



## Influência da Aterosclerose Subclínica na Função Diastólica em Indivíduos sem Doença Cardiovascular

*Influence of Subclinical Atherosclerosis on Diastolic Function in Individuals Free of Cardiovascular Disease*

Maristela Magnavita Oliveira Garcia, Marília Galeffi Rodrigues, Joaquim Antônio dos Reis Neto, Luis Claudio Correia

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Fundação de Desenvolvimento de Pesquisas da Bahia, Instituto Pró-Cardíaco, Salvador, BA - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** É plausível que a aterosclerose subclínica altere a reserva coronariana e comprometa a função diastólica do ventrículo esquerdo. Entretanto, a associação entre os estágios subclínicos da aterosclerose e a função diastólica não foi estabelecida em indivíduos livres de doença cardiovascular.

**Objetivo:** Testar a hipótese de que a aterosclerose subclínica tenha uma associação negativa com a função diastólica.

**Métodos:** Indivíduos  $\geq 35$  anos de idade, sem doença cardiovascular, com pressão arterial normal e teste de esforço na esteira negativo, foram selecionados para avaliação da espessura da camada íntima-média (EIM) carotídea através de ultrassonografia e dos parâmetros de função diastólica através de ecocardiografia, primariamente a razão E'/A' através do Doppler tecidual.

**Resultados:** Quarenta e oito indivíduos, com idade de  $56 \pm 10$  anos, 67% do sexo feminino foram estudados. A EIM carotídea apresentou uma correlação negativa significativa com a razão E'/A' no Doppler tecidual ( $r = -0,437$ ,  $p = 0,002$ ). Indivíduos no quarto quartil da EIM apresentavam uma razão E'/A' significativamente mais baixa no Doppler tecidual ( $0,76 \pm 0,25$ ), quando comparados a indivíduos no primeiro ( $1,2 \pm 0,29$ ), segundo ( $1,2 \pm 0,36$ ) e terceiro quartis ( $1,1 \pm 0,25$ ) -  $p = 0,002$ . A EIM carotídea no quarto quartil ( $\geq 0,8$  mm) foi preditor independente da razão E'/A' ( $p = 0,02$ ), após ajustes para variáveis potencialmente confundidoras, tais como idade, sexo feminino, circunferência da cintura, pressão arterial diastólica, HDL-colesterol e Risco de Framingham.

**Conclusão:** O estágio inicial da doença arterial aterosclerótica está negativamente associado com os parâmetros de função diastólica em indivíduos saudáveis, independente da idade e características clínicas. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(4): 473-479)

**Palavras-chave:** Aterosclerose subclínica; função diastólica; íntima-media carotídea.

### Abstract

**Background:** It is plausible that subclinical atherosclerosis alters coronary reserve and impairs diastolic function of the left ventricle. However, the relationship between subclinical stages of atherosclerosis and diastolic function has not been established in subjects free of cardiovascular disease.

**Objective:** To test the hypothesis that subclinical atherosclerosis has a negative association with diastolic function.

**Methods:** Individuals  $\geq 35$  years old, free of cardiovascular disease, with normal blood pressure and negative treadmill stress test, were selected to have common carotid intima-media thickness (IMT) assessed by ultrasound and parameters of diastolic function by echocardiography, primarily tissue Doppler E'/A' ratio.

**Results:** Forty-eight subjects were studied, aged  $56 \pm 10$  years, 67% females. Composite common carotid IMT had a significant negative correlation with tissue Doppler E'/A' ratio ( $r = -0.437$ ,  $p = 0.002$ ). Individuals in the fourth quartile of IMT had a significant lower tissue Doppler E'/A' ratio ( $0.76 \pm 0.25$ ), as compared with the first ( $1.2 \pm 0.29$ ), second ( $1.2 \pm 0.36$ ) and third quartiles ( $1.1 \pm 0.25$ ) -  $p = 0.002$ . Composite common carotid IMT in the fourth quartile ( $\geq 0.8$  mm) independently predicted E'/A' ratio ( $p = 0.02$ ), after adjustment for potentially confounding variables, such as age, female gender, waist circumference, diastolic blood pressure, HDL-cholesterol and Framingham Risk.

**Conclusion:** Early stage of subclinical atherosclerotic disease is negatively associated with diastolic function parameters in healthy individuals, regardless of age and clinical characteristics. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(4): 473-479)

**Key words:** Subclinical atherosclerosis; diastolic function; carotid intima-media thickness.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Maristela Magnavita Oliveira Garcia •

Rua Artesão João da Prata, 268/202 - Edf. Mansão Plaza Athenée - Itaigara - 41815-210 - Salvador, BA - Brasil

E-mail: marisma@cardiol.br, marismacardiol@gmail.com

Artigo recebido em 14/09/09; revisado recebido em 08/10/09; aceito em 16/12/09.



