapril nos dois grupos ao longo do tratamento.

### 5.5. Comparação dos níveis de lipídios nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal

A tabela 8 lista os níveis de colesterol total, LDL-colesterol (LDL-C), HDL-colesterol (HDL-C) e triglicéridas, ao longo do tratamento, bem como as variações do fim em relação ao início do tratamento. Houve uma redução significativa nos níveis de colesterol total e LDL-C no grupo estatina a partir do 2º. mês, que se manteve até o fim do tratamento ( $p < 0,0001$ ). Os níveis de HDL-C não alteraram significativamente em nenhum dos grupos. Os níveis de triglicéridas também reduziram significativamente no grupo estatina ( $p = 0,007$ ), mas essa redução só atingiu

significância estatística no último mês do estudo. Os gráficos 13, 14, 15 e 16 demonstram o comportamento dessas variáveis ao longo do tempo. O colesterol total e o LDL-C se mantiveram estáveis nos dois grupos, ao longo do acompanhamento, embora significativamente menores no grupo estatina (gráficos 13 e 14). Os níveis de HDL-C caíram e depois estabilizaram nos dois grupos, embora essas variações não tenham sido significativas (gráfico 15). Os níveis de triglicéridas caíram progressivamente no grupo estatina até que no fim do estudo, a redução foi estatisticamente significativa em relação ao grupo placebo. O grupo placebo apresentou uma tendência à elevação dos níveis de triglicéridas em relação ao basal, mas essa diferença não foi significativa na comparação intragrupo (gráfico 16).

Tabela 8 – Comparação dos níveis de lipídios nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.

Lipídios	Basal	2º. mês	4º. mês	5º. mês	Varição Fim - basal
<b>Colesterol total</b>					
Placebo	196 ± 5,5	200 ± 6,0	191 ± 9,8	203 ± 6,2	6,2 ± 5,6
Estatina	191 ± 6,0	143 ± 6,6‡	133 ± 4,7	144 ± 6,4	-47 ± 6,0‡
<b>LDL-C</b>					
Placebo	122 ± 4,5	124 ± 5,8	129 ± 6,2	130 ± 6,4	9,6 ± 4,8
Estatina	119 ± 5,5	74 ± 5,2‡	75 ± 3,5	78 ± 4,9	-41 ± 5,5‡
<b>HDL-C</b>					
Placebo	51 ± 2,64	51 ± 2,08	50 ± 2,45	47 ± 2,46	-2,7 ± 1,3
Estatina	47 ± 2,74	48 ± 2,15	47 ± 1,76	46 ± 2,15	-1,8 ± 1,8
<b>Triglicéridas</b>					
Placebo	114 ± 11	117 ± 12	113 ± 13	129 ± 13	15,3 ± 8,3
Estatina	117 ± 11	102 ± 9,2	91 ± 5,9	94 ± 7,2†	-22,8 ± 11,1†

† p < 0,01 intergrupos. ‡ p < 0,0001 intergrupos.

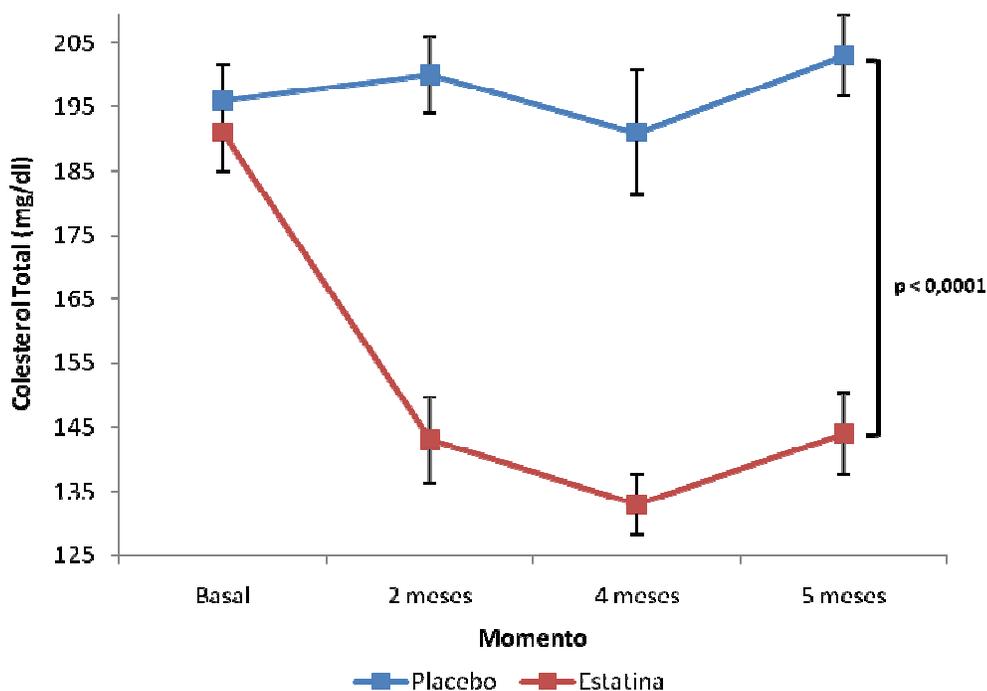


Gráfico 13 – Comparação dos níveis de colesterol nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.

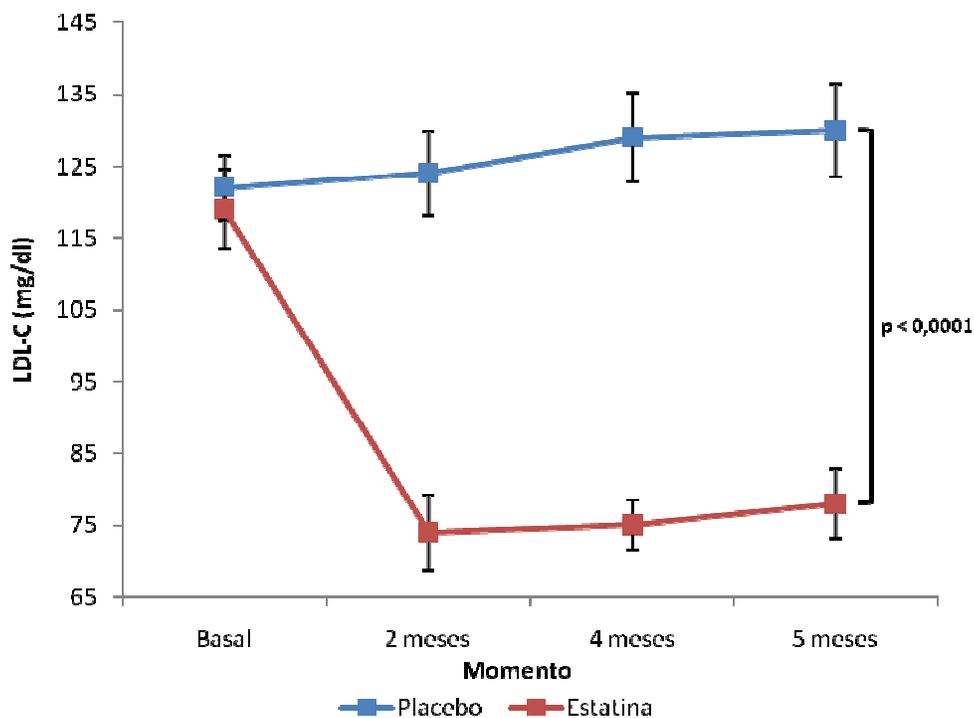


Gráfico 14 – Comparação dos níveis de LDL-C nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.

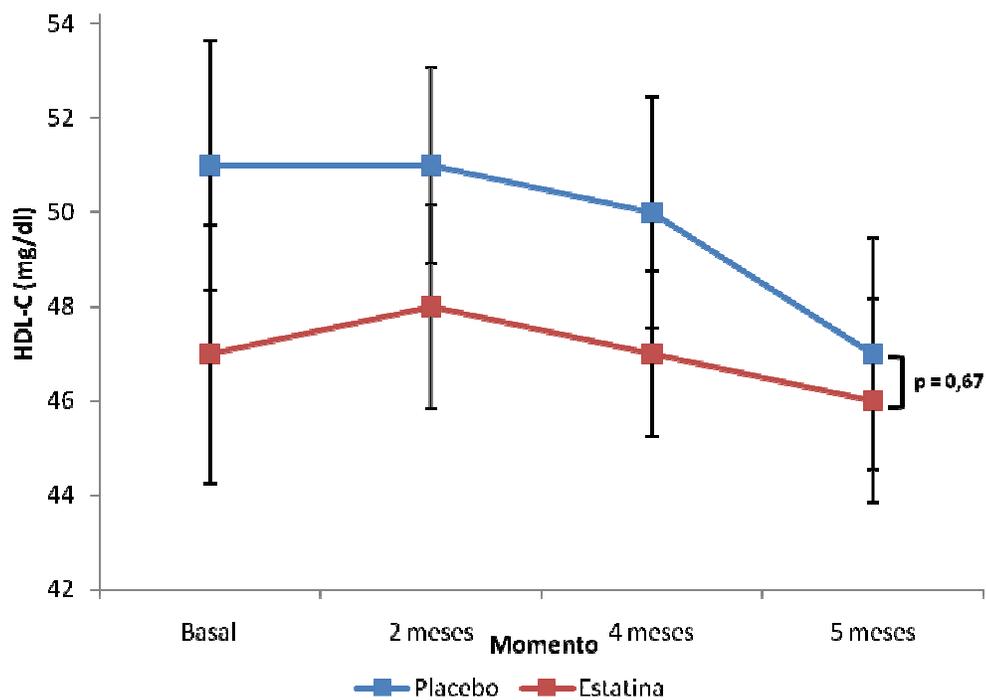


Gráfico 15 – Comparação dos níveis de HDL-C nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.

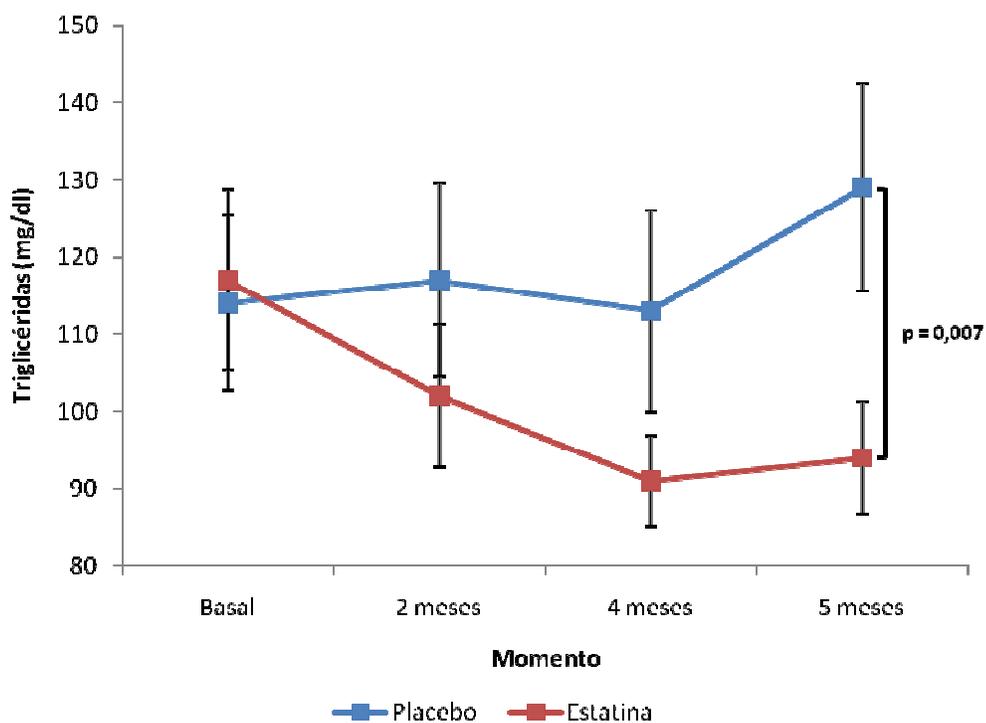


Gráfico 16 – Comparação dos níveis de triglicéridas nos dois grupos, ao longo do tratamento, em relação ao basal.

### 5.6. Correlações entre variações em índices de função diastólica, variações na pressão arterial e variações no colesterol

A tabela 9 apresenta correlações entre variáveis ecocardiográficas, PAS e colesterol. Não houve correlação entre variações da razão E/A e variações na PAS, no colesterol total, no LDL-C, na ERVE e no IVAE. Da mesma forma, não houve correlação entre a variação do IVAE e variações na PAS, no colesterol total, no LDL-C, na ERVE e na razão E/A.

A PAS, no grupo estatina, teve uma moderada e significativa correlação positiva com variações no colesterol ( $r = 0,66$ ;  $p = 0,0002$ ) (gráfico 17) e no LDL-C ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,004$ ) (gráfico 18).

Tabela 9 – Correlações entre variações de índices diastólicos, pressão arterial e colesterol.

		<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Delta E/A</b>	Delta PAS	0,05	0,78
	Delta colesterol total	-0,11	0,57
	Delta LDL-C	0,05	0,78
	Delta ERVE	-0,07	0,73
	Delta IVAE	0,12	0,35
<b>Delta IVAE</b>	Delta PAS	0,13	0,32
	Delta colesterol	0,14	0,28
	Delta LDL-C	0,10	0,46
	Delta E/A	0,12	0,35
	Delta ERVE	-0,03	0,81
<b>Delta PAS</b>	Delta colesterol total	0,66	0,0002
	Delta LDL-C	0,54	0,004

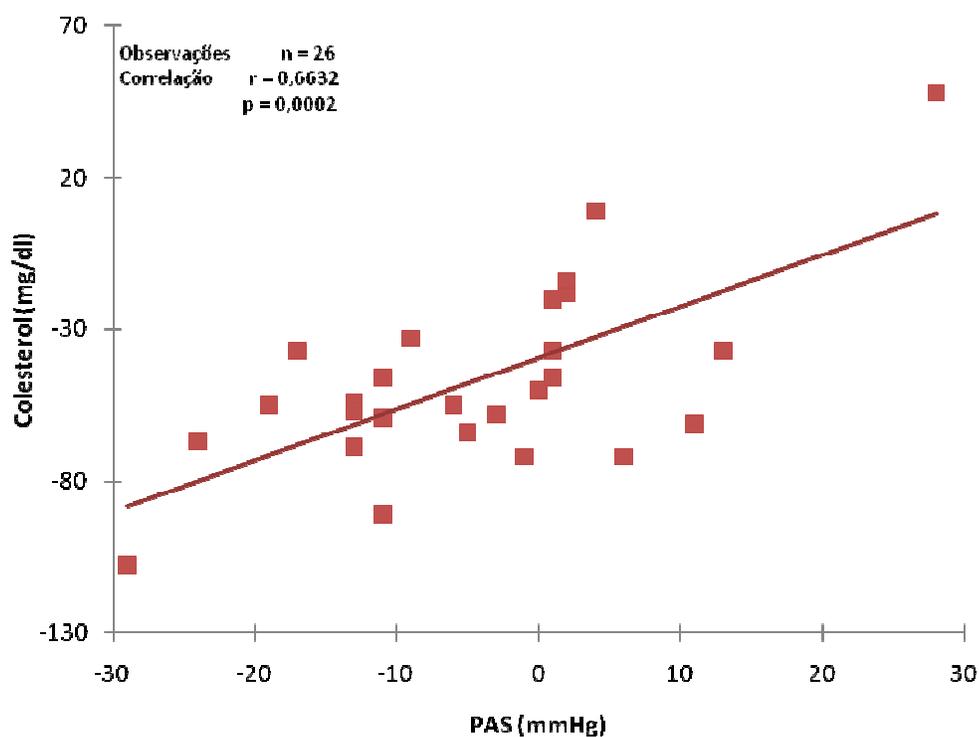


Gráfico 17 – Correlação entre variação da pressão arterial sistólica e variação do colesterol no grupo estatina.

