

ELIANDRA APARECIDA MARSARO

**EFEITO DA SINVASTATINA SOBRE A DISFUNÇÃO
DIASTÓLICA ISOLADA EM PACIENTES COM
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
SEM HIPERTROFIA CARDÍACA E SEM DOENÇA
ARTERIAL CORONARIANA**

CAMPINAS

Unicamp

2008

ELIANDRA APARECIDA MARSARO

**EFEITO DA SINVASTATINA SOBRE A DISFUNÇÃO
DIASTÓLICA ISOLADA EM PACIENTES
COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
SEM HIPERTROFIA CARDÍACA E SEM DOENÇA
ARTERIAL CORONARIANA**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para a
obtenção do título de Doutor em Clínica Médica,
área de concentração em Clínica Médica

ORIENTADOR: PROF. DR. OTÁVIO RIZZI COELHO

CAMPINAS

Unicamp

2008

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

M351e Marsaro, Eliandra Aparecida
 Efeito as sinvastatina sobre a disfunção diastólica isolada em
 pacientes com hipertensão arterial sistêmica sem hipertrofia cardíaca e
 sem doença arterial coronariana / Eliandra Aparecida Marsaro.
 Campinas, SP : [s.n.], 2008.

Orientador : Otávio Rizzi Coelho
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Hipertensão arterial. 2. Diástole. 3. Inibidores de
Hidroximetilglutaril-CoA Redutases. I. Coelho, Otávio Rizzi. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

**Título em inglês : Effect of simvastatin on diastolic dysfunction in
hypertensive subjects without evidence of left ventricular hypertrophy or
coronary heart disease**

Keywords: • Arterial Hypertension
 • Diastolic Function
 • Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors

Titulação: Doutor em Clínica Médica
Área de concentração: Clínica Médica

Banca examinadora:

Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho
Prof. Dr. Fernando Nobre
Prof. Dr. Fernando Bacal
Prof. Dr. Marcos Antônio Tambascia
Prof. Dr. Luiz Antônio Kannebley Bittencourt

Data da defesa: 22 - 02 - 2008

Banca Examinadora da TESE DE DOUTORADO

Orientador(a): PROF.(a) DR. (a) OTAVIO RIZZI COELHO

Membros:

1. Prof(a). Dr(a) . Fernando Bacal _____

2. Prof(a). Dr(a). Fernando Nobre _____

3. Prof(a). Dr(a). Marcos Antonio Tambascia _____

4. Prof(a). Dr(a). Luiz Antonio Kannebley Bittencourt _____

5. Prof(a). Dr(a). Otávio Rizzi Coelho _____

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Clínica Médica da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 22/02/2008

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho...

*...aos meus filhos Rafael e Tiago, que suportaram
bravamente a minha ausência.*

*... ao Daniel, companheiro sempre presente, incentivador
e cuja sabedoria é infinita.*

*... à minha mãe, que me apoiou em todas as horas,
ajudando a ultrapassar cada dificuldade.*

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho**. Obrigada pela confiança.

À **Medley Industria Farmacêutica**, pela disponibilização do medicamento do estudo.

Ao **Prof. Dr. Wilson Nadruz**, que dispensou orientações fundamentais na elaboração deste trabalho.

Aos **Dr. Cid Leme de Abreu** e **Dr. José Roberto Matos de Souza** pelo treinamento e contribuição.

Aos **Profs. Dr. Kleber Franchini** e **Dr. Heitor Moreno Júnior**, pelo estímulo à pesquisa.

À **Sra. Maria Aparecida Gomes**, pela amizade, carinho e constante ajuda em todas as etapas deste trabalho.

Aos **funcionários do Setor de Ecocardiografia** do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, pela valiosa contribuição, apoio e paciência durante todos os anos necessários para a realização desta tese.

Aos **professores e residentes** da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual de Campinas.

Aos **pacientes**, que de uma forma muito carinhosa se disponibilizaram a participar deste projeto, com responsabilidade e espírito de compromisso.

*“Tudo neste mundo tem seu tempo;
cada coisa tem sua ocasião.*

*Há um tempo de nascer e tempo de morrer;
tempo de plantar e tempo de arrancar;
tempo de matar e tempo de curar;
tempo de derrubar e tempo de construir.*

*Há tempo de ficar triste e tempo de se alegrar;
tempo de chorar e tempo de dançar;
tempo de espalhar pedras e tempo
de ajuntá-las;
tempo de abraçar e tempo de afastar.*

*Há tempo de procurar e tempo de perder;
tempo de economizar e tempo de desperdiçar;
tempo de rasgar e tempo de remendar;
tempo de ficar calado e tempo de falar.*

*Há tempo de amar e tempo de odiar;
tempo de guerra e tempo de paz.”*

Eclesiastes 3,1-8.