## Introdução

A doença aterosclerótica desenvolve-se precocemente e geralmente progride por décadas como um processo silencioso. Essa condição, chamada de aterosclerose subclínica, é altamente prevalente na população adulta em geral<sup>1</sup>. Durante esse período, placas ateroscleróticas não-obstrutivas não causam isquemia no sentido clínico, mas promovem alterações funcionais no tônus vascular<sup>2</sup>, relacionadas à liberação de mediadores vasoativos e afetando a produção de óxido nítrico por um endotélio disfuncional<sup>3</sup>.

A função diastólica é a primeira a ser afetada na doença cardíaca isquêmica<sup>4</sup>. É possível que o processo fisiopatológico da aterosclerose subclínica, geralmente não suficiente para reduzir a função sistólica, seja capaz de alterar a função diastólica do ventrículo esquerdo (VE). Dados preliminares tem mostrado que a carga aterosclerótica apresenta uma relação inversa com as medidas da disfunção diastólica<sup>5,6</sup>. Entretanto, nenhum estudo anterior avaliou essa questão em uma população adulta saudável, conhecidamente livre de isquemia miocárdica avaliada por testes provocativos não-invasivos.

A fim de testar a hipótese de que a aterosclerose subclínica é um preditor da função diastólica, independente da isquemia miocárdica crônica, estudamos uma amostra altamente selecionada de indivíduos livres de qualquer doença cardiovascular e com resultado negativo ao teste de esforço na esteira. A carga aterosclerótica foi medida através da espessura íntima-média (EIM) das artérias carótidas e a função diastólica foi avaliada através de ecocardiografia por Doppler pulsado e tecidual.

## Métodos

### População do estudo

Homens e mulheres assintomáticos, com idade  $\geq 35$  anos, que espontaneamente se apresentaram ao nosso ambulatório para avaliação preventiva de Junho de 2006 a Junho de 2007, foram considerados candidatos ao estudo. Os critérios de exclusão incluíram qualquer condição cardiovascular ou doença sistêmica com potencial para afetar a função diastólica: histórico de hipertensão, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, doença valvar, marcapasso cardíaco, bloqueio atrioventricular, uso corrente de medicamentos cardiovasculares, disfunção renal, DPOC, diabetes, doença tireoidiana ou doenças do colágeno. Após essa primeira triagem, os indivíduos foram submetidos à seguinte avaliação para melhor selecionar aqueles livres de doença cardiovascular: 1) inicialmente, a pressão arterial foi medida em repouso na posição sentada e aqueles com pressão sistólica  $\geq 140$  mmHg ou pressão diastólica  $\geq 90$  mmHg foram excluídos; 2) um eletrocardiograma (ECG) de repouso de 12 derivações foi realizado e aqueles com ritmo não-sinusal, evidência de isquemia (inversão onda T  $\geq 1$  mm ou infradesnívelamento de segmento-ST  $\geq 0,5$  mm) ou presença de ondas Q foram excluídos; 3) a ecocardiografia foi realizada e aqueles com qualquer anormalidade estrutural ou funcional (tais como hipertrofia ou dilatação ventricular, disfunção sistólica, disfunção valvar não-trivial ou doença pericárdica)

foram excluídos; 4) finalmente, o teste de esforço foi realizado com protocolo máximo graduado para esteira ergométrica e os indivíduos eram excluídos quando o teste era positivo para isquemia: infradesnívelamento de segmento-ST induzido por esforço  $\geq 1$  mm no ponto J ou sintoma típico de angina. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional e todos os participantes deram seu consentimento livre e informado.

### Cálculo do tamanho da amostra

Com base em evidências anteriores da literatura, que descreveram um coeficiente de correlação entre EIM e a razão E/A no Doppler pulsado de 0,46<sup>7</sup>, estimamos que 46 pacientes seriam necessários para detectar o mesmo coeficiente de correlação entre a EIM e a razão E'/A' no Doppler tecidual, com um poder estatístico de 90% e um nível de significância de 5%.

### Protocolo do estudo

Os indivíduos foram submetidos a exame físico para obtenção de pressão arterial em repouso, peso, altura e circunferência da cintura. O índice de massa corporal foi definido como peso (kg)/altura<sup>2</sup> (m). Uma amostra de sangue foi colhida em jejum para dosagem no plasma de níveis lipídicos, glicose e proteína C-reativa de alta sensibilidade. Métodos enzimáticos comerciais foram usados para determinar colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides (Dimension Clinical Chemistry System, Dade-Behring, Delaware, EUA)<sup>8</sup>. O LDL - colesterol foi calculado através da fórmula de Friedewald. A proteína C-reativa de alta sensibilidade foi medida através de um método nefelométrico enzimático disponível comercialmente (Dade-Behring, Newark, Delaware, EUA), com limite de precisão de 0,3 mg/l e coeficiente de variação de 7,6%<sup>9</sup>. Com base nos dados clínicos e laboratoriais, o Escore de Risco de Framingham foi calculado para cada paciente<sup>10</sup>. No dia subsequente, a ecocardiografia foi realizada para avaliar os critérios de exclusão e para fornecer uma avaliação diastólica abrangente se o indivíduo fosse selecionado para o estudo. Depois disso, a ultrassonografia carotídea foi realizada para avaliar a aterosclerose subclínica como descrito abaixo. Ambas, as imagens, ecocardiográficas e ultrassonográficas das carótidas, foram adquiridas e armazenadas diretamente do sistema de ultrassom para posterior avaliação cega e *off-line*.