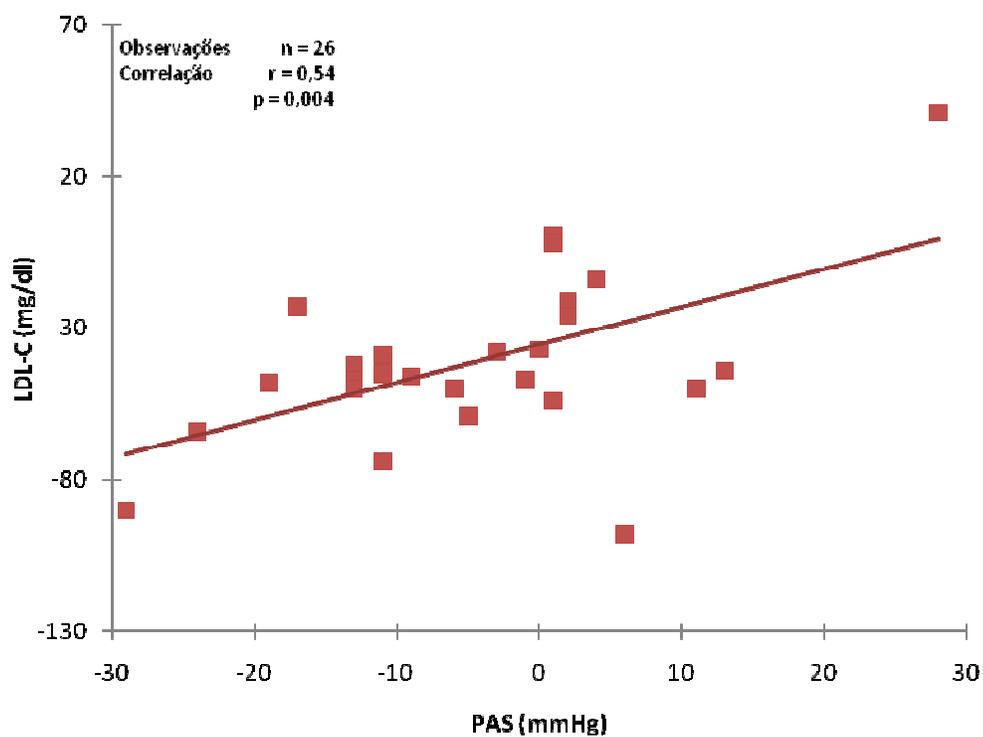


Gráfico 18 – Correlação entre variação da pressão arterial sistólica e variação do LDL-C no grupo estatina.

### 5.7. Comparação de fatores de risco cardiovascular nos dois grupos, ao final do tratamento, em relação ao basal

Nas tabelas 10 e 11 estão apresentados os valores de índice de massa corpórea (IMC), circunferência abdominal, proteína C reativa (PCR) e microalbuminúria. As dosagens de PCR e microalbuminúria foram perdidas em 7 pacientes no grupo placebo e em 6 pacientes no grupo estatina. Não houve diferenças entre os grupos para nenhuma das variáveis do fim em relação ao início do tratamento. Entretanto, na comparação dentro dos grupos, houve uma tendência marginalmente significativa à redução da PCR dentro do grupo estatina ( $p$  intragrupo = 0,06 para estatina) que não foi significativa em relação ao grupo placebo ( $p$  intergrupo = 0,52).

Tabela 10 – Comparação do IMC e da circunferência abdominal dois grupos, ao final do tratamento, em relação ao basal.

Variáveis	BASAL		5°. mês		Variação		p <sup>1</sup>
	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,9 ± 0,5	26,3 ± 0,5	26,7 ± 0,5	26,3 ± 0,5	- 0,1 ± 0,1	-0,03 ± 0,1	0,63
<b>Circ abdominal (cm)</b>	93,2 ± 1,3	90,5 ± 1,3	93,4 ± 1,3	90,7 ± 1,3	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,5	0,94

<sup>1</sup>Diferença entre os grupos do fim em relação ao basal.

Tabela 11 – Comparação do PCR e da microalbuminúria nos dois grupos, ao final do tratamento, em relação ao basal.

Variáveis	BASAL		5°. mês		Variação		p <sup>1</sup>
	Placebo (n= 21)	Estatina (n= 20)	Placebo (n= 21)	Estatina (n= 20)	Placebo (n= 21)	Estatina (n= 20)	
<b>PCRus (mg/dl)</b>	0,35 ± 0,06	0,37 ± 0,06	0,26 ± 0,06	0,20 ± 0,03	-0,08 ± 0,08	-0,16 ± 0,08	0,52
<b>Microalbu- minúria (ug/min)</b>	8 ± 2,18	4,6 ± 0,54	9,6 ± 0,9	6 ± 0,9	1,6 ± 2,6	1,3 ± 1,0	0,91

<sup>1</sup>Diferença entre os grupos do fim em relação ao basal.

### 5.8. Evolução clínica e segurança do tratamento

Os efeitos colaterais apresentados pelos pacientes nos dois grupos de estudo estão apresentados na tabela 12.

### *Sintomas*

A maioria dos pacientes evoluiu assintomática. No grupo estatina, um (1) paciente queixou-se de náusea persistente, ao fim do estudo, que cedeu espontaneamente e três (3) pacientes apresentaram hipotensão com necessidade de redução da dose de anti-hipertensivo. No grupo placebo, um (1) paciente apresentou náusea e diarreia (2-3x dia), aproximadamente um mês antes da suspensão da droga do estudo, sem elevação laboratorial associada, que remitiu espontaneamente. Dois (2) pacientes, um no grupo estatina e outro no grupo placebo, queixaram-se de tosse ao final do tratamento, um deles com necessidade de substituição do I-ECA, após o término do estudo.

### *Alterações laboratoriais*

No grupo placebo, quatro (4) pacientes apresentaram elevação de TGP ou de CK. Em três (3) pacientes essas elevações foram inexpressivas (< 2%). Em um (1) paciente, a TGO elevou três (3) vezes e a CK três vezes e meia (3,5) acima dos limites normais com remissão progressiva espontânea na vigência do tratamento. No grupo estatina, dez (10) pacientes apresentaram elevação ou de TGP, ou de CK, a maioria inexpressiva, mas dois (2) deles elevaram a TGP duas a três vezes e a CK duas vezes acima dos limites normais, também com remissão espontânea na vigência do tratamento. A tabela 13 compara os níveis de TGO, TGP e CK a cada 2 meses. Observa-se que, apesar dos níveis de TGP do grupo estatina serem apenas discretamente superiores aos níveis do grupo placebo, a diferença entre os grupos era estatisticamente significativa, já a partir do 2o. mês de tratamento, coincidente com a redução de lipídios. Os níveis de CK e TGO não foram diferentes entre os grupos.

Tabela 12 – Alterações clínicas e laboratoriais nos grupos de estudo ao longo do tratamento.

	Placebo (n)	Estatina (n)
Náusea	1	1
Diarreia	1	0
Hipotensão	0	3
Tosse	1	1
↑ TGP 2 - 3 x	1	2
↑ CK ≥ 2 x	1	2

Tabela 13 – Comparação dos níveis de TGO, TGP e CK nos dois grupos ao longo do tratamento.

	<b>Basal</b>	<b>2°. mês</b>	<b>4°. mês</b>	<b>5°. mês</b>
<b>TGO</b>				
Placebo	19 ± 1,15	21 ± 1,08	25 ± 1,83	24 ± 1,51
Estatina	19 ± 0,84	30 ± 2,23	31 ± 1,66	31 ± 1,97
<b>TGP</b>				
Placebo	38 ± 2,63	38 ± 1,7*	44 ± 2,8*	42 ± 2,72*
Estatina	38 ± 1,82	51 ± 3,53*	54 ± 3*	54 ± 4,12*
<b>CK</b>				
Placebo	100 ± 9,5	141 ± 15,65	178 ± 21,1	162 ± 27,41
Estatina	89 ± 7,23	136 ± 18,8	159 ± 22,1	117 ± 13,92

\* p < 0,05 diferença entre os grupos.

**DISCUSSÃO**

## 6. DISCUSSÃO

Este é o primeiro ensaio aleatorizado, duplo-cego e controlado com placebo que avaliou o efeito da estatina sobre a função diastólica em hipertensos não dislipidêmicos. Um novo e importante achado dessa investigação é que a estatina melhora parâmetros de função diastólica do VE em pacientes hipertensos com níveis de colesterol limítrofe e controlados com I-ECA. Embora o efeito nos parâmetros de função diastólica tenha sido pequeno em magnitude, a potencial relevância deste efeito se deve a significativa redução do volume do átrio esquerdo. Um segundo dado importante demonstrado neste estudo é que a estatina tem um efeito adicional na redução da pressão arterial, mesmo em hipertensos controlados. Por último, observou-se que o tratamento anti-hipertensivo com enalapril não melhorou a função diastólica, entretanto, melhorou a reserva contrátil, independente do uso adicional da estatina.

Evidências em estudos com modelos animais demonstraram benefício das estatinas na função diastólica<sup>45, 48</sup>. Até o momento, entretanto, este efeito não tem sido adequadamente testado em um ensaio controlado e aleatorizado numa população de hipertensos. Os estudos clínicos delineados primariamente para esse objetivo são abertos ou não aleatorizados e mostram resultados conflitantes<sup>93, 95</sup>. Dois desses estudos encontraram uma melhora de parâmetros diastólicos com o uso de atorvastatina<sup>93</sup> e pitavastatina<sup>94</sup>. Ao contrário, um outro estudo envolvendo dezessete (17) pacientes hipercolesterolêmicos e normotensos não mostrou nenhum benefício na função diastólica após tratamento com rosuvastatina<sup>95</sup>. A natureza não controlada ou não aleatorizada desses estudos, bem como o tamanho limitado da amostra fazem com que os resultados desses estudos não possam ser confrontados com os achados do presente estudo.

### 6.1. Características demográficas basais dos pacientes

As características basais dos pacientes foram similares em ambos os grupos de estudo, à exceção da espessura médio-intimal das carótidas que foi superior no grupo estatina. Entretanto, quando esse parâmetro de risco foi incluído na análise integrada do risco cardiovascular, não houve diferença entre os grupos. A maior parte da população estudada foi estimada como de baixo risco cardiovascular, conforme o escore de risco de Framingham. Por outro lado, ao se considerar fatores agravantes, tais como síndrome metabólica, espessura íntima média aumentada

e escore de cálcio, esta população foi reclassificada como de moderado risco cardiovascular, em sua maioria.

Os pacientes não tiveram sua terapia anti-hipertensiva suspensa em nenhum momento, por questões éticas, para assegurar um tratamento anti-hipertensivo contínuo. Apesar disso, influências do pré-tratamento provavelmente não interferiram nos resultados, uma vez que prévia terapia anti-hipertensiva bem como o tempo de tratamento e a duração da HAS eram similares em ambos os grupos. Além disso, antes da aleatorização, todos os pacientes passaram por uma fase pré-experimental de quatro semanas para uniformização das medicações anti-hipertensivas.

Os pacientes iniciaram o estudo com um controle mais adequado da pressão para minimizar interferências confundidoras de variações da PA ou de ajuste de drogas anti-hipertensivas na comparação da função diastólica.

A presença de DD, critério de inclusão para o estudo, foi pesquisada ao ecocardiograma realizado na fase de seleção. Após um mínimo de quatro semanas de ajuste de anti-hipertensivos, os pacientes foram incluídos no protocolo experimental e realizaram novo ecocardiograma para aquisição de todas as variáveis do estudo. Neste momento, as variáveis foram adquiridas por observador alheio aos dados do paciente e a análise só foi feita após a conclusão do estudo. A análise destes dados ecocardiográficos demonstrou que sete (7) pacientes não preenchiam critérios para DD em oposição ao ecocardiograma da fase de seleção, conforme o algoritmo para diagnóstico de DD utilizado neste estudo. A princípio pode-se levantar a hipótese de que a DD nestes pacientes era leve e que o ajuste de anti-hipertensivos, nesse período, foi suficiente para revertê-la. Entretanto, apenas estudos em animais<sup>45, 48</sup> demonstram regressão de DD em tempo tão curto. Ao se analisar os dados desses pacientes, observou-se que essa “normalização” da função diastólica ocorreu devido à perda de um critério de DD (manobra de valsalva positiva). A velocidade de  $e'$ , entretanto, permaneceu diminuída. Uma diminuição  $\geq 50\%$  na razão  $E/A$ , que caracteriza a manobra de valsalva positiva, é um critério específico para pressão de enchimento aumentada, mas uma menor magnitude de mudança não necessariamente indica que a função diastólica normalizou<sup>69</sup>. Portanto, em vez de normais, uma hipótese mais provável é que esses indivíduos tenham uma DD de grau indeterminado. Essa denominação é utilizada em outros algoritmos diagnósticos quando há índices alterados, porém não suficientes para o diagnóstico de DD<sup>14, 96</sup>.

Os algoritmos para diagnóstico de DD, apesar de úteis como proposta clínica, não são recomendados para detectar mudanças na função diastólica em estudos clínicos<sup>78</sup>. Sabe-se que até mesmo índices diastólicos derivados do Doppler tecidual podem sofrer interferências da pré e pós-carga, as quais, num mesmo indivíduo e num curto espaço de tempo, podem modificar o diagnóstico de DD<sup>61, 97, 98</sup>. Essa mudança no diagnóstico não expressa, necessariamente, mudanças intrínsecas da função miocárdica. Por outro lado, mudanças sutis de alguns índices menos carga-dependentes podem não ser suficientes para, dentro do algoritmo, reclassificar um paciente em um grau diferente de DD. Além disso, conclusões sobre a função diastólica de um mesmo indivíduo podem ser diferentes a depender do algoritmo utilizado<sup>67, 97, 99, 100</sup>. Portanto, no presente estudo, utilizou-se um algoritmo de classificação da DD somente para a inclusão inicial dos pacientes. Para avaliar os efeitos do tratamento com estatina na função diastólica, índices diastólicos tais como relação E/A, velocidade de e' e VAE foram analisados como variáveis contínuas. O VAE, ao contrário dos índices de Doppler, reflete o impacto da DD independente das condições de pré ou pós-carga durante o exame<sup>62</sup>. A análise conjunta dessas variáveis permite detectar de forma mais sensível pequenas mudanças promovidas pelo tratamento e torna mais confiável a probabilidade de que essas mudanças expressem realmente a função miocárdica e não apenas alterações de carga.

## **6.2. Efeito da estatina e do tratamento anti-hipertensivo na função diastólica**

O principal achado deste estudo é que a adição de estatinas ao I-ECA, em pacientes hipertensos sem dislipidemia, promove uma melhora de parâmetros de função diastólica. Este achado foi documentado por um significativo aumento da razão E/A no repouso, simultaneamente a uma redução do volume do átrio esquerdo (VAE), no grupo que usou sinvastatina. Além destes índices, a velocidade de e' no repouso, que reflete a diástole precoce, aumentou significativamente no grupo tratado com sinvastatina, mas não no grupo placebo. No entanto, o estudo não teve poder suficiente para detectar uma diferença nesse índice entre os grupos.

Como esperado, o controle da pressão arterial com enalapril reduziu a espessura relativa do VE. É importante ressaltar que tal remodelamento reverso do VE foi observado em pacientes em estágio precoce de HAS, sem critérios para remodelamento concêntrico ou hipertrofia do VE. Esse efeito, entretanto, não foi suficiente para melhorar parâmetros de função diastólica seja no

repouso, seja no estresse. De fato, durante o estresse, houve um aumento da velocidade de  $e'$  com o enalapril independente da estatina, mas essa melhora não veio acompanhada de uma melhora da reserva diastólica. À semelhança desta observação, outros estudos relatam que a DD pode persistir após o tratamento com inibidores do SRAA, mesmo com o controle adequado da pressão<sup>21</sup> ou redução da espessura do ventrículo esquerdo<sup>101</sup>.

Um aumento isolado da razão E/A é insuficiente para gerar conclusões sobre a função diastólica, uma vez que a razão E/A evolui como uma parábola na função diastólica (ver figura 11 do anexo E). Dessa forma, valores similares podem ser vistos tanto em indivíduos saudáveis como em indivíduos com disfunção diastólica, em que um aumento da razão E/A poderia expressar, em vez de uma melhora, uma pseudonormalização devido a um aumento das pressões de enchimento<sup>102</sup>. Além do mais, como é um índice carga-dependente, a variação da razão E/A não expressa, necessariamente, mudanças do relaxamento e da rigidez miocárdica, anormalidades intrínsecas do miocárdio<sup>102</sup>. Por outro lado, é pouco provável que uma pseudonormalização tenha sido a causa do aumento da razão E/A neste estudo. Na pseudonormalização, o aumento das pressões de enchimento leva a um aumento do volume do átrio esquerdo (VAE). Dessa forma, o VAE indica gravidade e duração da disfunção diastólica<sup>62, 103</sup>. Além disso, por ser considerado um índice menos dependente de variações agudas da pré-carga, tem sido utilizado para distinguir um modelo de enchimento transmitral normal de um pseudonormal com acurácia superior inclusive a parâmetros de Doppler tecidual<sup>62, 63, 104</sup>. Assim, na presença de uma redução do volume do átrio esquerdo, o aumento concomitante da relação E/A sugere uma diminuição das pressões de enchimento do VE e, dessa forma, uma melhora da função diastólica. Reforçando esta conclusão, observou-se que, após o tratamento com estatina, a média de IVAE alcançada neste estudo ( $21,1 \pm 0,8 \text{ ml/m}^2$ ) foi muito parecida à média observada por Tsang et al.<sup>62</sup> ( $22 \pm 0,4 \text{ ml/m}^2$ ), em 140 pacientes com função diastólica normal. Por outro lado, a velocidade de  $e'$  tecidual, outra medida escolhida como resultado primário nesta tese, aumentou no grupo estatina mas não atingiu significância na comparação entre os grupos. Isto demonstra que a sensibilidade dos diversos índices é variável para detectar modificações da função diastólica. Ao mesmo tempo, sugere, à semelhança de outro estudo de Tsang et al.<sup>105</sup> que o volume do átrio esquerdo, talvez, seja um índice mais sensível até que os índices de Doppler tecidual para detectar mudanças mais precoces no enchimento diastólico.