	PÁG.
RESUMO.....	xvi
ABSTRACT.....	xviii
1- INTRODUÇÃO.....	20
1.1- Fisiopatologia da disfunção diastólica.....	21
1.2- Diagnóstico de disfunção diastólica.....	23
1.3- Tratamento da disfunção diastólica.....	27
1.4- Estatinas e disfunção diastólica.....	28
2- OBJETIVOS.....	31
3- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	33
3.1- Desenho do estudo.....	34
3.2- Casuística.....	34
3.3- Critérios de inclusão.....	37
3.4- Critérios de exclusão.....	37
3.5- EcoDopplercardiografia transtorácica.....	38
3.6- Índices de avaliação da função diastólica.....	39
3.7- Monitorização ambulatorial da pressão arterial.....	42
3.8- EcoDopplercardiografia de estresse.....	42
3.9- Análises laboratoriais.....	43
3.10- Análise estatística.....	44
4- RESULTADOS.....	45
4.1- Características basais.....	46

4.2- Peso.....	49
4.3- Pressão arterial.....	50
4.4- Perfil lipídico.....	51
4.5- Índices de função diastólica.....	53
4.6- Evolução da função diastólica.....	62
4.7- Eventos adversos.....	69
4.8- Aderência da medicação.....	72
5- DISCUSSÃO.....	74
5.1- Estatinas e disfunção diastólica.....	75
5.2- Disfunção diastólica e pressão arterial.....	76
5.3- Aspectos EcoDopplercardiográficos.....	77
5.4- Co-morbidades.....	78
5.5- Eventos adversos.....	79
5.6- Limitações do estudo.....	80
5.7- Implicações clínicas.....	80
6- CONCLUSÃO.....	82
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS

A	velocidade de pico tardia do influxo mitral
ACC	antagonistas de canais de cálcio
Adur	duração da onda A do influxo mitral
AE	átrio esquerdo
ALT	alanina aminotransferase
ARdur	duração da onda A reversa do fluxo venoso pulmonar
AST	aspartato aminotransferase
ATP	trifosfato de adenosina
BB	β -bloqueadores
BNP	peptídeo natriurético cerebral
BRA	bloqueadores de receptor de angiotensina II
CHARM	<i>Candessartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Morbidity and Mortality in Preserved Systolic Function</i>
COL-t	colesterol total
CPK	creatinofosfoquinase
D	velocidade de pico diastólico do fluxo venoso pulmonar
DAC	doença arterial coronária
DD	disfunção diastólica
DDVE	diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo
DSVE	diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo
DM	diabetes mellitus
E	velocidade da onda precoce do influxo mitral
E/A	relação E/A

Em	velocidade de pico precoce diastólico miocárdico
eNOS	NO sintase endotelial
ERP	espessura relativa de parede
FC	frequência cardíaca
FEj	fração de ejeção
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HDL-c	lipoproteína de alta densidade
HOPE	<i>Heart Outcomes Prevention Evaluation Study</i>
HVE	hipertrofia de ventrículo esquerdo
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
ICFSP	insuficiência cardíaca com função sistólica preservada
IECA	inibidores da enzima de conversão de angiotensina II
IMVE	índice de massa de ventrículo esquerdo
LDL-c	lipoproteína de baixa densidade
MAPA	monitorização ambulatorial da pressão arterial
MVE	massa de ventrículo esquerdo
MHz	mega Hertz
NO	óxido nítrico
p	probabilidade estatística
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
RNM	ressonância nuclear magnética

S	velocidade de pico sistólico do fluxo venoso pulmonar
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBH	Sociedade Brasileira de Hipertensão
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SUCO	superfície corporal
TDE	tempo de desaceleração da onda E
TRIG	triglicerídeos
TRIV	tempo de relaxamento isovolumétrico
TSH	hormônio tireiodiano
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VE	ventrículo esquerdo
Vp	velocidade de propagação de fluxo

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Tabela 1- Características antropométricas e laboratoriais basais.....	47
Tabela 2- Parâmetros ecoDopplercardiográficos de estrutura e função cardíaca basais.....	48
Tabela 3- Parâmetros ecoDopplercardiográficos basais de função diastólica.....	49
Tabela 4- Evolução dos parâmetros ecoDopplercardiográficos de função diastólica dos grupos Placebo e Sinvastatina.....	53
Tabela 5- Evolução dos parâmetros ecoDopplercardiográficos de Doppler tecidual dos grupos Placebo e Sinvastatina.....	57
Tabela 6- Características dos indivíduos de acordo com a evolução da disfunção diastólica após 3 meses de acompanhamento.....	67
Tabela 7- Características dos indivíduos de acordo com a evolução da disfunção diastólica após 6 meses de acompanhamento.....	68