### Avaliação da aterosclerose subclínica

Os indivíduos foram examinados na posição supina, com a cabeça virada em um ângulo de 45° do lado sendo escaneado. As artérias carótidas direita e esquerda foram avaliadas através de um aparelho de ultrassonografia de alta resolução no modo B (Envisor C, Philips Medical Systems) conectado a um transdutor linear de 7,5 MHz, preferencialmente a uma profundidade-padrão de 4 cm. Um observador independente mediu a espessura da camada íntima-média (EIM) carotídea em todos os indivíduos, através de método validado anteriormente<sup>11</sup>. As imagens longitudinais foram obtidas ao nível da artéria carótida comum, sincronizada à diástole, especificamente na onda R do ECG. A EIM foi definida como a distância entre a borda externa da primeira linha ecogênica

e a borda externa da segunda linha ecogênica da parede posterior. Três mensurações foram feitas em cada carótida, direita e esquerda, a 1 cm antes da bifurcação carotídea. A EIM da carótida comum foi definida como a média desses três valores<sup>12-14</sup>. A média da EIM carotídea comum de ambos os lados foi a EIM carotídea comum composta, considerada a principal variável de EIM na análise dos dados.

Para testar a reprodutibilidade inter-observador, 20% dos indivíduos tiveram suas carótidas mensuradas *off-line* por um segundo observador independente. O coeficiente de correlação de Pearson entre os dois observadores foi 0,90 ( $p < 0,001$ ). Os limites de concordância de 95% para essas medidas foram de 0 a 0,11 mm.

### Avaliação da função diastólica

O exame de ecocardiografia transtorácica com Doppler foi realizado em todos os indivíduos, usando um sistema de ultrassom disponível comercialmente (Envisor C, Philips Medical Systems), equipado com transdutor de 2 a 4 MHz. A avaliação da função diastólica do VE foi realizada através de Doppler pulsado e tecidual. As imagens espectrais do Doppler pulsado foram obtidas em corte apical 4 câmaras a partir de uma amostra-volume posicionada nas extremidades dos folhetos mitrais para registrar o fluxo valvar mitral durante 3 ciclos cardíacos consecutivos. As velocidades do Doppler tecidual foram obtidas do anel mitral lateral em corte apical de 4 câmaras. Um observador independente mediu os parâmetros diastólicos em todos os indivíduos. Os seguintes índices diastólicos foram derivados do Doppler pulsado: pico da velocidade no início da diástole (E), tempo de desaceleração do pico da velocidade no início da diástole à linha basal, pico da velocidade sistólica atrial (A), a razão E/A e o tempo de relaxamento isovolumétrico. Os índices do Doppler tecidual foram: pico da velocidade do movimento sistólico, pico da velocidade inicial do movimento diastólico (E'), pico da velocidade do movimento sistólico atrial (A') e a razão E'/A'. A correlação negativa conhecida entre E' e A' reflete a dependência interna entre esses parâmetros e apóia sua análise conjunta, não individual<sup>15</sup>. A razão E/E' não foi selecionada para essa análise devido ao fato de não ser uma medida robusta em indivíduos saudáveis com fração de ejeção preservada<sup>16</sup>.

Além disso, as dimensões das câmaras e a fração de ejeção do VE (FEVE) foram medidas pelo ecocardiograma em modo-M e o volume do átrio esquerdo foi determinado pela regra de Simpson usando o corte apical 4 câmaras e indexado pela área de superfície corpórea<sup>17</sup>. A massa do VE foi calculada de acordo com a equação de Devereux e indexada pela área de superfície corpórea<sup>18</sup>.

Para testar a reprodutibilidade inter-observador, 20% dos indivíduos tiveram suas medidas diastólicas realizadas *off-line* por um segundo observador independente. O coeficiente de correlação de Pearson foi 0,99 ( $p < 0,001$ ) para a razão E'/A' e os limites de concordância de 95% para essas medidas foram de - 0,074 to + 0,12.