As mudanças da razão E/A e do volume do átrio esquerdo não se correlacionaram com redução da pressão arterial ou da espessura relativa do VE, indicando que a ação da estatina sobre a função diastólica é, pelo menos em parte, independente do seu efeito anti-hipertensivo e do seu efeito na geometria ventricular. Da mesma forma, não houve modificações na massa do VE com a estatina, demonstrando que a variação desses índices diastólicos foi independente da regressão na massa. Embora uma redução na pressão arterial e na massa ventricular sejam, sem dúvida, importantes determinantes da melhora da função diastólica<sup>21, 106, 107</sup>, há evidências de que a regressão da fibrose miocárdica exerce um papel predominante<sup>101</sup> e independente<sup>23, 108</sup>. De fato, no processo evolutivo da doença cardíaca hipertensiva, a fibrose representa um estágio mais precoce de remodelamento ventricular, antes mesmo do desenvolvimento de hipertrofia, e pode se expressar funcionalmente por anormalidades na função diastólica<sup>6, 7</sup>. Uma redução da fibrose pode ser, dessa forma, um dos mecanismos implicados na melhora dos parâmetros diastólicos com a sinvastatina no presente estudo, especialmente em uma população de hipertensos sem hipertrofia do VE e com pressão arterial controlada. Reforçando essa hipótese, alguns estudos observaram uma significativa correlação da razão E/A<sup>109</sup> e do volume do átrio esquerdo<sup>7</sup> com marcadores bioquímicos de fibrose. Além disso, num estudo realizado por Brilla et al.<sup>23</sup>, um aumento da razão E/A, após tratamento anti-hipertensivo com I-ECA, esteve associado a uma melhora na fração de volume do colágeno, marcador de fibrose avaliado por biópsia miocárdica.

Estudos em modelos animais têm indicado que as estatinas podem também reduzir a fibrose miocárdica por múltiplos efeitos, tais como: redução do colágeno tipo I, redução da inflamação e do estresse oxidativo e aumento da produção de óxido nítrico (ON)<sup>45, 110</sup>. Em paralelo, as estatinas dessensibilizam receptores beta-adrenérgicos nos miócitos cardíacos reduzindo, dessa forma, a constante de tempo de relaxamento<sup>111</sup>. Dessa forma, como não são mecanismos mutuamente exclusivos, é possível que a terapia com a estatina resulte em melhora da função diastólica por um efeito combinado na melhora da rigidez e do relaxamento do VE. Estes efeitos parecem ser ao menos parcialmente independentes da diminuição dos níveis de colesterol plasmático.

### 6.3. Efeito da estatina e do tratamento anti-hipertensivo no controle da pressão arterial

No presente estudo, como o objetivo primário era avaliar o efeito do tratamento com a estatina na função miocárdica, os pacientes iniciaram o protocolo com níveis mais controlados de pressão arterial. Mesmo assim, ajustes de anti-hipertensivos foram necessários para atingir o objetivo terapêutico, o que poderia mascarar o efeito anti-hipertensivo da estatina. Apesar disso, o grupo estatina apresentou uma redução significativa da PAS (-4 mm Hg), que se tornou evidente no último mês do estudo. A estatina, entretanto, não reduziu a PAD. Esse achado está de acordo com uma metanálise recente de estudos aleatorizados sobre o efeito anti-hipertensivo das estatinas<sup>112</sup>. Nessa metanálise, concluiu-se que as estatinas exercem um pequeno, mas significativo, efeito apenas na redução da PAS. Outros estudos, no entanto, também demonstram um efeito das estatinas na redução da PAD<sup>49, 113, 114</sup>. Possivelmente, menores níveis de colesterol plasmático e de PAD nos participantes do presente estudo, bem como o ajuste de medicações anti-hipertensivas para manter a PAS e a PAD sob controle podem ter causado a diferença nos resultados. Como a nossa população tinha uma pressão mais controlada, este pode ser um motivo pelo qual o efeito anti-hipertensivo da estatina, além de atenuado, tenha sido mais tardio. Consistente com essa observação, Golomb et al.<sup>113</sup> num grande estudo aleatorizado, observou que a redução da pressão arterial (PA) em pré-hipertensos só foi evidenciada no sexto mês de acompanhamento. Embora a redução da PA com a estatina não tenha sido o objetivo primário do presente estudo, esse achado é potencialmente relevante, uma vez que por meio de um ensaio aleatorizado, duplo-cego e controlado com placebo reforça evidências de um modesto, mas significativo, efeito anti-hipertensivo das estatinas. Reduções da PAS, mesmo que modestas, contribuem para a redução de eventos cardiovasculares<sup>115, 116</sup>. Entretanto, até o momento, não está comprovada a associação entre queda da PA e redução do risco cardiovascular com as estatinas em pacientes hipertensos<sup>44</sup>.

Outro dado interessante observado no presente estudo foi a maior estabilização da PA e da FC no grupo estatina. Curiosamente, o grupo placebo apresentou, mesmo dentro de faixas ainda normais, maiores variações na PA e uma maior necessidade de ajustes do I-ECA. Este achado não foi pré-especificado, portanto, não podemos excluir a possibilidade de que tenha resultado do acaso. O impacto clínico de variações de PA, apesar de menos estudado, tem sido avaliado ou por medidas realizadas no consultório<sup>117, 118</sup>, ou por monitorização ambulatorial da pressão arterial

(MAPA)<sup>119, 121</sup>. A maior variabilidade da PA aumenta o estresse da parede dos vasos, levando a eventos ateroscleróticos (infarto, AVC e morte)<sup>117, 120</sup> bem como ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda<sup>122</sup>. Considerando, então, o potencial impacto clínico, a hipótese de que a estatina possa, mais do que reduzir a pressão, evitar variações de pressão ao longo do tempo merece ser adequadamente testada em outros estudos especificamente delineados para esse fim.

A redução da PAS se correlacionou moderada e significativamente com a redução do colesterol e do LDL-C, sugerindo que o efeito anti-hipertensivo da estatina está parcialmente relacionado ao seu efeito hipolipemiante. Mecanismos pelos quais as estatinas podem reduzir a PA foram demonstrados em hipertensos com e sem dislipidemia e podem ser dependentes ou independentes da redução do colesterol. As estatinas aumentam a biodisponibilidade de óxido nítrico (ON) com melhora na função endotelial<sup>53, 54</sup>. O aumento da biodisponibilidade de ON se dá por um aumento da síntese e por uma diminuição da degradação de ON por radicais livres de oxigênio (RLO). As estatinas também diminuem a expressão do receptor tipo 1 da angiotensina II (AT1) e a produção de angiotensina II<sup>53, 123</sup>. Um aumento da síntese de angiotensina II aumenta a pressão sanguínea de várias maneiras, tais como aumento da resistência vascular, aumento da atividade do sistema nervoso simpático e maior retenção de sal<sup>124</sup>. Em paralelo, uma maior expressão do receptor tipo I da angiotensina II (ATI) leva a ativação da NAD(P)H oxidase que é responsável pela produção de RLO, os quais degradam o ON. As estatinas, ao diminuírem a expressão de AT1<sup>53, 123</sup> reduzem a produção de RLO<sup>53</sup>, o que aumenta a biodisponibilidade de ON. A redução do estresse oxidativo também reduz a oxidação do LDL-C. Em células endoteliais, o LDL-C oxidativamente modificado ativa o receptor tipo 1 da LDL oxidada (LOX-1)<sup>125, 126</sup>. A ativação do LOX-1 está associada com a produção de RLO<sup>127</sup>, metaloproteinases e proteínas inflamatórias (CD40, CD 40L), bem como induz a mitogênese de macrófagos na parede arterial. O aumento do ON, por sua vez, reduz a síntese de angiotensina II nas células endoteliais e a expressão de AT1 nas células musculares vasculares. Dessa forma, a estatina pode restaurar o delicado equilíbrio entre o ON, sistema neurohumoral e estresse oxidativo, melhorando a disfunção endotelial. A disfunção endotelial exerce um papel central na patogênese da doença cardíaca hipertensiva, uma vez que pode induzir a uma série de anormalidades vasculares, tais como ativação inflamatória, proliferação de células musculares vasculares, adesão plaquetária aumentada e produção de colágeno, que precipitam o desenvolvimento e a progressão da

aterosclerose<sup>128</sup>, ao mesmo tempo que levam a anormalidades morfo-funcionais do miocárdio, tais como fibrose, hipertrofia<sup>129</sup> e disfunção diastólica<sup>130, 131</sup>. Com a melhora da inflamação e da função endotelial, as estatinas podem também modular a complacência arterial e a elasticidade vascular, levando a uma melhora da rigidez de grandes artérias<sup>51, 132</sup>. A rigidez das grandes artérias tem sido associada a um aumento da pressão arterial sistólica<sup>51</sup>, bem como a um remodelamento do átrio esquerdo<sup>133</sup>. Uma melhora na função endotelial ou na rigidez vascular podem, dessa forma restabelecer o equilíbrio entre a síntese e a degradação de colágeno e, com isso, melhorar a função diastólica<sup>134</sup>, bem como reverter o remodelamento do átrio esquerdo<sup>105</sup>.

Na HAS, como em outras doenças cardiovasculares, o LDL-C é um catalisador de vários desses mecanismos vasculares e miocárdicos, o que sugere que níveis de LDL-C mais baixos nessa população possam ser benéficos, mesmo quando estes níveis são considerados “normais” para a faixa de risco em que se encontram. Sabe-se que a inflamação e a disfunção endotelial melhoram quando o LDL-C é reduzido para  $< 80\text{mg/dl}$ <sup>135, 136</sup>. Apesar dessas evidências, esse é um tema de bastante controvérsia e mais estudos ainda são necessários para determinar se a manutenção de níveis de colesterol muito baixo tem custo-benefício em populações de baixo risco. Da mesma forma, se faz necessário a introdução de ferramentas que consigam prever de forma mais acurada o risco cardiovascular e, com isso, indicar alvos terapêuticos mais apropriados. Neste estudo, ao utilizarmos um modelo de estratificação de risco cardiovascular sugerido por diretrizes brasileiras<sup>66</sup>, comprovamos que a grande maioria dos pacientes considerados como de baixo risco pelo ERF eram, na realidade, de moderado risco cardiovascular. Este modelo, em relação a recomendações americanas mais recentes<sup>64, 137</sup>, incluiu originalmente exames de imagem para aterosclerose e biomarcadores, tais como proteína C reativa que ampliam o conceito de risco cardiovascular global<sup>138</sup>.

#### **6.4. Efeito das estatinas e do tratamento anti-hipertensivo na reserva contrátil**

Outro achado deste estudo foi que a estatina não teve um efeito adicional na melhora da reserva contrátil. Ao contrário, observou-se que o tratamento anti-hipertensivo com enalapril melhorou a reserva contrátil do ventrículo esquerdo (RCVE), independente do uso da estatina. Portanto, no presente estudo, a melhora de parâmetros de função diastólica no repouso não veio acompanhada de uma melhora na reserva contrátil. Diferente deste resultado, estudos em

dislipidêmicos haviam demonstrado um benefício da atorvastatina sobre a reserva contrátil<sup>55</sup>, bem como uma melhora simultânea de índices sistólicos e diastólicos avaliados no repouso<sup>93, 94</sup>. No entanto, a inclusão de uma população diferente, a natureza não controlada ou não aleatorizada e a ausência da influência de anti-hipertensivos impedem que os resultados desses estudos possam ser comparados com o presente estudo.

A RCVE, avaliada ao Doppler tecidual neste estudo, expressa a contração das fibras miocárdicas longitudinais. Como as fibras longitudinais miocárdicas são predominantemente subendocárdicas, elas são mais vulneráveis a alterações precoces de isquemia e fibrose intersticial e perivascular e podem, dessa forma, expressar graus precoces de remodelamento, mesmo quando a espessura relativa e a massa ventricular têm valores considerados normais<sup>30, 139</sup>. Como a RCVE diminuída e a DD podem coexistir precocemente e ter o mesmo substrato estrutural seria esperado que uma terapia eficaz na reversão do remodelamento resultasse na melhora de ambos os parâmetros. Entretanto, somente a reserva contrátil melhorou com o tratamento anti-hipertensivo com enalapril, ao passo que somente a função diastólica melhorou com a adição de sinvastatina. Considerando que os índices utilizados foram sensíveis o suficiente para flagrar essas mudanças, pode-se especular, então, que os mecanismos implicados na patogênese da RCVE não, necessariamente, são simultâneos aos da DD e envolvem etapas diferentes do processo de remodelamento, talvez mais relacionadas a mudanças da geometria ventricular do que à regressão da fibrose. De fato, observou-se que, em comum com a melhora da reserva contrátil, o enalapril promoveu uma redução discreta, mas significativa, da espessura relativa do VE (ERVE). Tal remodelamento reverso promovido pelo enalapril deve ser relevante na melhora da RCVE, apesar da maioria dos pacientes apresentarem, no início do estudo, valores de ERVE considerados normais. Consistente com esta hipótese, Choi et al. observaram em hipertensos que a redução da reserva contrátil estava relacionada a um índice de massa maior, mesmo tendo excluído pacientes com hipertrofia<sup>30</sup>. Borges et al.<sup>139</sup> também haviam demonstrado que hipertensos sem hipertrofia tinham maior índice de massa que normotensos e estes aumentos subclínicos da massa estavam associados com reduções nas velocidades sistólicas teciduais medidas no repouso. Estes importantes achados reforçam o conceito de que o remodelamento miocárdico evolui como um processo contínuo<sup>140</sup>. Assim, faixas de normalidade adotadas didaticamente na prática clínica podem não detectar alterações miocárdicas incipientes. Além disso, há evidências de que o aumento da ERVE esteja relacionado a uma pior disfunção sistólica

subclínica<sup>141, 142</sup> e a uma pior RCVE<sup>28</sup>. Da mesma forma, uma melhora de disfunção sistólica subclínica em hipertensos é maior naqueles com maior redução da ERVE<sup>143</sup>. Dessa forma, a melhora da RCVE no presente estudo pode estar relacionada à ação do enalapril sobre mecanismos envolvidos na redução da ERVE, mesmo que a ERVE ainda estivesse dentro de limites normais.

Em estágios precoces de remodelamento, a diminuição da reserva coronária tem sido apontada como outro importante determinante da alteração da RCVE<sup>35</sup>. Por outro lado, Kozakova et al. demonstraram que reserva coronária piora à medida que a espessura relativa do VE aumenta<sup>144</sup>. Assim, a melhora da reserva de fluxo coronário pode ser um dos mecanismos para explicar porque a redução da ERVE com o enalapril pode melhorar a RCVE. Estes efeitos podem ser mediados, em parte, pela ação do I-ECA sobre o SRAA. De fato, numa população de hipertensos sem hipertrofia, Choi et al.<sup>30</sup> descreveram uma pior RCVE nos pacientes que tinham um aumento da razão aldosterona/renina. Entretanto, na análise multivariada, somente a massa se correlacionou com RCVE, sugerindo que mecanismos neurohumorais estão relacionados a uma pior RCVE, mas outros mecanismos relacionados ao aumento da massa são predominantes.

Por fim, a melhora da RCVE não parece, neste estudo, estar relacionada a alterações da pressão arterial, uma vez que maiores reduções da pressão no grupo estatina não levaram a uma melhora significativamente maior da RCVE em comparação ao grupo placebo. Apesar da pressão arterial ser outro importante determinante da reserva contrátil<sup>35</sup>, a normalização da geometria ventricular parece ser o mecanismo principal<sup>143</sup>.