### Análise de dados

Primeiramente, a associação linear foi testada entre a EIM carotídea comum composta e os parâmetros diastólicos

pele coeficiente de correlação de Pearson e regressão linear. Segundo, as variáveis diastólicas foram comparadas entre quartis de EIM através de análise de variância (ANOVA), seguida por uma comparação entre dois grupos extremos de acordo com o grau de carga aterosclerótica: aqueles com uma EIM carotídea comum composta no quarto quartil de distribuição de nossa amostra ( $\geq 0,8$  mm) vs aqueles abaixo do quarto quartil. Os parâmetros diastólicos numéricos foram comparados pelo teste *t* de Student e as variáveis com distribuição não-normal foram log-transformadas antes da comparação estatística. Terceiro, as características basais foram comparadas entre esses dois grupos e aqueles com uma associação significativa com a EIM ( $p < 0,05$ ) foram considerados variáveis potencialmente confundidoras na relação entre aterosclerose e função diastólica. Para essas comparações, o teste *t* de Student foi usado para variáveis contínuas e o teste Qui-quadrado foi utilizado para variáveis categóricas. Quarto, a fim de ajustar o efeito da aterosclerose na função diastólica, uma análise de covariância (ANCOVA) foi realizada, tomando-se a razão E'/A' como a variável dependente contínua, a EIM carotídea comum composta no quarto quartil como a variável preditora e as variáveis potencialmente confundidoras como covariáveis (contínuas ou categóricas). Valores de probabilidade bi-caudais  $< 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes. Os dados foram apresentados como médias  $\pm$  desvios-padrão para variáveis contínuas e porcentagens para variáveis categóricas. O programa de software SPSS versão 13.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, Il) foi utilizado para a análise de todos os dados.

### Resultados

Quarenta e oito indivíduos foram estudados, com idade de  $56 \pm 10$  anos (variação de 37 a 81 anos), 67% do sexo feminino e 60% de etnia branca. Como mostrado na Tabela 1, a pressão arterial e nível glicêmico estavam dentro dos limites normais, enquanto IMC, colesterol total e triglicérides estavam levemente elevados. A amostra consistia de uma população de baixo risco, com uma mediana de risco de 10 anos para morte ou infarto do miocárdio de 3,5%, com base no Escore de Risco de Framingham. As medidas ecocardiográficas da massa do VE, FEVE e volume do AE apresentavam médias normais. A média da EIM carotídea comum composta foi de  $0,75 \pm 0,16$  mm, indicando uma amostra populacional com um grau apenas inicial de aterosclerose. A média da onda E' do Doppler tecidual foi de  $12 \pm 3,0$  cm/s, indicando uma população predominantemente normal em relação à função diastólica.

A medida da EIM carotídea comum composta apresentou uma correlação negativa com a razão E/A, tempo de relaxamento isovolumétrico, onda E' e razão E'/A', com uma correlação positiva com tempo de desaceleração do fluxo mitral, indicando uma associação negativa entre a carga aterosclerótica e a função diastólica - Tabela 2. Essas associações foram especialmente significantes quando os índices da função diastólica no Doppler tecidual foram utilizados, tais como a onda E' ( $r = - 0,32$ ,  $p = 0,03$ ) e a razão E'/A' ( $r = - 0,437$ ,  $p = 0,002$  - Figura 1A). Quando a razão E'/A' foi comparada entre quartis de EIM, o primeiro ( $1,2 \pm 0,29$ ), segundo ( $1,2 \pm 0,36$ ) e terceiro quartis ( $1,1$

## Artigo Original

$\pm 0,25$ ) apresentaram valores similares, enquanto o quarto quartil era significativamente mais baixo ( $0,76 \pm 0,25$ ,  $p = 0,002$  por ANOVA). Essa observação sugere a influência da aterosclerose na função diastólica em um limiar próximo ao

**Tabela 1 - Características clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas da população do estudo**

Características (n = 48)	
Idade (anos)	56 $\pm$ 10
Sexo feminino	67%
Etnia caucasiana	60%
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	25 $\pm$ 4
Circunferência da cintura (cm)	89 $\pm$ 10
Pressão arterial sistólica (mmHg)	118 $\pm$ 10
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76 $\pm$ 5
Nível de glicose (mg/dl)	89 $\pm$ 11
Colesterol total (mg/dl)	210 $\pm$ 43
HDL- colesterol (mg/dl)	49 $\pm$ 10
LDL- colesterol (mg/dl)	131 $\pm$ 35
Triglicérides (mg/dl)	156 $\pm$ 16
Proteína C-reativa (mediana - mg/l)	1,1
Risco de Framingham em 10 anos (mediana)	3,5%
Fração de ejeção do VE (%)	77 $\pm$ 5
Índice do diâmetro do AE (mm/m <sup>2</sup> )	19 $\pm$ 2
Índice de massa do VE (g/m <sup>2</sup> )	71 $\pm$ 17
Onda E' do Doppler tecidual (cm/s)	12 $\pm$ 3
EIM carotídea comum composta (mm)	0,75 $\pm$ 0,16

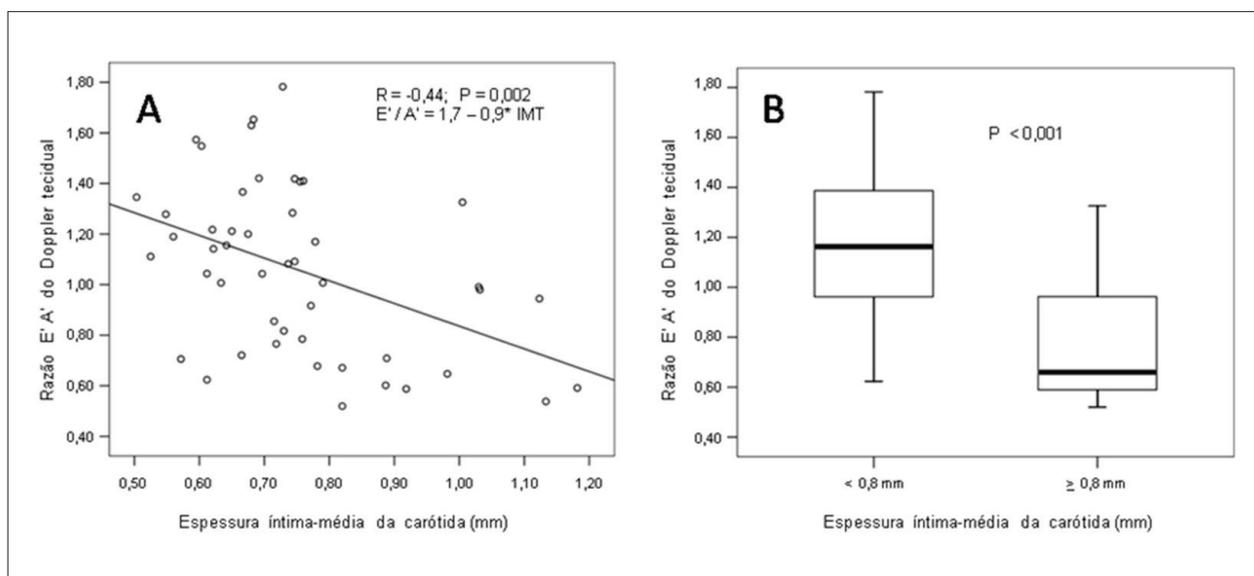
HDL - lipoproteína de alta densidade; EIM - espessura íntima-média; AE - átrio esquerdo; LDL - lipoproteína de baixa densidade; VE - ventrículo esquerdo.

limite do quarto quartil. Assim, comparamos as diferenças entre o quarto quartil da EIM ( $\geq 0,8$  mm) e os primeiros três quartis considerados juntos (razão E'/A':  $0,76 \pm 0,25$  vs  $1,2 \pm 0,3$ ;  $p < 0,001$  - Figura 1b). Indivíduos no quarto quartil apresentavam uma razão E/A do fluxo mitral mais baixa ( $0,98 \pm 0,27$  vs  $1,23 \pm 0,30$ ;  $p = 0,01$ ), um tempo de desaceleração mais longo ( $260 \pm 69$  ms vs  $198 \pm 61$  ms;  $p = 0,005$ ), enquanto o relaxamento isovolumétrico apresentava uma tendência à ser mais curto no quarto quartil, quando comparado aos primeiros três quartis ( $67 \pm 24$  ms vs  $82 \pm 22$  ms;  $p = 0,05$ ) - Tabela 3.

A análise das características basais identificou as seguintes diferenças entre os indivíduos no quarto vs os três primeiros quartis de EIM, que eram variáveis potencialmente confundidoras na relação entre a EIM e a função diastólica: idade, gênero, circunferência da cintura, risco de Framingham, HDL-colesterol e pressão arterial diastólica - Tabela 4. Após ajuste para essas variáveis confundidoras através da análise de covariância, a EIM carotídea no quarto quartil ( $\geq 0,08$  mm) permaneceu um significativo preditor da razão E'/A' ( $p = 0,02$ ). Também a idade foi preditora da razão E'/A', independente da aterosclerose ( $p < 0,001$ ) e o risco de Framingham apresentou uma tendência à ser preditor ( $p = 0,07$ ) - Tabela 5.

**Tabela 2 - Correlação da espessura íntima-média na carótida comum com os parâmetros de função diastólica**

Parâmetros diastólicos (n = 48)	Coefficiente de correlação	Valor de p
Razão E/A	- 0,26	0,07
Tempo de desaceleração	+ 0,26	0,08
Tempo de relaxamento isovolumétrico	- 0,21	0,16
Onda E' do Doppler tecidual	- 0,32	0,03
Razão E'/A' do Doppler tecidual	- 0,44	0,002



**Fig. 1 - Painel A** correlaciona a espessura íntima-média da carótida comum com a razão E'/A' do Doppler tecidual. O Painel B compara a razão E'/A' entre os indivíduos no quarto ( $\geq 0,8$  mm) e nos três primeiros quartis da espessura íntima-média.