Concluindo, neste estudo, o tratamento com enalapril melhorou a reserva contrátil longitudinal em indivíduos com geometria e massa ventricular considerados normais pelos critérios vigentes. Essa melhora da reserva contrátil veio acompanhada de uma redução na espessura relativa do VE. Sendo assim, o remodelamento reverso pode ser um dos mecanismos responsáveis pela melhora da reserva contrátil, mesmo em situações em que a ERVE esteja dentro de valores considerados normais. Outros estudos são necessários para investigar o impacto clínico deste achado, os mecanismos envolvidos e se essa melhora pode ser obtida com qualquer anti-hipertensivo ou somente com inibidores do SRAA. É provável que, assim como anormalidades sistólicas teciduais de repouso possam detectar aumentos subclínicos da massa<sup>139</sup>, uma reserva contrátil diminuída, avaliada pelo Doppler tecidual, talvez possa detectar remodelamento concêntrico, mesmo quando este ainda é insuspeito ou inaparente. Considerando

que o remodelamento concêntrico do VE é um preditor independente de eventos cardiovasculares, mesmo quando a massa está normal<sup>145</sup>, uma diminuição da reserva contrátil poderia identificar ainda mais precocemente hipertensos de maior risco de progressão para IC<sup>146, 147</sup>. Da mesma forma, caso seja confirmado o valor prognóstico da melhora da reserva contrátil longitudinal, esse índice pode vir a ser um novo alvo terapêutico especialmente em hipertensos sem anormalidades estruturais clinicamente aparentes.

### 6.5. Limitações

Ao interpretar os resultados deste estudo, algumas limitações devem ser consideradas. Em primeiro lugar, por questões éticas, não se realizou nenhuma avaliação invasiva para correlacionar a relação E/A e o volume do átrio esquerdo com mudanças nas propriedades diastólicas intrínsecas do miocárdio. No entanto, ao contrário da relação E/A, o volume do átrio esquerdo é significativamente menos carga-dependente<sup>63</sup> e, por isso, a sua combinação com parâmetros de Doppler torna mais confiável a avaliação da função diastólica<sup>62, 148</sup>. Além disso, o método utilizado neste estudo para análise do volume do átrio esquerdo (método biplanar de Simpson) é simples, reprodutível<sup>149</sup>, acurado<sup>104</sup> e guarda uma excelente correlação com o eco tridimensional<sup>83, 150, 151</sup>. Assim, um aumento da relação E/A em associação a uma redução do volume do átrio esquerdo sugere uma melhora da função diastólica.

Em segundo lugar, não foram utilizadas técnicas possivelmente mais sensíveis para detectar mudanças na função diastólica, tais como o *speckle tracking*<sup>152</sup>. De fato, o Doppler tecidual avalia apenas fibras miocárdicas longitudinais, as quais representam apenas 15% das fibras miocárdicas. Além disso, a sensibilidade para detectar DD em pacientes com função sistólica preservada varia a depender do sítio ou sítios em que as velocidades teciduais são obtidas<sup>56, 57, 97, 100, 153</sup>. Da mesma forma, a utilização da velocidade sistólica tecidual longitudinal como um índice de função sistólica ainda requer uma maior validação com estudos invasivos<sup>60, 154</sup>. Tentou-se minimizar essas limitações utilizando a média das velocidades teciduais dos quatro anéis mitrais, as quais poderiam expressar melhor a função diastólica global<sup>102</sup> e a reserva contrátil<sup>37</sup>. Além do mais, as fibras longitudinais por serem predominantemente subendocárdicas são mais vulneráveis a alterações precoces de isquemia e fibrose, o que pode permitir ao Doppler tecidual a detecção de disfunção miocárdica subclínica. Por fim, ao contrário das técnicas mais

recentes, o Doppler tecidual é uma técnica bem validada, reprodutível, com valor diagnóstico e prognóstico reconhecidos<sup>97</sup>.

Em terceiro lugar, a estatina promoveu uma redução mais significativa da pressão arterial no último mês de tratamento, o que sugere que um maior tempo de acompanhamento pudesse talvez tornar mais evidente os seus efeitos na função diastólica ou na reserva contrátil avaliadas ao Doppler tecidual<sup>106</sup>.

Em quarto lugar, a significância estatística marginal encontrada em alguns resultados sugere que o tamanho da amostra pode ter sido subestimado e pode ter encoberto diferenças sutis entre os grupos.

Finalmente, como este estudo foi conduzido em uma população específica, os achados não podem ser extrapolados para pacientes com outras doenças que, direta ou indiretamente, influenciam a função diastólica, tais como diabetes, doença coronariana e obesidade. Da mesma forma, o efeito das estatinas na DD precisa ser reavaliado em pacientes que não estão em uso de I-ECA para descartar uma possível interação sinérgica.

Apesar dessas limitações, consideramos os dados do presente estudo relevantes porque se trata de um ensaio aleatorizado, duplo-cego, controlado com placebo, em que houve semelhança dos pacientes alocados nos dois grupos, aderência ao tratamento e quase 100% dos pacientes finalizou o protocolo.

## **6.6. Perspectivas clínicas**

A DD representa um papel central no desenvolvimento de eventos cardiovasculares relacionados à HAS. Em pacientes hipertensos, Schillaci et al.<sup>17</sup> observaram que para cada diminuição de 0,3 na razão E/A havia um aumento de 21% no risco de eventos cardiovasculares. Em paralelo, o aumento do volume do átrio esquerdo prediz de forma independente a incidência de fibrilação atrial<sup>155</sup>, IC<sup>156</sup>, acidente vascular cerebral<sup>157</sup> e morte cardiovascular<sup>158</sup> mesmo em pacientes sem doença cardiovascular conhecida<sup>159</sup>. Dessa forma, ainda que apenas uma pequena magnitude de mudanças nesses índices tenha sido observada após o tratamento com estatina neste ensaio, tais efeitos podem ter potencial relevância clínica. Entretanto, estudos maiores e mais prolongados são necessários para confirmar estes achados e avaliar o impacto clínico dessas alterações. Caso se confirme um benefício, a estatina poderia ser implementada como uma

estratégia de prevenção primária em pacientes hipertensos com DD independente das metas lipídicas.

A reserva contrátil está relacionada à progressão da doença cardíaca hipertensiva<sup>31</sup>. O tratamento anti-hipertensivo com enalapril melhorou a reserva contrátil, independente do uso da estatina, mas o significado clínico deste achado ainda precisa ser determinado.

Por fim, a avaliação da função miocárdica com parâmetros que integrem a complexa interação sístole e diástole, bem como permitam a análise da geometria ventricular com todos os seus componentes (longitudinal, radial, circunferencial e helicoidal) pode refinar o diagnóstico de disfunção miocárdica subclínica e, com isso, permitir uma melhor monitorização da eficácia de terapias para o remodelamento cardíaco. Uma promessa para o futuro, ainda sob investigação, é o *Speckle-tracking*, que pode permitir uma avaliação mais completa da dinâmica ventricular, seja na sístole ou na diástole<sup>67</sup>, fornecendo índices de deformação que não são afetados pelos movimentos de translação do coração e que parecem ser independentes de pré e pós-carga, limitações enfrentadas pelo Doppler tecidual.

**CONCLUSÕES**

## 7. CONCLUSÕES

1. A adição da sinvastatina, ao tratamento com enalapril, melhora parâmetros de função diastólica em pacientes hipertensos com níveis de colesterol limítrofe. Este efeito é, ao menos, parcialmente independente da redução da pressão arterial ou do colesterol.
2. A sinvastatina tem um efeito adicional ao enalapril na redução da pressão arterial sistólica, mesmo em hipertensos controlados e com níveis de colesterol limítrofe. Este efeito se correlacionou com a redução de LDL colesterol.
3. O tratamento anti-hipertensivo com enalapril melhora a reserva contrátil de pacientes hipertensos com níveis de colesterol limítrofe, independente do uso da sinvastatina.

**ANEXOS**

## 8. ANEXOS

### ANEXO A

#### **Protocolo ECO/HAS: Questionário telefônico LABORATÓRIO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA – ECO INCOR-DF/FZ**

1. Nome: \_\_\_\_\_ Origem: \_\_\_\_\_ Telefones: \_\_\_\_\_
3. Idade: \_\_\_\_\_ (30 – 65 anos incluir)
4. Tem problema de pressão alta?  Sim  Não (se sim, incluir)
- 4.1 Usa remédio para controlar pressão?  Sim  Não (se sim, incluir)
- 4.2 Quais remédios?
- 4.3 Teve tosse com o uso de captopril ou similares?  Sim  Não (se sim, excluir)
5. Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ (se IMC < 32, incluir)
6. Se sexo feminino, está na menopausa?  Sim  Não (se sim, incluir)
- 6.1 Usa reposição hormonal?  Sim  Não (se não, incluir)
7. Tem problema de colesterol ou triglicéridas alto?  Sim  Não
- 7.1 Usa remédio para colesterol ou triglicéridas?  Sim  Não (se não, incluir)
- 7.3 Quais remédios? \_\_\_\_\_
8. Tem problema de diabetes?  Sim  Não (se não, incluir)
- 8.1 Usa remédio para diabetes?  Sim  Não (se não, incluir)
9. Tem problema de tireóide?  Sim  Não (se não, incluir)
- 9.1 Usa remédio (hormônio) da tireóide como Puran T4?  Sim  Não (se não, incluir)
10. Tem algum outro problema cardíaco que saiba, tais como: problema de válvula, infarto e angina? Já fez angioplastia ou cirurgia de ponte de safena, arritmia? (batimentos descompassados no coração?). Coração grande? Chagas? Usa marcapasso?
11. Já teve derrame? (AVC)  Sim  Não (se não, incluir)
12. Tem problema de fígado? (hepatite? cirrose?).  Sim  Não (se não, incluir)
13. Tem problema de rins? (insuficiência renal? diálise?).  Sim  Não (se não, incluir)
14. Tem ou já teve câncer?  Sim  Não (se não, incluir)
15. Usa algum outro remédio por algum motivo? Quais?

## ANEXO B

### Protocolo ECO/HAS: Ficha de triagem LABORATÓRIO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA – ECO INCOR-DF/FZ

IDENTIFICAÇÃO	
Nome: _____	ID: _____
Telefones de contato do paciente: _____	
Data de nascimento: _____	Idade: _____ Sexo: ( )M ( )F
Peso: _____	Altura: _____ IMC: _____ Circ abdominal: _____
PAS: _____	PAD: _____ FC: _____ Tabagismo (1)sim (2) não. Sedentarismo (1)sim (2) não
Tempo de HAS: _____ Tempo de tratamento para HAS: _____	
Médico/Serviço que encaminhou: _____	
Médico executante: _____	
Data da avaliação: _____	
Provável candidato: ( ) Sim ( ) Não	
Motivo da exclusão: _____	

#### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

	SIM	NÃO	NÃO SEI
I1. Idade 30 -65anos			
I2. HAS primária (PAS $\geq$ 140 e/ou PAD $\geq$ 90)			
I3. IMC $<$ 32kg/m <sup>2</sup>			
I5. Níveis de colesterol LDL $\leq$ 190mg/dl			
I6. ECG com ritmo sinusal			
I7. FEVE $\geq$ 0,50			
I8. Disfunção diastólica grau 1 ou 2			
I9. Se sexo feminino, menopausa			

#### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

	SIM	NÃO	NÃO SEI
E1. Fora da faixa etária			
E2. HAS secundária			
E3. FA, outras arritmias ou uso de marcapasso			
E4. Disfunção ventricular (FEVE $<$ 0,50)			
E5. Eco normal (sem DD ou HVE)			
E6. Doença valvular			
E7. <i>Shunts</i> cardíacos			
E8. Doença pulmonar (DPOC, Asma, Fibrose, Embolia pulmonar)			
E9. Doença da tireóide (TSH $>$ 5,0)			
E10. Doença hepática			
E11. Câncer			
E12. Contra-indicações para o uso de I-Eca			
E13. Contra-indicações para o eco de estresse			
E14. Contra-indicações para o inibidor da HMG-CoA redutase			
E15. Terapia de reposição hormonal			
<b>Lesões de órgão alvo (Fatores de Alto Risco)</b>			
E16. Insuficiência Renal (Creat $>$ 1,5mg/dl)			
E17. AVC ou AIT			
E18. DAC (Angina, ATC, RM ou achados positivos ao TE)			
E19. Doença aneurismática ou estenótica de aorta abdominal, ou ramos			

E20. Doença arterial carotídea ( $\geq 50\%$ )			
E21. DM (glicemia $> 100$ ou em tto)			
<b>Fatores de risco</b>			
E22. Obesidade (IMC $> 32\text{kg/m}^2$ )			
E23. Dislipidemia (LDL $> 190\text{mg/dl}$ ou em tto)			
E24. Triglicérides $> 150\text{mg/dl}$ ou em tto			
E25. Intolerância à glicose (TTGO alterado)			

MEDICAMENTOS EM USO
---------------------

	SIM	NÃO
Beta-bloqueadores		
Bloqueadores dos canais de cálcio		
Diuréticos		
Digoxina		
I-ECA		
BRAA		
Hipoglicemiantes orais/insulina		
Estatinas		
AAS		
Antiarrítmicos		

TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO PROPOSTO
---------------------------------------

	1	2	3	4
Enalapril 10mg				
Hidroclorotiazida 25mg				

PROTOCOLO ECM/HAS – FICHA DE AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Avaliação laboratorial inicial (até 1 mês da randomização)	Data	Valor
Colesterol total		
LDL		
HDL		
Triglicérides		
Glicemia de jejum		
Teste de tolerância à glicose		
TSH		
Hb		
Ht		
Uréia		
Creatinina		
Teste Ergométrico		

ERF (Escore de Risco de Framingham)      $< 10\%$       $10-20\%$       $> 20\%$

Meta lipídica:      $< 160$       $< 130$       $< 100$

A meta lipídica requer o uso de estatina?     sim     não (se sim, excluir)

TERMO DE CONSENTIMENTO ASSINADO     sim



**ANEXO C****Protocolo ECO/HAS: Ficha de acompanhamento  
LABORATÓRIO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA – ECO INCOR-DF/FZ**

Paciente: \_\_\_\_\_

DADOS VITAIS/FISICOS							
Peso (kg)							
Altura (cm)							
IMC							
Cintura (cm)							
Saturação de oxigênio							
PAS							
PAD							
FC							
QUEIXAS (1 Sim/2 Não)							
Angina							
Dispnéia							
Tosse							
Palpitações							
Tonturas							
Cefaléia							
Hipotensão							
Náuseas							
Diarréia							
Câimbras							
Erupção cutânea							
Dor muscular							
Dor abdominal							
Icterícia							
Sem queixas (0)							
ATIVIDADE FÍSICA							
< 3 X semana							
3 – 5 X semana							
> 5 X semana							
MEDICAÇÕES (No. comprimidos/d)							
Hidroclorotiazida 25mg							
Enalapril 10mg							
LABORATÓRIO							
Hb							
Ht							
Plaquetas							
Leucograma							
Colesterol Total							
LDL							
HDL							
Triglicérides							
Glicemia de Jejum							
Teste de tolerância à glicose							
Na							
K							
Uréia							

Creatinina							
Magnésio							
Ácido Úrico							
TGO							
TGP							
CK							
Bilirrubinas totais/BD							
ESCORE RISCO (ERF)							
Aval nutricionista (1S/2N)							
Grupo tabagismo							
CHECK-LIST							
Contagem das medicações							
Entrega das medicações							
Passagem ida e volta							
Solicitação de exames eventos (agendados)							
Consulta com nutricionista							
Consulta de retorno							
Receita médica							

## ANEXO D

Comparação das variáveis Doppler 2 anéis no repouso e no estresse, no fim do tratamento, em relação ao basal