**Tabela 3 - Comparação dos índices diastólicos entre indivíduos no quarto ( $\geq 0.8$  mm) e primeiros três quartis da espessura íntima-média da carótida comum**

Índices Diastólicos	1ºs três quartis EIM < 0.8mm (n = 36)	Quarto quartil EIM $\geq 0.8$ mm (n = 12)	Valor de p
Razão E/A	1,2 $\pm$ 0,30	0,98 $\pm$ 0,27	0,01
Tempo de desaceleração (ms)	198 $\pm$ 61	260 $\pm$ 69	0,005
Tempo de relaxamento isovolumétrico (ms)	82 $\pm$ 22	67 $\pm$ 24	0,05
Onda E' do Doppler tecidual (cm/s)	12 $\pm$ 3,0	9,4 $\pm$ 2	0,01
Razão E'/A' do Doppler tecidual	1,20 $\pm$ 0,30	0,76 $\pm$ 0,25	< 0,001

EIM - espessura íntima-média composta da carótida comum.

## Discussão

Esse estudo fornece evidência de uma associação negativa entre a aterosclerose subclínica e a função diastólica em uma amostra altamente selecionada de indivíduos saudáveis: na maioria adultos jovens, com ausência de hipertensão, risco cardiovascular muito baixo, de acordo com o risco de Framingham, sem isquemia miocárdica no teste de esforço ou qualquer tipo de anormalidade cardíaca no ecocardiograma. Assim, a aterosclerose aqui estudada não é geralmente considerada um processo patológico no sentido clínico. De fato, é um estágio bastante inicial da doença, como demonstrado pelos valores médios da EIM. Mesmo assim, nossos dados sugerem que essa condição subclínica, além de certo nível, está associada com um relativo comprometimento da função diastólica.

Devido ao fato de a EIM carotídea estar relacionada à idade, controlamos a influência do envelhecimento na função diastólica como um potencial confundidor na relação entre a aterosclerose e a função diastólica. Essas análises mostraram que após o ajuste para idade, o efeito da aterosclerose permaneceu altamente significativo, demonstrando a natureza independente da associação entre a aterosclerose e a função diastólica. De fato, os dois únicos preditores de função diastólica foram idade e carga aterosclerótica. Considerando que os primeiros três quartis da EIM não apresentavam um gradiente de função diastólica, que diminuía somente no quarto quartil, a aterosclerose apresenta um limiar para começar a afetar a diástole, que foi ao redor de 0,8 mm de EIM. Esse valor de limiar não deve ser considerado uma estimativa precisa, devido ao pequeno tamanho da amostra. Dessa forma, ele deve ser confirmado em estudos futuros. De qualquer forma, é interessante notar que é o mesmo ponto de corte que determina o aumento no risco cardiovascular de acordo com a maioria dos estudos longitudinais<sup>19-22</sup>. Em níveis mais baixos de EIM, o espessamento pode refletir uma resposta adaptativa às alterações no estresse de cisalhamento, mas além desse nível a EIM mais provavelmente representa um processo de doença<sup>22</sup>.

**Tabela 4 - Comparação das características clínicas entre indivíduos no quarto ( $\geq 0.8$  mm) e os primeiros três quartis da espessura íntima-média da carótida comum**

Características	1ºs três quartis EIM < 0.8mm (n = 36)	Quarto quartil EIM $\geq 0.8$ mm (n = 12)	Valor de p
Idade (anos)	54 $\pm$ 9	65 $\pm$ 11	0,001
Sexo feminino	75%	42%	0,04
Etnia caucasiana	83%	52%	0,09
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	25 $\pm$ 3	26 $\pm$ 6	0,47
Circunferência da cintura (cm)	87 $\pm$ 9,0	95 $\pm$ 11	0,02
Pressão arterial sistólica (mmHg)	117 $\pm$ 10	123 $\pm$ 9,0	0,09
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76 $\pm$ 5	79 $\pm$ 5	0,04
Fumante atual	17%	0	0,32
Inatividade física	39%	58%	0,32
Risco de Framingham em 10 anos (mediana)	1,75%	4,28%	< 0,001
Nível de glicose (mg/dl)	88 $\pm$ 11	89 $\pm$ 7	0,08
Proteína C-reativa (mediana - mg/l)	1,10	2,4	0,30
Colesterol Total (mg/dl)	208 $\pm$ 42	217 $\pm$ 46	0,52
HDL- colesterol (mg/dl)	51 $\pm$ 10	44 $\pm$ 7	0,04
LDL- colesterol (mg/dl)	126 $\pm$ 32	143 $\pm$ 43	0,16
Triglicérides (mg/dl)	137 $\pm$ 82	141 $\pm$ 52	0,88
Terapia hipolipemiente	13%	25%	0,34
Terapia estrogênica	19%	0	0,17
Fração de ejeção do VE (%)	77 $\pm$ 5	78 $\pm$ 5	0,22
Índice de massa do VE (g/m <sup>2</sup> )	71 $\pm$ 17	70 $\pm$ 18	0,51

Nossos achados estão de acordo com dados recentes relacionados à associação entre aterosclerose e função diastólica<sup>23</sup>. Fernandes e cols.<sup>24</sup> discutiram essa questão em uma coorte de base populacional no estudo "Multi-ethnic Study of Atherosclerosis" (MESA) e demonstraram que uma maior EIM carotídea está associada com disfunção miocárdica sistólica e diastólica incipiente avaliada por taxas de deformação regional (*strain rate*), através da ressonância magnética<sup>24</sup>. Comparada ao nosso estudo, a população do estudo MESA era em média 10 anos mais velha, não estava totalmente livre de fatores de risco cardiovascular (40% hipertensão, 18% diabetes), a EIM média era mais alta (0,86  $\pm$  0,20 mm) e a possibilidade de isquemia miocárdica não foi descartada pelos testes provocativos. Dessa forma, nossos

## Artigo Original

**Tabela 5 - Análise multivariada por ANCOVA, considerando a razão E'/A' como a variável dependente e todas as variáveis significativamente associadas com a espessura íntima-média na análise univariada como covariáveis**

Covariadas	Modelo inicial	Modelo final
Idade	0.001	< 0.001
Sexo feminino	0.37	
Circunferência da cintura	0.97	
Pressão arterial diastólica	0.84	
HDL- Colesterol	0.99	
Risco de Framingham em 10 anos	0.07	
EIM > 0.80 mm	0.018	0.02

HDL - lipoproteína de alta densidade; EIM - espessura íntima-média composta da carótida comum.

dados expandem os achados do estudo MESA para uma população mais jovem e normal, sem isquemia miocárdica. Outros dados preliminares demonstraram achados similares em pacientes hipertensos<sup>6</sup> e indivíduos idosos<sup>25</sup>. Assim, a originalidade do presente estudo reside na natureza normal de uma amostra populacional altamente selecionada, o que previne uma interação complexa de fatores confundidores e enfatiza o impacto da aterosclerose em seus estágios mais iniciais. Precisamos reconhecer que o teste ergométrico não é um exame de alta sensibilidade para descartar isquemia miocárdica. Por outro lado, a probabilidade pré-teste muito baixa de doença coronariana de nossa população leva à um valor preditivo negativo muito alto do teste de esforço em nosso estudo. Dessa forma, a probabilidade pós-teste de isquemia miocárdica após o teste de esforço negativo deve ser muito baixa em nossa amostra populacional.

Mecanismos adjacentes à relação da aterosclerose subclínica e função diastólica estão provavelmente relacionados à função vascular. Primeiro, já se sabe que o espessamento intimal é um indicador de redução da reserva de fluxo miocárdico<sup>26</sup>. Isso pode ser o resultado de obstrução coronária microvascular e/ou redução da reserva vasodilatadora dos vasos epicárdicos devido à disfunção endotelial. Esses fenômenos podem acontecer na ausência de doença coronária obstrutiva e isquemia crônica. Segundo, a aterosclerose pode aumentar a rigidez arterial das grandes artérias, tais como a carótida e a aorta, aumentando a pós-carga para o VE, com impacto negativo na função diastólica. De fato, o aumento na rigidez arterial está relacionado não apenas com a aterosclerose, mas também com a disfunção diastólica<sup>27</sup>. Considerando que a

função endotelial, reserva de fluxo coronário e rigidez arterial não foram avaliados no presente estudo, um entendimento mais abrangente do processo fisiopatológico deve ser o foco de pesquisas futuras. Devido à natureza transversal de nosso estudo, não é possível garantir que a relação observada seja o resultado da aterosclerose afetando a função diastólica.

Entretanto, vários critérios científicos de causalidade (tais como consistência com literatura prévia, poder estatístico, ausência de explicação alternativa e, principalmente, plausibilidade biológica) sugerem que é a aterosclerose que afeta a função diastólica e não o oposto.

O significado prático de nossos achados ainda precisa ser melhor estudado. Não tratamos a disfunção diastólica como uma variável categórica, apenas avaliamos os parâmetros como variáveis contínuas. Dessa forma, ainda precisa ser determinado se a associação negativa entre aterosclerose e disfunção diastólica é clinicamente importante. Outra aplicação a ser testada em estudos futuros é se a função diastólica pode ser considerada um substituto (surrogate) para a aterosclerose subclínica em certos grupos de pacientes. Em outras palavras, indivíduos com disfunção diastólica isolada apresentam maior risco de eventos relacionados à doença aterosclerótica?