Variáveis*	BASAL		FIM		Variação		p <sup>1</sup>
	Placebo (n=28)	Estatina (n=26)	Placebo (n=28)	Estatina (n=26)	Placebo (n=28)	Estatina (n=26)	
<b>Repouso</b>							
e <sup>3</sup> septal (cm/s) <sup>2</sup>	8,35 ± 0,36	7,87 ± 0,35	8,47 ± 0,30	8,51 ± 0,27	0,11 ± 0,29	0,64 ± 0,38	0,26
e <sup>3</sup> lateral (cm/s) <sup>2</sup>	11,1 ± 0,4	11,3 ± 0,51	11,8 ± 0,38*	11,4 ± 0,46	0,66 ± 0,3*	0,13 ± 0,4	0,31
e <sup>3</sup> média 2 anéis (cm/s) <sup>2</sup>	9,7 0,35	9,59 ± 0,39	10,1 ± 0,3	9,97 ± 0,31	0,39 ± 0,2	0,3 ± 0,3	0,98
a <sup>3</sup> septal (cm/s) <sup>2</sup>	10,2 ± 0,3	9,6 ± 0,2	10,3 ± 0,3	9,7 ± 0,3	0,16 ± 0,2	0,13 ± 0,2	0,94
a <sup>3</sup> lateral (cm/s) <sup>2</sup>	10,8 ± 0,4	10,7 ± 0,5	10,5 ± 0,5	10,6 ± 0,4	-0,3 ± 0,4	-0,04 ± 0,4	0,67
a <sup>3</sup> média 2 anéis (cm/s) <sup>2</sup>	10,18 ± 0,24	9,78 ± 0,23	10,44 ± 0,34	10,17 ± 0,32	0,25 ± 0,3	0,38 ± 0,3	0,78
s septal (cm/s) <sup>3</sup>	7,68 ± 0,22	7,36 ± 0,17	7,59 ± 0,18	7,65 ± 0,22	-0,08 ± 0,1	0,3 ± 0,18	0,10
s lateral (cm/s) <sup>3</sup>	9,7 ± 0,35	9,84 ± 0,36	10,5 ± 0,41*	10,04 ± 0,38	0,88 ± 0,3*	0,19 ± 0,3	0,16
s média 2 anéis (cm/s) <sup>3</sup>	8,69 ± 0,22	8,61 ± 0,21	9,09 0,21	8,84 ± 0,24	0,39 ± 0,2	0,23 ± 0,16	0,56
e/a septal <sup>2</sup>	0,83 ± 0,04	0,83 ± 0,04	0,83 ± 0,04	0,9 ± 0,04	0,002 ± 0,03	0,06 ± 0,04	0,25
e/a lateral <sup>2</sup>	1,08 ± 0,06	1,14 ± 0,08	1,19 ± 0,06	1,14 ± 0,08	0,11 ± 0,06	0,003 ± 0,07	0,28
e/a média 2 anéis <sup>2</sup>	0,95 ± 0,04	0,98 ± 0,05	1,01 ± 0,05	1,02 ± 0,04	0,05 ± 0,04	0,03 ± 0,05	0,72
E/e <sup>3</sup> septal <sup>2</sup>	7,94 ± 0,38	8,4 ± 0,45	8,1 ± 0,4	8,2 ± 0,3	0,17 ± 0,4	-0,15 ± 0,4	0,56
E/e <sup>3</sup> lateral <sup>2</sup>	5,8 ± 0,2	5,8 ± 0,35	5,69 ± 0,22	6,2 ± 0,32	-0,12 ± 0,2	0,4 ± 0,3	0,15
E/e <sup>3</sup> média 2 anéis <sup>2</sup>	6,88 ± 0,27	7,15 ± 0,38	7,50 ± 0,30	7,70 ± 0,30	0,6 ± 0,17*	0,5 ± 0,17*	0,79
<b>Baixa dose</b>							
e <sup>3</sup> septal (cm/s) <sup>2</sup>	9,51 ± 0,43	9,02 ± 0,34	9,98 ± 0,49	10,2 ± 0,5*	0,47 ± 0,4	1,17 ± 0,4*	0,28
e <sup>3</sup> lateral (cm/s) <sup>2</sup>	13,9 ± 0,48	14,2 ± 0,65	15,1 ± 0,48*	15,2 ± 0,6*	1,27 ± 0,36**	1,0 ± 0,4*	0,65
e <sup>3</sup> média 2 anéis (cm/s) <sup>2</sup>	8,50 ± 0,22	8,36 ± 0,15	12,5 ± 0,45‡	12,71 ± 0,5‡	4 ± 0,4‡	4,3 ± 0,5‡	0,68
e/a septal <sup>2</sup>	0,75 ± 0,03	0,79 ± 0,04	0,77 ± 0,04	0,83 ± 0,05	0,01 ± 0,03	0,04 ± 0,04	0,65
e/a lateral <sup>2</sup>	1,8 ± 0,61	1,1 ± 0,07	1,13 ± 0,08	1,74 ± 0,4	-0,6 ± 0,6	0,4 ± 0,4	0,12
e/a média 2 anéis <sup>2</sup>	0,98 ± 0,05	0,93 ± 0,04	1,06 ± 0,05	1,21 ± 0,07*	0,08 ± 0,03	0,18 ± 0,03*	0,32
s septal (cm/s) <sup>3</sup>	12,43 ± 0,4	11,96 ± 0,49	13,35 ± 0,5*	13 ± 0,4*	0,9 ± 0,4*	1,0 ± 0,4*	0,82
s lateral (cm/s) <sup>3</sup>	14,2 ± 0,48	14,8 ± 0,6	16,1 ± 0,6*	16,6 ± 1,0*	1,8 ± 0,4*	1,8 ± 0,7*	0,99
s média 2 anéis (cm/s) <sup>3</sup>	13,34 ± 0,34	13,38 ± 0,51	14,7 ± 0,0‡	14,8 ± 0,0‡	1,4 ± 0,3‡	1,4 ± 0,4‡	0,89
E/e <sup>3</sup> septal <sup>2</sup>	7,3 ± 0,66	8,05 ± 0,61	7,38 ± 0,55	7,57 ± 0,57	0,08 ± 0,8	-0,5 ± 0,7	0,61

continua

Variáveis*	BASAL		FIM		Variação		p <sup>1</sup>
	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	Placebo (n= 28)	Estatina (n= 26)	
E/e' média 2 anéis <sup>2</sup>	6,08 ± 0,53	6,67 ± 0,52	6,07 ± 0,43	6,66 ± 0,41	-0,005 ± 0,7	-0,006 ± 0,6	0,99
RCVE septal <sup>3</sup>	0,63 ± 0,05	0,63 ± 0,07	0,76 ± 0,07*	0,73 ± 0,08	0,12 ± 0,06	0,10 ± 0,06	0,78
RCVE lateral <sup>3</sup>	0,50 ± 0,05	0,52 ± 0,06	0,56 ± 0,06	0,67 ± 0,08*	0,05 ± 0,06	0,14 ± 0,07	0,39
RCVE média 2 anéis <sup>3</sup>	0,57 ± 0,04	0,57 ± 0,05	0,66 ± 0,03*	0,70 ± 0,03*	0,09 ± 0,04*	0,12 ± 0,05*	0,66
RDVE septal <sup>2</sup>	0,16 ± 0,06	0,16 ± 0,03	0,18 ± 0,04	0,20 ± 0,06	0,02 ± 0,06	0,03 ± 0,06	0,86
RDVE lateral <sup>2</sup>	0,26 ± 0,04	0,27 ± 0,04	0,29 ± 0,03	0,35 ± 0,06	0,03 ± 0,03	0,08 ± 0,06	0,51
RDVE média 2 anéis <sup>2</sup>	0,21 ± 0,04	0,22 ± 0,03	0,24 ± 0,03	0,28 ± 0,05	0,02 ± 0,03	0,06 ± 0,04	0,59

<sup>1</sup>Diferença entre os grupos do fim em relação ao basal. <sup>2</sup>Variáveis diastólicas ao Doppler tecidual. <sup>3</sup>Variáveis sistólicas ao Doppler tecidual. RCVE – reserva contrátil do VE. RDVE – reserva diastólica do VE. \*p < 0,05 intragrupo. \*\* p < 0,001. §p 0,05 intragrupo. †p < 0,0001 intragrupo.

## ANEXO E

### **Função diastólica: revisão de aspectos da fisiologia e do diagnóstico**

A diástole é a fase do ciclo em que ocorre o enchimento ventricular. Um ventrículo normal precisa ser capaz de acomodar um volume significativo, sem elevar exageradamente a pressão de enchimento diastólico final.

A melhor avaliação das propriedades diastólicas do ventrículo é feita por medidas invasivas simultâneas da pressão e volume do ventrículo esquerdo (VE) pelo cateterismo (CATE). Essas medidas, entretanto, são tecnicamente difíceis e demoradas e não podem ser indicadas rotineiramente. Na prática clínica, o ecocardiograma com Doppler se tornou a técnica de escolha na avaliação da função diastólica porque é não invasiva e pode estimar indiretamente as pressões de enchimento e gradientes entre o átrio esquerdo (AE) e o VE<sup>160, 161</sup>. Para entender como o ecocardiograma com Doppler pode diagnosticar a disfunção diastólica (DD) é necessário relembrar as curvas de pressão adquiridas ao cateterismo, que retratam a hemodinâmica do enchimento diastólico<sup>162</sup>.

Na figura 5 está representado o comportamento das curvas de pressão do átrio esquerdo (AE), ventrículo esquerdo (VE) e a curva de volume durante o ciclo cardíaco, adquiridas pelo cateterismo.

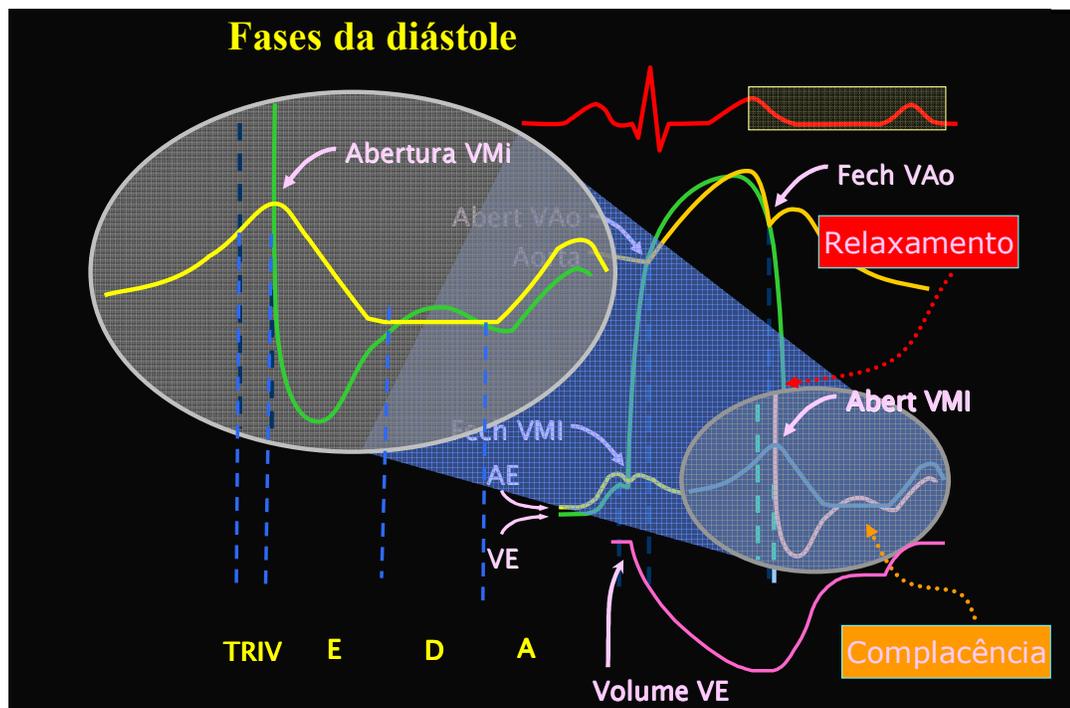


Figura 5 – Hemodinâmica do enchimento diastólico do ventrículo esquerdo ao CATE (Adaptado de Brutsaert et al.<sup>162</sup>). VMI = valva mitral. VAo = Valva aórtica. TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico. E = enchimento rápido precoce. D = diástase. A = contração atrial. VE = ventrículo esquerdo. AE = átrio esquerdo.

A diástole é o período do ciclo cardíaco compreendido entre o fechamento da valva aórtica e o fechamento da valva mitral e didaticamente é dividida em quatro fases: tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), enchimento rápido precoce (E), diástase (D) e contração atrial (A). A diástole depende principalmente de duas propriedades intrínsecas ao miocárdio: o relaxamento e a complacência. O relaxamento ventricular é o processo inicial, dependente de energia, que começa no final da sístole e se estende até o primeiro terço do enchimento diastólico, quando termina a fase de enchimento rápido precoce. Nas demais fases da diástole, o enchimento passa a ser um processo passivo, ou seja, sem gasto de energia, que depende predominantemente da capacidade de distensibilidade ou complacência do miocárdio. Diversos fatores intrínsecos e extrínsecos ao ventrículo interagem para determinar a complacência ventricular. Dentre os fatores intrínsecos destacam-se a rigidez miocárdica (cardiomiócitos e matriz extracelular), a sucção diastólica, forças viscoelásticas do miocárdio, geometria da câmara, espessura das paredes, além do efeito continuado do relaxamento miocárdico. A restrição

pericárdica e a interação ventricular são os principais fatores extrínsecos. Uma complexa interação entre esses fatores determina diferenças de pressão entre o AE e o VE, criando gradientes e com isso, permitindo a passagem de sangue da câmara de maior pressão para a de menor pressão.

O comportamento das curvas de pressão do AE e VE na diástole pode ser reproduzido pelo Doppler convencional do influxo mitral por meio das medidas de velocidade do fluxo sanguíneo do AE para o VE<sup>163</sup>.

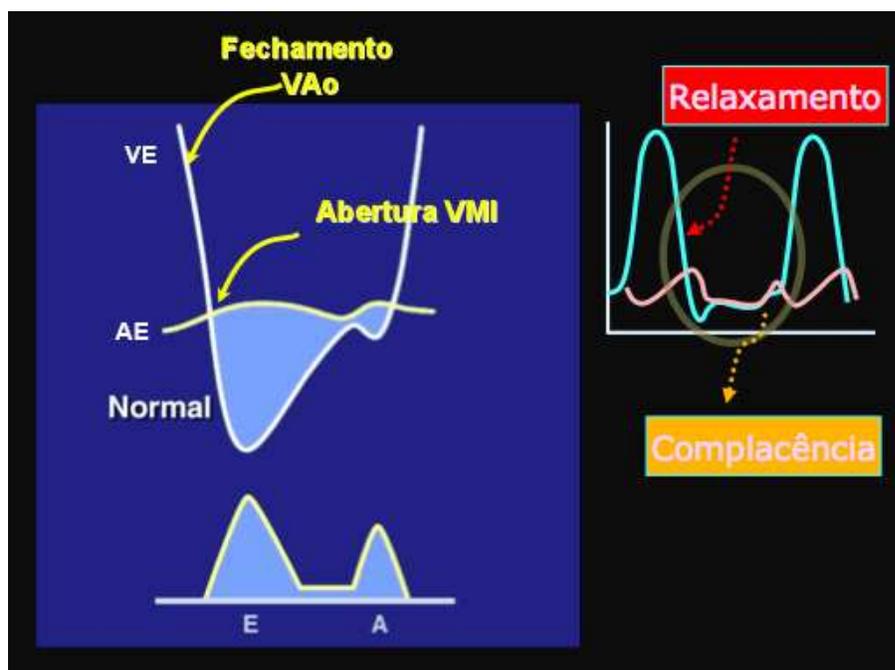


Figura 6 – Hemodinâmica do enchimento diastólico do VE ao Doppler mitral. VAo = válvula aórtica. VMI = válvula mitral. E = enchimento rápido precoce. A = contração atrial. VE = ventrículo esquerdo. AE = átrio esquerdo.

Em um modelo normal (figura 6), no início da diástole o ventrículo começa a relaxar e a pressão dentro do ventrículo diminui progressivamente. Nessa fase, chamada de tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), a válvula aórtica fechou e a válvula mitral ainda não abriu (figura 5). No momento em que a pressão do VE cai abaixo da pressão do AE, cria-se um gradiente que abre a válvula mitral e permite a passagem de sangue da câmara de maior pressão, agora o AE, para a câmara de menor pressão, agora o VE. Essa é a fase de enchimento rápido precoce da diástole e a velocidade de enchimento é reproduzida pelo Doppler como uma onda

chamada de onda E (velocidade de enchimento rápido precoce). A maior parte do enchimento ventricular ocorre nessa fase e depende do gradiente de pressão criado entre AE e VE; por isso, o ventrículo esquerdo precisa continuar relaxando e, com isso, diminuindo ainda mais a sua pressão para criar um gradiente satisfatório, a despeito do volume ventricular aumentar progressivamente. Quando o volume atinge o limite de distensibilidade da câmara (ou complacência), a pressão volta a subir e se iguala com a do AE (fase da diástase), sendo medida ao Doppler pelo tempo da desaceleração da onda E (TDE). Nessa fase, o enchimento ventricular é mínimo. Na fase final da diástole, um enchimento adicional ocorre passivamente devido a contração atrial que cria um novo gradiente, porém, menor expresso na curva Doppler por uma segunda onda, de menor velocidade, chamada de onda A.

A razão entre as velocidades E e A (razão E/A) traduz a proporção de enchimento ventricular que ocorre durante a diástole precoce (E) e diástole tardia (A). A razão E/A é, portanto, dependente do relaxamento miocárdico, da complacência do VE da pressão do átrio esquerdo e da sua função contrátil. Como a razão E/A reflete o gradiente de pressão transmitral, que é o determinante físico do enchimento ventricular, outras variáveis que modificam esse gradiente podem interferir na relação E/A sem que isso signifique uma alteração na função diastólica. Dentre essas variáveis destacam-se alterações da pré e pós-carga, da frequência, ritmo e débito cardíacos e intervalo P-R (figura 7). Apesar da interferência dessas variáveis, quando ocorre disfunção diastólica (DD) do VE, a relação E/A bem como os demais parâmetros do influxo mitral (TRIV e TDE) se modificam, conforme será discutido a seguir.