Além disso, nossos achados podem ser a base para testes futuros da hipótese de que a terapia hipolipemiante melhora a função diastólica. Em todas essas questões, estudos de natureza longitudinal trarão novos *insights* não fornecidos pelo desenho transversal do presente estudo.

Em conclusão, o presente estudo fornece evidências para a associação independente e negativa entre aterosclerose subclínica e função diastólica, e aumenta o conhecimento a respeito de indivíduos de baixo risco cardiovascular e com pequeno grau de aterosclerose subclínica.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Maristela Magnavita Oliveira Garcia pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

## Referências

1. Wong ND, Sciammarella MG, Polk D, Gallagher A, Miranda-Peats L, Whitcomb B, et al. The metabolic syndrome, diabetes, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (9): 1547-53.
2. Bhuiyan AR, Srinivasan SR, Chen W, Paul TK, Berenson GS. Correlates of vascular structure and function measures in asymptomatic young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis.* 2006; 189 (1): 1-7.
3. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1991; 83 (2): 391-401.
4. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, Royal HD, Als AV, Grossman W.

- Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation*. 1985; 71 (5): 889-900.
5. Fernandes VR, Polak JF, Cheng S, Rosen BD, Carvalho B, Nasir K, et al. Arterial stiffness is associated with regional ventricular systolic and diastolic dysfunction: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28 (1): 194-201.
  6. Parrinello G, Colomba D, Bologna P, Licata A, Pinto A, Paterna S, et al. Early carotid atherosclerosis and cardiac diastolic abnormalities in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*. 2004; 18 (3): 201-5.
  7. Mizuguchi Y, Tanaka H, Oishi Y, Miyoshi H, Emi S, Ishimoto T, et al. Predictive value of associations between carotid arterial sclerosis and left ventricular diastolic dysfunction in patients with cardiovascular risk factors. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20 (7): 806-12.
  8. Flegg H. An investigation of the determination of serum cholesterol by an enzymatic method. *Ann Klin Biochem*. 1973; 10: 79-84.
  9. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem*. 1999; 45 (12): 2136-41.
  10. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44 (3): 720-32.
  11. Gepner AD, Wyman RA, Korcarz CE, Aeschlimann SE, Stein JH. An abbreviated carotid intima-media thickness scanning protocol to facilitate clinical screening for subclinical atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20 (11): 1269-75.
  12. Gepner AD, Keevil JG, Wyman RA, Korcarz CE, Aeschlimann SE, Busse KL, et al. Use of carotid intima-media thickness and vascular age to modify cardiovascular risk prediction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; 19 (9): 1170-4.
  13. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke*. 1997; 28 (3): 665-71.
  14. Montauban van Swijndregt AD, De Lange EE, De GE, Ackerstaff RG. An in vivo evaluation of the reproducibility of intima-media thickness measurements of the carotid artery segments using B-mode ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1999; 25 (3): 323-30.
  15. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, Olsen NT, Marott JL, Schnohr P, et al. Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population. *Circulation*. 2009; 119 (20): 2679-85.
  16. Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, Greenberg NL, Cardon L, Morehead AJ, et al. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36 (5): 1664-9.
  17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006; 7 (2): 79-108.
  18. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977; 55 (4): 613-8.
  19. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997; 96 (4): 1432-7.
  20. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997; 146 (6): 483-94.
  21. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999; 340 (1): 14-22.
  22. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991; 11 (5): 1245-9.
  23. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke*. 1997; 28 (12): 2442-7.
  24. Fernandes VR, Polak JF, Edvardsen T, Carvalho B, Gomes A, Bluemke DA, et al. Subclinical atherosclerosis and incipient regional myocardial dysfunction in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47 (12): 2420-8.
  25. Galetta F, Franzoni F, Femia FR, Bartolomucci F, Carpi A, Santoro G. Left ventricular diastolic function and carotid artery wall in elderly athletes and sedentary controls. *Biomed Pharmacother*. 2004; 58 (8): 437-42.
  26. Sonoda M, Yonekura K, Yokoyama I, Takenaka K, Nagai R, Aoyagi T. Common carotid intima-media thickness is correlated with myocardial flow reserve in patients with coronary artery disease: a useful non-invasive indicator of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2004; 93 (2-3): 131-6.
  27. Yambe M, Tomiyama H, Hirayama Y, Gulniza Z, Takata Y, Koji Y, et al. Arterial stiffening as a possible risk factor for both atherosclerosis and diastolic heart failure. *Hypertens Res*. 2004; 27 (9): 625-31.