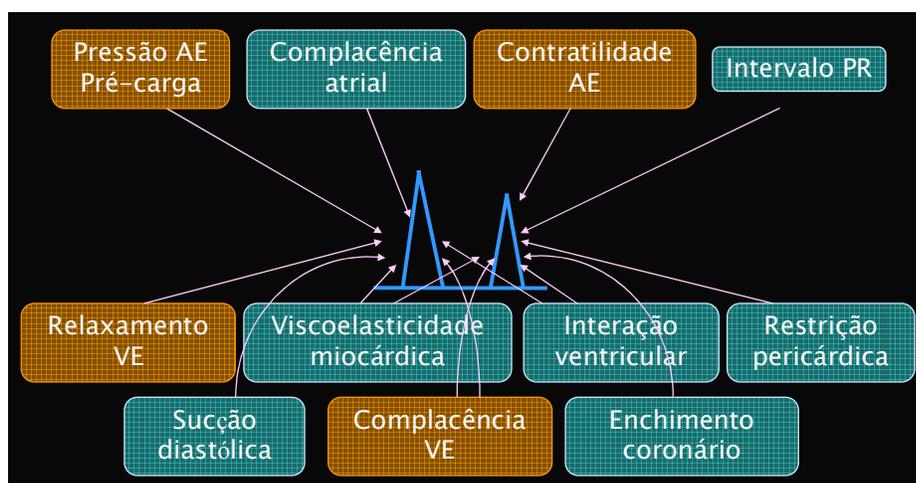


Figura 7 – Fatores que influenciam o influxo mitral.

Em estágios iniciais de DD, o relaxamento do VE é a primeira propriedade a ser acometida o que leva a um menor declínio na pressão ventricular final e a uma diminuição do gradiente de pressão entre o AE e o VE. Isso gera um menor enchimento ventricular, diminuindo a velocidade de E e prolongando o TDE. Com isso, há um esvaziamento do AE incompleto que aumenta a pressão intra atrial, levando a um maior enchimento ventricular durante a fase da contração atrial, com conseqüente aumento da velocidade da onda A. Essa curva de Doppler com razão E/A diminuída e prolongamento do TDE representa a DD de grau 1 ou leve, onde o mecanismo predominante é a alteração de relaxamento (figura 8).

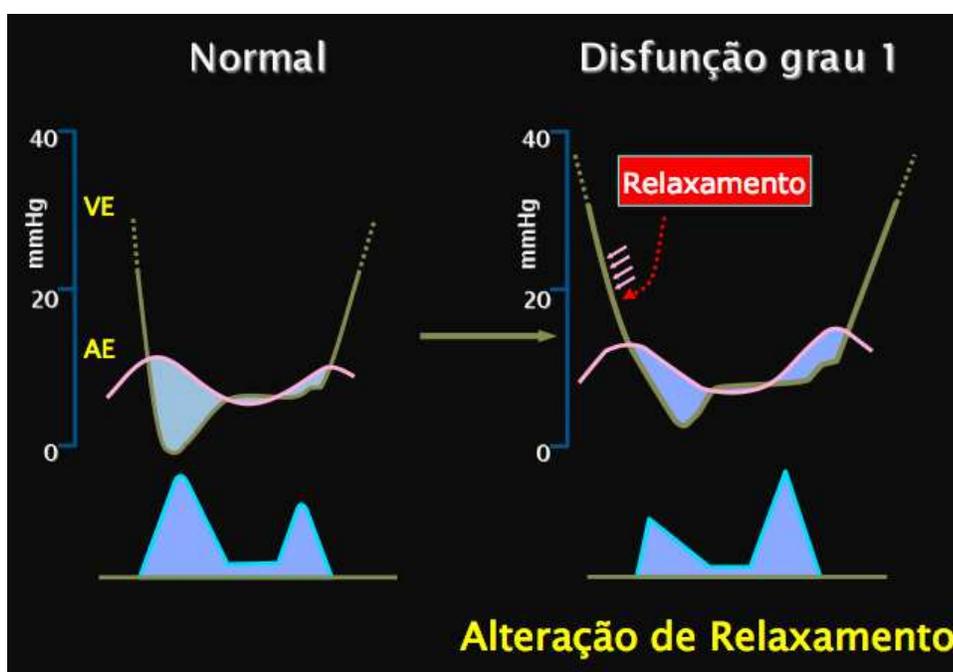


Figura 8 – Disfunção diastólica do VE grau 1 ao Doppler mitral. VE = ventrículo esquerdo. AE = átrio esquerdo.

À medida que a doença miocárdica progride não só o relaxamento está comprometido, mas também surgem anormalidades na complacência, tornando o ventrículo mais rígido, o que gera pressões aumentadas no ventrículo esquerdo que refletem sobre o átrio esquerdo. Este aumento de pressão atrial contrabalança o menor declínio da pressão ventricular e restabelece um gradiente entre o AE-VE próximo ao normal criando, ao Doppler, velocidades de E e A bem como TDE e relação E/A similares ao que é visto no modelo normal. Por isso, esse estágio é

também chamado de pseudonormal. Este é o estágio 2 da DD ou de grau moderado e que cria dificuldades diagnósticas se analisado isoladamente pelo Doppler mitral (figura 9).

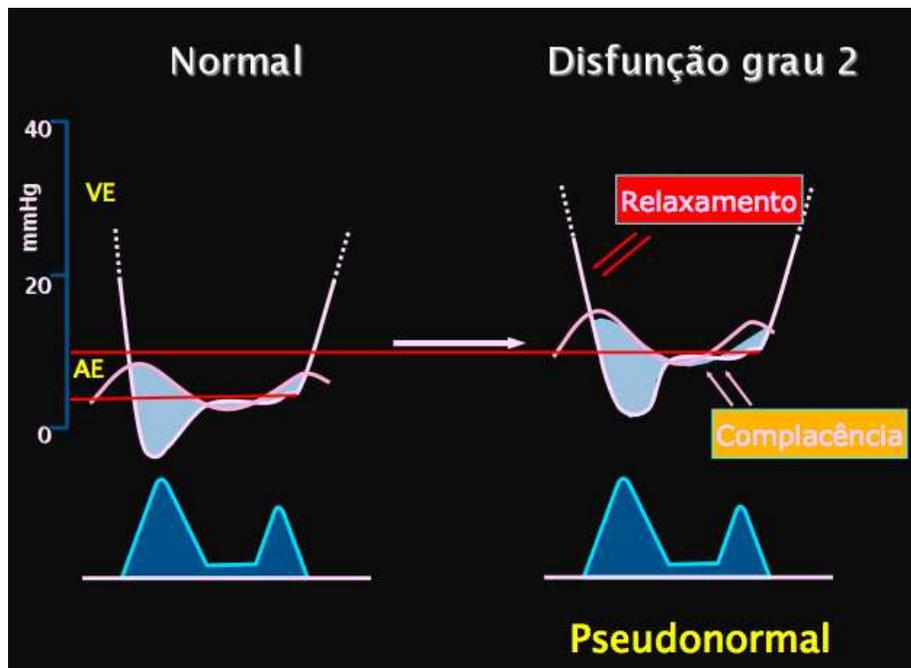


Figura 9 – Disfunção diastólica do VE grau 2 ao Doppler mitral. VE = ventrículo esquerdo. AE = átrio esquerdo.

Nos estágios mais avançados de acometimento miocárdico, o VE tem o relaxamento e a complacência gravemente prejudicados e a pressão do átrio esquerdo está muito elevada na fase inicial da diástole. Isso resulta em uma abertura mais precoce da valva mitral e, dessa forma, um encurtamento do TRIV. Da mesma forma, cria-se um gradiente AE-VE elevado com consequente aumento da velocidade de E. Como o ventrículo está rígido, o enchimento do VE e sua equalização com as pressões do AE ocorrem rapidamente levando a interrupção brusca do enchimento ventricular e a um encurtamento do TDE. Nesse estágio, o átrio contribui pouco com o enchimento na fase final da contração atrial. Este é o padrão restritivo representando DD de grau acentuado ou grau 3, se reversível ou grau 4, se irreversível (figura 10).

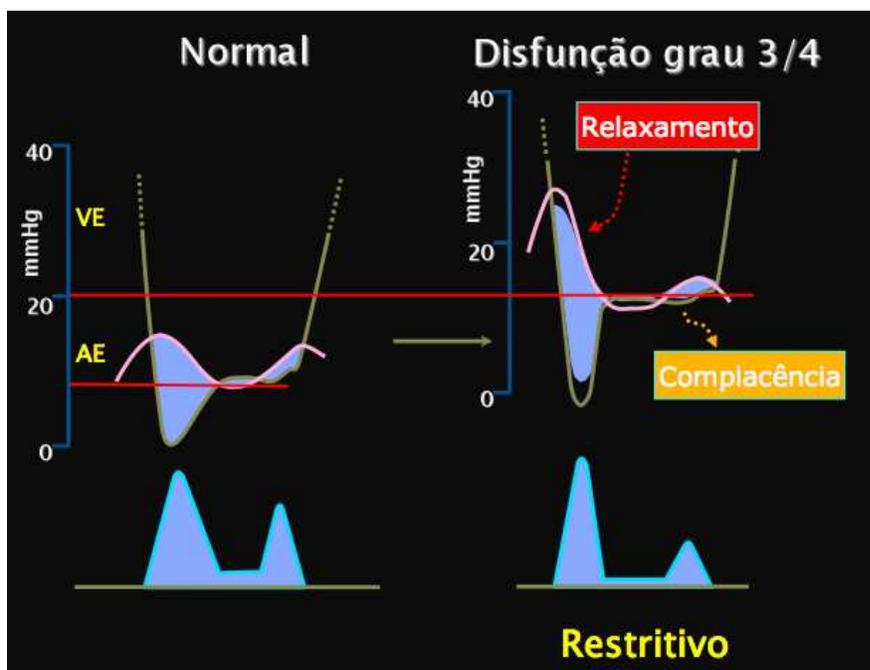


Figura 10 – Disfunção diastólica do VE grau 3/4 ao Doppler mitral. VE = ventrículo esquerdo. AE = átrio esquerdo.

As curvas de influxo mitral apresentam, portanto, uma distribuição parabólica durante o desenvolvimento e progressão da DD<sup>102, 164</sup> (figura 11). Assim, uma razão E/A aparentemente normal não é suficiente para diferenciar função diastólica normal de DD, uma vez que pode ser vista em modelos normais ou naqueles onde alterações de relaxamento e complacência estão mascaradas por um aumento da pré-carga. Além disso, condições que modifiquem a pré-carga, tais como uso de vasodilatadores ou aumentos na volemia, podem determinar importantes variações na velocidade da onda E, simulando padrões de alteração do relaxamento ou do tipo pseudonormal, respectivamente, mesmo quando não há evidência invasiva de DD.

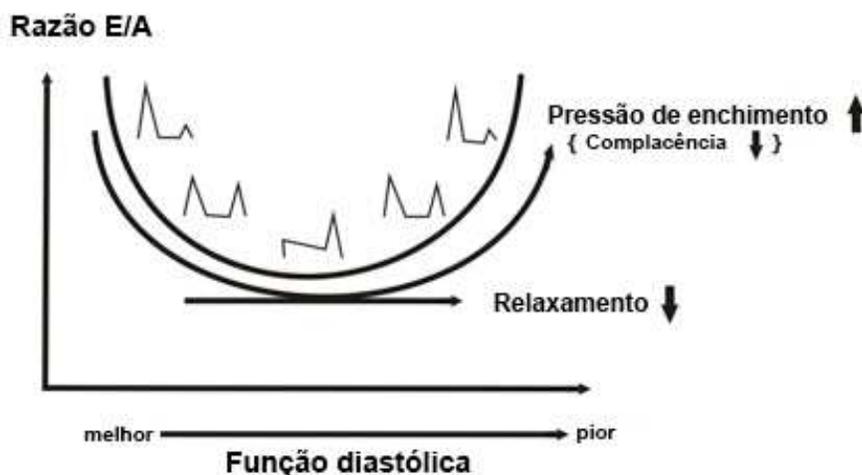


Figura 11 – Relação E/A e progressão da disfunção diastólica (Adaptado de Schwammenthal et al.<sup>164</sup>)

Com o intuito de vencer as limitações das curvas de influxo mitral em separar efeitos de carga de alterações das propriedades diastólicas do VE, algumas técnicas adicionais foram desenvolvidas.

A comparação do influxo mitral antes e após a manobra de valsalva do influxo mitral é um recurso adicional que pode ser utilizado para diferenciar padrão pseudonormal de normal. A manobra de valsalva leva a uma redução da pré-carga. Em um indivíduo com função diastólica do VE normal, a manobra de valsalva determina uma redução proporcional de ambas as velocidades E e A, mantendo a relação E/A semelhante (figura 12). Em um indivíduo com DD do VE do tipo pseudonormal, a redução na pré-carga promovida pela manobra de valsalva desmascara as alterações de relaxamento que estavam ocultas pelo aumento das pressões de enchimento (figura 13). A manobra de valsalva positiva é um critério muito específico para o diagnóstico de pressões de enchimento elevadas secundárias a alterações da complacência ventricular, no entanto, uma menor magnitude de mudança não permite diferenciar entre função diastólica normal e pseudonormal<sup>69</sup>.

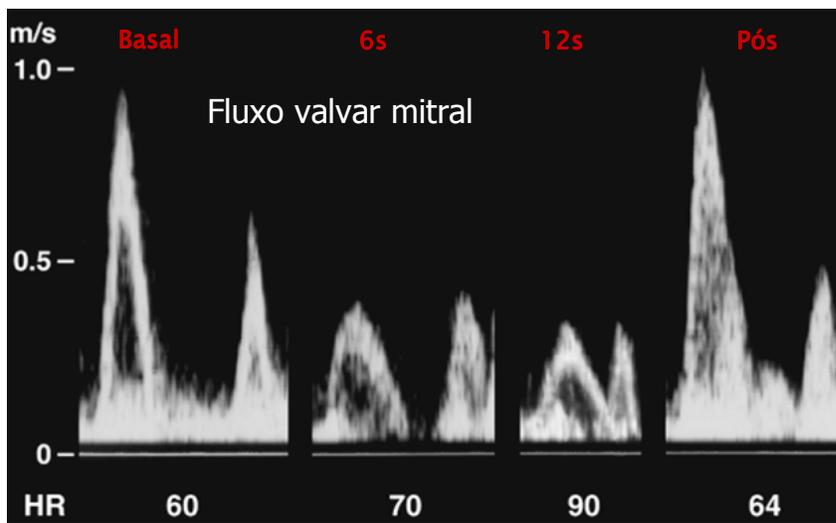


Figura 12 – Manobra de valsalva em um indivíduo com função diastólica do VE normal.

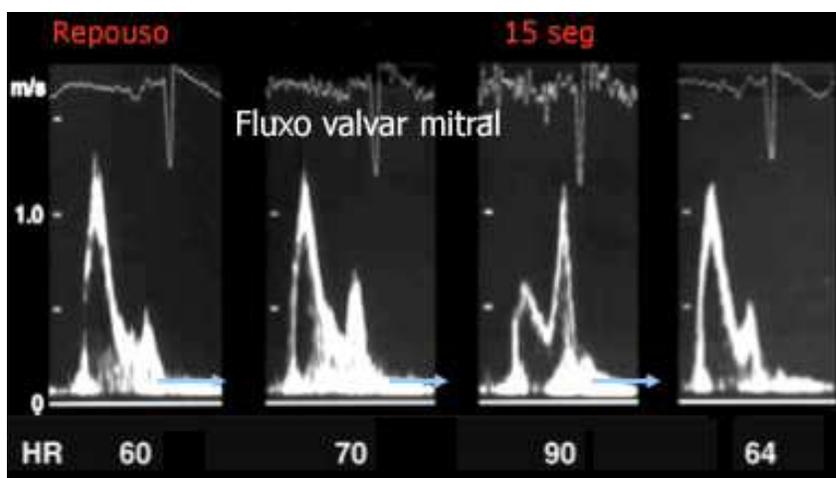


Figura 13 – Manobra de valsalva em um indivíduo com disfunção diastólica do VE do tipo pseudonormal.

A imagem de Doppler Tecidual (DT) foi introduzida como mais uma ferramenta para avaliar alterações na função diastólica<sup>56, 68, 165</sup>. Usando o DT pode-se medir as velocidades de deslocamento das fibras longitudinais do músculo cardíaco durante a sístole (onda s) e durante a diástole precoce (e') e tardia (a'). No paciente normal, a velocidade de e' está preservada. Quando há DD, seja qual for o estágio, a velocidade de e' está frequentemente diminuída<sup>68</sup>, permitindo diferenciar um modelo de influxo mitral normal daquele pseudonormal. Ao mesmo

tempo, com a progressão da DD ocorre um aumento da razão  $E/e'$ , a qual tem uma correlação linear com pressão capilar pulmonar medida ao cateterismo<sup>56,57</sup> (figura 14).

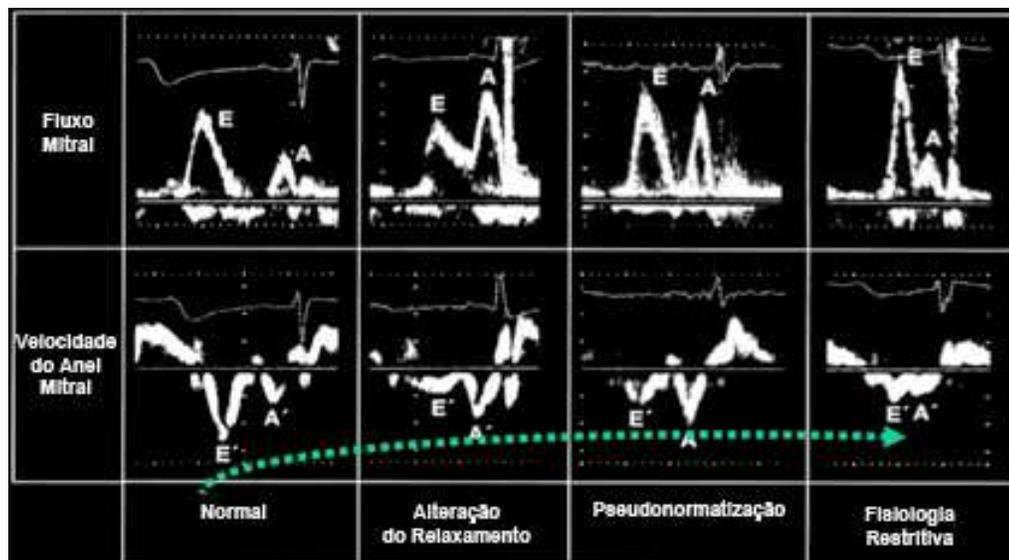


Figura 14 – Padrões de disfunção diastólica ao Doppler mitral e tecidual. E e E' = enchimento rápido precoce. A e A' = contração atrial.

Por outro lado, o DTI é relativamente, mas não totalmente independente da pré-carga. Em pacientes com função sistólica preservada, a correlação da velocidade de  $e'$  com medidas invasivas de relaxamento miocárdico é apenas moderada. Nesses pacientes o  $e'$  pode aumentar com o aumento da pré-carga mascarando padrões pseudonormais<sup>61,166</sup>. Assim, uma velocidade de  $e'$  diminuída tem um alto valor preditivo positivo para detectar pseudonormalização. Por outro lado, uma velocidade de  $e'$  normal tem um baixo valor preditivo negativo e não deve ser usada isoladamente para excluir pseudonormalização em pacientes com função sistólica preservada<sup>61,68</sup>.

Outra variável que deve ser analisada para determinar a função diastólica em conjunto com os parâmetros de Doppler, é o volume do AE. Como discutido anteriormente, com a abertura da valva mitral, o AE é diretamente exposto às pressões de enchimento do VE. Quando a DD ocorre, há um aumento das pressões de enchimento do VE que repercute sobre o AE prejudicando o seu enchimento. Como resultado, a pressão intra-atrial progressivamente aumenta para manter um adequado enchimento ventricular, levando à dilatação progressiva do AE. Assim, em indivíduos sem história de fibrilação atrial, bradicardia sinusal, doença valvar mitral, anemia ou outros estados de alto débito, um aumento do AE reflete um aumento das pressões de

enchimento do VE<sup>167</sup>. Ao contrário de parâmetros Doppler, que refletem medidas instantâneas das pressões de enchimento do VE, o AE reflete a cronicidade do efeito das pressões de enchimento ao longo do tempo relacionadas a DD<sup>103</sup>. O volume do AE pode, então, sugerir a presença de DD, mesmo quando as condições de carga medidas naquele momento estiverem normais. Por isso, o AE pode ser comparado a hemoglobina glicosilada, ao passo que os parâmetros Doppler de enchimento podem ser comparados a dosagem de glicose. Portanto, o volume do AE é um parâmetro que reflete, numa relação quase linear, gravidade e duração da DD (figura 15)<sup>62</sup>. Como o volume do átrio esquerdo é considerado um índice menos dependente de variações agudas da pré-carga pode distinguir um modelo de enchimento transmitral normal de um pseudonormal adquirido ao Doppler de forma mais acurada que o Doppler tecidual (figura 16)<sup>62, 63, 104</sup>.

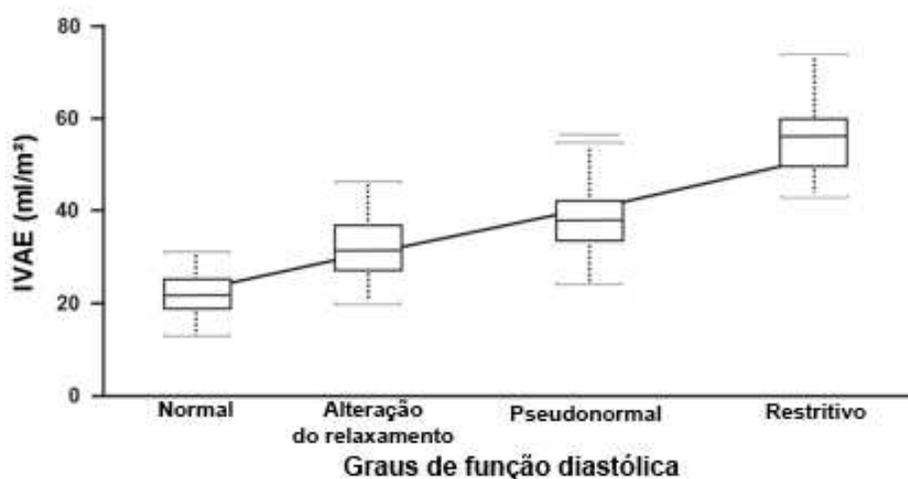


Figura 15 – Relação entre índice do volume do átrio esquerdo (IVAE) e progressão da disfunção diastólica (Adaptado de Tsang et al.<sup>83</sup>). IVAE = índice de volume do átrio esquerdo.

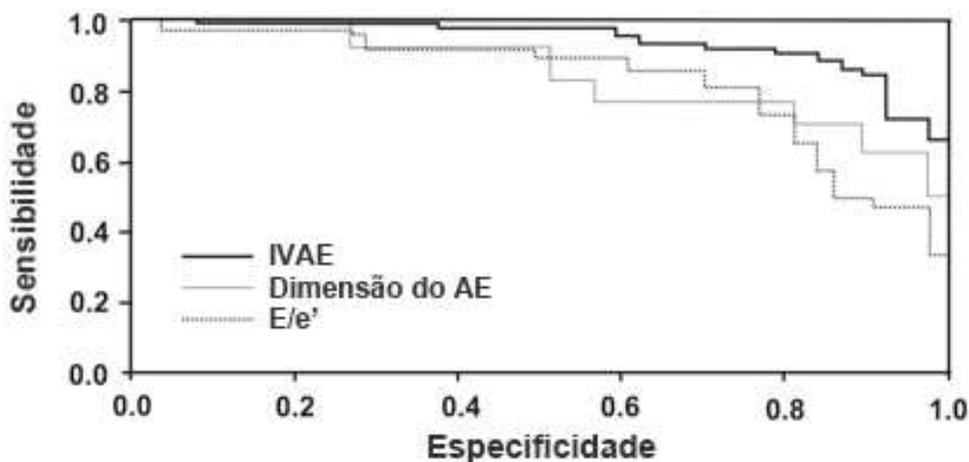


Figura 16 – Detecção de disfunção diastólica pelo volume do AE versus Relação E/e' (Adaptado de Tsang et al.<sup>62</sup>). IVAE = índice de volume do átrio esquerdo. AE = átrio esquerdo.

A análise combinada de parâmetros Doppler do influxo mitral e de Doppler tecidual, em associação com a avaliação do volume do átrio esquerdo, permite minimizar as interferências de pré e pós-carga e delinear os diversos estágios de DD na maioria dos casos<sup>99</sup> (figura 17). Esses parâmetros têm sido incorporados em diversos algoritmos para diagnóstico de DD<sup>67, 97, 99, 100</sup>. Quanto maior for o número de índices alterados maior é a probabilidade de que haja uma anormalidade nas propriedades diastólicas intrínsecas do miocárdio e não apenas mudanças de carga.

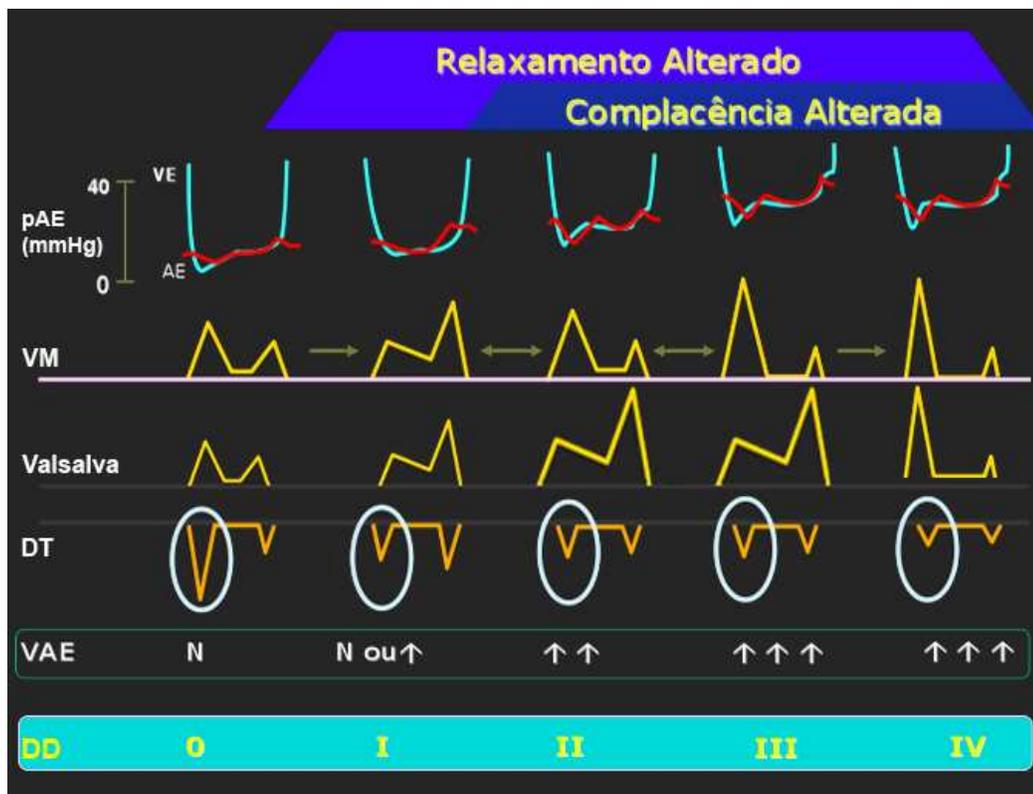


Figura 17 – Diagnóstico da progressão da DD pela análise integrada de parâmetros de Doppler mitral, tecidual e volume do átrio esquerdo (Adaptado de Ommen et al.<sup>99</sup>).

pAE = pressão do átrio esquerdo. VM = valva mitral. DT = Doppler tecidual. VAE = volume do átrio esquerdo. DD = disfunção diastólica. N = normal.

## **REFERÊNCIAS**

## 9. REFERÊNCIAS

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. Dec 2003;42(6):1206-1252.
2. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. May 3 2008;371(9623):1513-1518.
3. DATASUS. <http://cnes.datasus.gov.br>.
4. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*. Nov 1998;32(5):1454-1459.
5. Diez J, Gonzalez A, Lopez B, et al. Effects of antihypertensive agents on the left ventricle: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001;1(4):263-279.
6. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension. Role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries. *Circ Res*. Jul 1991;69(1):107-115.
7. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation*. Feb 20 2007;115(7):888-895.
8. Schwartzkopff B, Motz W, Knauer S, et al. Morphometric investigation of intramyocardial arterioles in right septal endomyocardial biopsy of patients with arterial hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20 Suppl 1:S12-17.
9. Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, et al. Relation of tissue Doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and beta-adrenergic receptor density in humans. *J Am Coll Cardiol*. Sep 2000;36(3):891-896.
10. Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST, et al. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. May 2000;35(6):1654-1660.
11. Strauer BE, Schwartzkopff B. Objectives of high blood pressure treatment: left ventricular hypertrophy, diastolic function, and coronary reserve. *Am J Hypertens*. Jul 1998;11(7):879-881.

12. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol*. Mar 15 2001;37(4):1042-1048.
13. Inouye I, Massie B, Loge D, et al. Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol*. Jan 1 1984;53(1):120-126.
14. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Jama*. Jan 8 2003;289(2):194-202.
15. Fagard R, Pardaens K. Left ventricular diastolic function predicts outcome in uncomplicated hypertension. *Am J Hypertens*. Jun 2001;14(6 Pt 1):504-508.
16. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation*. Apr 23 2002;105(16):1928-1933.
17. Schillaci G, Pasqualini L, Verdecchia P, et al. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. Jun 19 2002;39(12):2005-2011.
18. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. Feb 4 2004;43(3):317-327.
19. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. Jul 20 2006;355(3):260-269.
20. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*. Nov 24 1998;98(21):2282-2289.
21. 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*. Mar 5 2002;105(9):1071-1076.
22. Brilla CG, Rupp H, Maisch B. Effects of ACE inhibition versus non-ACE inhibitor antihypertensive treatment on myocardial fibrosis in patients with arterial hypertension. Retrospective analysis of 120 patients with left ventricular endomyocardial biopsies. *Herz*. Dec 2003;28(8):744-753.
23. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*. Sep 19 2000;102(12):1388-1393.
24. Brilla CG. Regression of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease: diverse effects of various antihypertensive drugs. *Cardiovasc Res*. May 2000;46(2):324-331.

25. Lopez B, Querejeta R, Varo N, et al. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation*. Jul 17 2001;104(3):286-291.
26. Diez J, Querejeta R, Lopez B, et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation*. May 28 2002;105(21):2512-2517.
27. Tanaka M, Hashimoto Y, Numano F. Decreased left ventricular contractility reserve in patients with never-treated essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. Nov 2000;27(11):871-875.
28. Kozakova M, Fraser AG, Buralli S, et al. Reduced left ventricular functional reserve in hypertensive patients with preserved function at rest. *Hypertension*. Apr 2005;45(4):619-624.
29. Cuocolo A, Sax FL, Brush JE, et al. Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension. Diastolic mechanisms for systolic dysfunction during exercise. *Circulation*. Mar 1990;81(3):978-986.
30. Choi EY, Ha JW, Yoon SJ, et al. Increased plasma aldosterone-to-renin ratio is associated with impaired left ventricular longitudinal functional reserve in patients with uncomplicated hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. Mar 2008;21(3):251-256.
31. Park S, Seo HS, Shim CY, et al. Effect of geometric remodeling on left ventricular longitudinal contractile reserve in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. Mar 2008;21(3):246-250.
32. Treasure CB, Klein JL, Vita JA, et al. Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation*. Jan 1993;87(1):86-93.
33. Brush JE, Jr., Cannon RO, 3rd, Schenke WH, et al. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. Nov 17 1988;319(20):1302-1307.
34. Vogt M, Strauer BE. Systolic ventricular dysfunction and heart failure due to coronary microangiopathy in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol*. Nov 2 1995;76(13):48D-53D.
35. Kozakova M, Ferrannini E, Palombo C. Relation between left ventricular midwall function and coronary vasodilator capacity in arterial hypertension. *Hypertension*. Oct 2003;42(4):528-533.
36. Kim HK, Kim YJ, Cho YS, et al. Determinants of exercise capacity in hypertensive patients: new insights from tissue Doppler echocardiography. *Am J Hypertens*. Jul 2003;16(7):564-569.

37. Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, et al. "Pure" diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure. *Eur J Heart Fail*. Aug 2005;7(5):820-828.
38. Yuda S, Short L, Leano R, et al. Myocardial abnormalities in hypertensive patients with normal and abnormal left ventricular filling: a study of ultrasound tissue characterization and strain. *Clin Sci (Lond)*. Sep 2002;103(3):283-293.
39. de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, et al. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation*. Jan 15 1996;93(2):259-265.
40. Devereux RB, de Simone G, Pickering TG, et al. Relation of left ventricular midwall function to cardiovascular risk factors and arterial structure and function. *Hypertension*. Apr 1998;31(4):929-936.
41. Levine GN, Keaney JF, Jr., Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med*. Feb 23 1995;332(8):512-521.
42. Fukuta H, Little WC. Observational studies of statins in heart failure with preserved systolic function. *Heart Fail Clin*. Apr 2008;4(2):209-216.
43. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, et al. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation*. Jul 19 2005;112(3):357-363.
44. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. Apr 5 2003;361(9364):1149-1158.
45. Xu Z, Okamoto H, Akino M, et al. Pravastatin attenuates left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in angiotensin II-induced hypertensive mice. *J Cardiovasc Pharmacol*. Jan 2008;51(1):62-70.
46. Oi S, Haneda T, Osaki J, et al. Lovastatin prevents angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in cultured neonatal rat heart cells. *Eur J Pharmacol*. Jul 2 1999;376(1-2):139-148.
47. Patel R, Nagueh SF, Tsybouleva N, et al. Simvastatin induces regression of cardiac hypertrophy and fibrosis and improves cardiac function in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. Jul 17 2001;104(3):317-324.
48. Loch D, Levick S, Hoey A, et al. Rosuvastatin attenuates hypertension-induced cardiovascular remodeling without affecting blood pressure in DOCA-salt hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. Mar 2006;47(3):396-404.

49. Sposito AC, Mansur AP, Coelho OR, et al. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am J Cardiol*. May 15 1999;83(10):1497-1499, A1498.
50. Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension*. Dec 1999;34(6):1281-1286.
51. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol*. Mar 20 2002;39(6):1020-1025.
52. Ramires JA, Sposito AC, Mansur AP, et al. Cholesterol lowering with statins reduces exercise-induced myocardial ischemia in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. Nov 15 2001;88(10):1134-1138.
53. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*. Jun 2001;37(6):1450-1457.
54. Sarkar K, Sinha AK, Mehta JL. The role of statins in endothelial dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol*. Jul 2006;21(4):316-321.
55. Bountiokos M, Rizzello V, Krenning BJ, et al. Effect of atorvastatin on myocardial contractile reserve assessed by tissue Doppler imaging in moderately hypercholesterolemic patients without heart disease. *Am J Cardiol*. Sep 1 2003;92(5):613-616.
56. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. Nov 15 1997;30(6):1527-1533.
57. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. Oct 10 2000;102(15):1788-1794.
58. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, et al. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. Apr 1997;10(3):246-270.
59. Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, et al. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol*. May 2 2006;47(9):1891-1900.
60. Sohn DW, Chung WY, Chai IH, et al. Mitral annulus velocity in the noninvasive estimation of left ventricular peak dP/dt. *Am J Cardiol*. Apr 1 2001;87(7):933-936.

61. Dumesnil JG, Paulin C, Pibarot P, et al. Mitral annulus velocities by Doppler tissue imaging: practical implications with regard to preload alterations, sample position, and normal values. *J Am Soc Echocardiogr*. Oct 2002;15(10 Pt 2):1226-1231.
62. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol*. Dec 15 2002;90(12):1284-1289.
63. Barberato SH, Pecoits-Filho R. Usefulness of left atrial volume for the differentiation of normal from pseudonormal diastolic function pattern in patients on hemodialysis. *J Am Soc Echocardiogr*. Apr 2007;20(4):359-365.
64. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. Jul 13 2004;110(2):227-239.
65. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. May 16 2001;285(19):2486-2497.
66. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. Apr 2007;88 Suppl 1:2-19.
67. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, et al. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *J Am Coll Cardiol*. Feb 19 2008;51(7):679-689.
68. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. Aug 1997;30(2):474-480.
69. Hurrell DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, et al. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. Aug 1997;30(2):459-467.
70. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*. Jun 2006;23(6):579-593.
71. Armstrong WF, Pellikka PA, Ryan T, et al. Stress echocardiography: recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. Stress Echocardiography Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. Jan 1998;11(1):97-104.

72. Tsutsui JM, Osorio AF, Lario FA, et al. Comparison of safety and efficacy of the early injection of atropine during dobutamine stress echocardiography with the conventional protocol. *Am J Cardiol*. Dec 1 2004;94(11):1367-1372.
73. Karagiannis SE, Bax JJ, Elhendy A, et al. Enhanced sensitivity of dobutamine stress echocardiography by observing wall motion abnormalities during the recovery phase after acute beta-blocker administration. *Am J Cardiol*. Feb 15 2006;97(4):462-465.
74. Mathias W, Jr., Tsutsui JM, Andrade JL, et al. Value of rapid beta-blocker injection at peak dobutamine-atropine stress echocardiography for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. May 7 2003;41(9):1583-1589.
75. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans: an AHA scientific statement from the Council on High Blood Pressure Research Professional and Public Education Subcommittee. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. Feb 2005;7(2):102-109.
76. Ma Y, Temprosa M, Fowler S, et al. Evaluating the accuracy of an aneroid sphygmomanometer in a clinical trial setting. *Am J Hypertens*. Mar 2009;22(3):263-266.
77. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. Dec 2005;18(12):1440-1463.
78. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr*. Oct 2004;17(10):1086-1119.
79. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol*. Dec 1984;4(6):1222-1230.
80. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. Jun 1992;19(7):1550-1558.
81. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol*. Jan 1976;37(1):7-11.
82. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, et al. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol*. Oct 1 1999;84(7):829-832.
83. Tsang TS. Echocardiography in cardiovascular public health: the Feigenbaum Lecture 2008. *J Am Soc Echocardiogr*. Jun 2009;22(6):649-656; quiz 751-642.

84. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. Feb 2002;15(2):167-184.
85. Pasquet A, Armstrong G, Beachler L, et al. Use of segmental tissue Doppler velocity to quantitate exercise echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. Nov 1999;12(11):901-912.
86. Ha JW, Oh JK, Pellikka PA, et al. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. Jan 2005;18(1):63-68.
87. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, et al. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. Sep 2007;20(9):1021-1041.
88. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. May 2006;23(5):469-480.
89. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. Feb 2008;21(2):93-111; quiz 189-190.
90. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. Mar 15 1990;15(4):827-832.
91. Galderisi M, Cicala S, Caso P, et al. Coronary flow reserve and myocardial diastolic dysfunction in arterial hypertension. *Am J Cardiol*. Oct 15 2002;90(8):860-864.
92. Peteiro J, Monserrat L, Fabregas R, et al. Comparison of two-dimensional echocardiography and pulsed Doppler tissue imaging during dobutamine-atropine stress testing to detect coronary artery disease. *Echocardiography*. May 2001;18(4):275-284.
93. Qie L, Meng X, Wang Y, et al. Assessment of regional systolic and diastolic functions affected by atorvastatin in coronary artery disease using tissue Doppler imaging. *Clin Cardiol*. Nov 2008;31(11):551-555.
94. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, et al. Impact of statin therapy on left ventricular function and carotid arterial stiffness in patients with hypercholesterolemia. *Circ J*. Apr 2008;72(4):538-544.
95. Talini E, Di Bello V, Bianchi C, et al. Early impairment of left ventricular function in hypercholesterolemia and its reversibility after short term treatment with rosuvastatin A preliminary echocardiographic study. *Atherosclerosis*. Mar 2008;197(1):346-354.

96. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, et al. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. Jan 4 2005;45(1):87-92.
97. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. Feb 2009;22(2):107-133.
98. Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, et al. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol*. Nov 1 2000;36(5):1664-1669.
99. Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. *Heart*. Nov 2003;89 Suppl 3:iii18-23.
100. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, et al. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. Mar 2004;17(3):290-297.
101. Muller-Brunotte R, Kahan T, Lopez B, et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA). *J Hypertens*. Sep 2007;25(9):1958-1966.
102. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. Oct 1998;32(4):865-875.
103. Simek CL, Feldman MD, Haber HL, et al. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. Jan-Feb 1995;8(1):37-47.
104. Ujino K, Barnes ME, Cha SS, et al. Two-dimensional echocardiographic methods for assessment of left atrial volume. *Am J Cardiol*. Nov 1 2006;98(9):1185-1188.
105. Tsang TS, Barnes ME, Abhayaratna WP, et al. Effects of quinapril on left atrial structural remodeling and arterial stiffness. *Am J Cardiol*. Mar 15 2006;97(6):916-920.
106. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet*. Jun 23 2007;369(9579):2079-2087.
107. Muller-Brunotte R, Kahan T, Malmqvist K, et al. Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA). *Am J Hypertens*. Sep 2006;19(9):927-936.
108. Dussaillant GR, Gonzalez H, Cespedes C, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in experimental renovascular hypertension: diastolic dysfunction depends more on

- myocardial collagen than it does on myocardial mass. *J Hypertens*. Sep 1996;14(9):1117-1123.
109. Lindsay MM, Maxwell P, Dunn FG. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension*. Aug 2002;40(2):136-141.
  110. Chang SA, Kim YJ, Lee HW, et al. Effect of rosuvastatin on cardiac remodeling, function, and progression to heart failure in hypertensive heart with established left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. Sep 2009;54(3):591-597.
  111. Liao Y, Zhao H, Ogai A, et al. Atorvastatin slows the progression of cardiac remodeling in mice with pressure overload and inhibits epidermal growth factor receptor activation. *Hypertens Res*. Feb 2008;31(2):335-344.
  112. Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, et al. Do statins reduce blood pressure?: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. Apr 2007;49(4):792-798.
  113. Golomb BA, Dimsdale JE, White HL, et al. Reduction in blood pressure with statins: results from the UCSD Statin Study, a randomized trial. *Arch Intern Med*. Apr 14 2008;168(7):721-727.
  114. Bautista LE. Blood pressure-lowering effects of statins: who benefits? *J Hypertens*. Jul 2009;27(7):1478-1484.
  115. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *Jama*. Dec 18 2002;288(23):2998-3007.
  116. 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*. Dec 14 2002;360(9349):1903-1913.
  117. Hata Y, Muratani H, Kimura Y, et al. Office blood pressure variability as a predictor of acute myocardial infarction in elderly patients receiving antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens*. Feb 2002;16(2):141-146.
  118. Hata Y, Kimura Y, Muratani H, et al. Office blood pressure variability as a predictor of brain infarction in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res*. Nov 2000;23(6):553-560.
  119. Sega R, Corrao G, Bombelli M, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). *Hypertension*. Feb 2002;39(2 Pt 2):710-714.
  120. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, et al. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit*. Feb 1996;1(1):3-11.

121. Manios E, Tsagalis G, Tsivgoulis G, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens*. Jul 30 2009.
122. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, et al. Impact of the time rate of blood pressure variation on left ventricular mass. *J Hypertens*. Oct 2006;24(10):2071-2077.
123. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, et al. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation*. Nov 23 1999;100(21):2131-2134.
124. Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens*. Dec 1999;12(12 Pt 3):205S-213S.
125. Wassmann S, Nickenig G. Interrelationship of free oxygen radicals and endothelial dysfunction--modulation by statins. *Endothelium*. 2003;10(1):23-33.
126. Li D, Liu L, Chen H, et al. LOX-1 mediates oxidized low-density lipoprotein-induced expression of matrix metalloproteinases in human coronary artery endothelial cells. *Circulation*. Feb 4 2003;107(4):612-617.
127. Vergnani L, Hatrik S, Ricci F, et al. Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production : key role of L-arginine availability. *Circulation*. Mar 21 2000;101(11):1261-1266.
128. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. Jul 10 2001;104(2):191-196.
129. Perticone F, Maio R, Ceravolo R, et al. Relationship between left ventricular mass and endothelium-dependent vasodilation in never-treated hypertensive patients. *Circulation*. Apr 20 1999;99(15):1991-1996.
130. MacCarthy PA, Grieve DJ, Li JM, et al. Impaired endothelial regulation of ventricular relaxation in cardiac hypertrophy: role of reactive oxygen species and NADPH oxidase. *Circulation*. Dec 11 2001;104(24):2967-2974.
131. Elesber AA, Redfield MM, Rihal CS, et al. Coronary endothelial dysfunction and hyperlipidemia are independently associated with diastolic dysfunction in humans. *Am Heart J*. Jun 2007;153(6):1081-1087.
132. Williams B. The year in hypertension. *J Am Coll Cardiol*. May 6 2008;51(18):1803-1817.
133. Drager LF, Bortolotto LA, Pedrosa RP, et al. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: Potential implications for atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. Feb 9 2009.
134. Weber KT, Brilla CG, Campbell SE, et al. Myocardial fibrosis and the concepts of cardioprotection and cardioreparation. *J Hypertens Suppl*. Jul 1992;10(5):S87-94.

135. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* Apr 8 2004;350(15):1495-1504.
136. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama.* Mar 3 2004;291(9):1071-1080.
137. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* Apr 15 2008;51(15):1512-1524.
138. Chapman MJ, Sposito AC. Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacol Ther.* Mar 2008;117(3):354-373.
139. Borges MC, Colombo RC, Goncalves JG, et al. Longitudinal mitral annulus velocities are reduced in hypertensive subjects with or without left ventricle hypertrophy. *Hypertension.* May 2006;47(5):854-860.
140. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation.* Dec 19 2006;114(25):2850-2870.
141. Schussheim AE, Devereux RB, de Simone G, et al. Usefulness of subnormal midwall fractional shortening in predicting left ventricular exercise dysfunction in asymptomatic patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* Apr 15 1997;79(8):1070-1074.
142. Aurigemma GP, Silver KH, McLaughlin M, et al. Impact of chamber geometry and gender on left ventricular systolic function in patients > 60 years of age with aortic stenosis. *Am J Cardiol.* Oct 15 1994;74(8):794-798.
143. Perlini S, Muiesan ML, Cuspidi C, et al. Midwall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry. *Circulation.* Feb 6 2001;103(5):678-683.
144. Kozakova M, de Simone G, Morizzo C, et al. Coronary vasodilator capacity and hypertension-induced increase in left ventricular mass. *Hypertension.* Feb 2003;41(2):224-229.
145. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension.* Apr 2004;43(4):731-738.

146. Palatini P, Visentin P, Mormino P, et al. Structural abnormalities and not diastolic dysfunction are the earliest left ventricular changes in hypertension. HARVEST Study Group. *Am J Hypertens*. Feb 1998;11(2):147-154.
147. Palatini P, Visentin P, Mormino P, et al. Left ventricular performance in the early stages of systemic hypertension. HARVEST Study Group. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. *Am J Cardiol*. Feb 15 1998;81(4):418-423.
148. Matsuda M, Matsuda Y. Mechanism of left atrial enlargement related to ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin Cardiol*. Dec 1996;19(12):954-959.
149. Thomas L, Levett K, Boyd A, et al. Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable? *J Am Coll Cardiol*. Nov 6 2002;40(9):1630-1635.
150. Maddukuri PV, Vieira ML, DeCastro S, et al. What is the best approach for the assessment of left atrial size? Comparison of various unidimensional and two-dimensional parameters with three-dimensional echocardiographically determined left atrial volume. *J Am Soc Echocardiogr*. Aug 2006;19(8):1026-1032.
151. Jenkins C, Bricknell K, Marwick TH. Use of real-time three-dimensional echocardiography to measure left atrial volume: comparison with other echocardiographic techniques. *J Am Soc Echocardiogr*. Sep 2005;18(9):991-997.
152. Wang J, Khoury DS, Thohan V, et al. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation*. Mar 20 2007;115(11):1376-1383.
153. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*. Aug 7 2007;116(6):637-647.
154. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, et al. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation*. May 10 2005;111(18):2306-2312.
155. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. Nov 6 2002;40(9):1636-1644.
156. Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients  $\geq$  65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*. Sep 15 2005;96(6):832-836.
157. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*. Aug 15 1995;92(4):835-841.

158. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*. Jun 20 2006;47(12):2357-2363.
159. 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*. Mar 7 2006;47(5):1018-1023.
160. Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, et al. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. Feb 7 2006;47(3):500-506.
161. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol*. Jul 1997;30(1):8-18.
162. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*. Jul 1993;22(1):318-325.
163. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. Aug 1988;12(2):426-440.
164. Schwammenthal E, Popescu BA, Popescu AC, et al. Noninvasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure by the response of the transmitral a-wave velocity to a standardized Valsalva maneuver. *Am J Cardiol*. Jul 15 2000;86(2):169-174.
165. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, et al. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. *Am Heart J*. Sep 1996;132(3):648-656.
166. Firstenberg MS, Vandervoort PM, Greenberg NL, et al. Noninvasive estimation of transmitral pressure drop across the normal mitral valve in humans: importance of convective and inertial forces during left ventricular filling. *J Am Coll Cardiol*. Nov 15 2000;36(6):1942-1949.
167. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, et al. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol*. Dec 1993;22(7):1972-1982.