LISTA DE FIGURAS

	PÁG.
Figura 1- Classificação EcoDopplercardiográfica da Disfunção Diastólica.....	26
Figura 2- Efeitos da estatinas na biodisponibilidade do óxido nítrico...	29
Figura 3- Fluxograma do estudo.....	35
Figura 4- Valores utilizados para o diagnóstico de disfunção diastólica.....	40
Figura 5- Critérios diagnósticos ecoDopplercardiográficos de função diastólica utilizados para a análise após 3 e 6 meses de tratamento.....	41
Figura 6- Curva espectral do fluxo transmitral de um paciente do grupo Placebo aos 3 meses de acompanhamento.....	56
Figura 7- Curva espectral de Doppler tecidual de um paciente do grupo Placebo aos 6 meses de acompanhamento.....	61
Figura 8- Evolução da função diastólica nos grupos Placebo e Sinvastatina após 3 meses de acompanhamento.....	63
Figura 9- Evolução da função diastólica nos grupos Placebo e Sinvastatina após 6 meses de acompanhamento.....	64
Figura 10- Esquema de subdivisão dos grupos Placebo e Sinvastatina de acordo com a evolução da função diastólica.....	66
Figura 11- Relatos de eventos adversos durante o estudo.....	70

LISTA DE GRÁFICOS

	PÁG.
Gráfico 1- Pressão arterial sistólica e diastólica do grupo Placebo no início do tratamento (basal) e após 3 meses e 6 meses de acompanhamento.....	50
Gráfico 2- Pressão arterial sistólica e diastólica do grupo Sinvastatina no início do tratamento (basal) e após 3 meses e 6 meses de acompanhamento.....	51
Gráfico 3- Evolução da fração LDL colesterol do grupo Sinvastatina no início do tratamento (basal) e após 3 meses e 6 meses de acompanhamento.....	52
Gráfico 4- Dados da relação E/A do fluxo mitral no grupo Placebo basal e após 3 e 6 meses de acompanhamento.....	54
Gráfico 5- Dados da relação E/A do fluxo mitral no grupo Sinvastatina basal e após 3 e 6 meses de acompanhamento.....	55
Gráfico 6- Velocidades da onda Em do Doppler tecidual basal e após 3 e 6 meses de acompanhamento do grupo Placebo.....	58
Gráfico 7- Velocidades da onda Em do Doppler tecidual basal e após 3 e 6 meses de acompanhamento do grupo Sinvastatina.....	59
Gráfico 8- Diferenças (delta) entre as velocidades da onda Em do Doppler tecidual basal e após 3 e 6 meses de acompanhamento dos grupos Placebo e Sinvastatina.....	60

Gráfico 9-	Percentual de reversão da disfunção diastólica para a normalidade nos grupos Placebo e Sinvastatina basal após e 3 e 6 meses de acompanhamento.....	65
Gráfico 10-	Alterações da pressão arterial no indivíduos do grupo Sinvastatina após 6 meses de acompanhamento.....	69
Gráfico 11-	Concentrações plasmáticas das enzimas hepáticas no grupo Sinvastatina.....	71
Gráfico 12-	Dosagem de CPK sérica nos indivíduos do grupo Sinvastatina.....	72
Gráfico 13-	Dados de contabilidade da medicação dos Grupos Placebo e Sinvastatina.....	73

RESUMO

Introdução: Estudos têm sugerido que as estatinas aumentam a sobrevida em pacientes portadores de insuficiência cardíaca com função sistólica preservada, benefício provavelmente atribuído aos seus efeitos pleiotrópicos em comorbidades como doença arterial coronariana e hipertrofia de ventrículo esquerdo.

Objetivos: avaliar se o uso de sinvastatina em dose máxima por um período de 6 meses pode alterar parâmetros ecoDopplercardiográficos de função diastólica em pacientes hipertensos com disfunção diastólica isolada.

Pacientes e Métodos: Este é um estudo aleatorizado duplo-cego placebo controlado. Foram estudados 30 indivíduos hipertensos normocolesterolêmicos com idade ≤ 50 anos sem evidência de hipertrofia de ventrículo esquerdo ou isquemia miocárdica investigada por ecocardiografia de estresse. Os pacientes foram aleatorizados para placebo ou sinvastatina (80mg) e reavaliados após 6 meses.

Resultados: Os grupos Sinvastatina e Placebo apresentavam características semelhantes no início do estudo. Após 6 meses de acompanhamento, 67% dos pacientes do grupo Sinvastatina apresentaram normalização da função diastólica contra 33% do grupo Placebo ($p < 0.05$). Todos os indivíduos tratados com sinvastatina que não apresentaram normalização da função diastólica tiveram aumentos da pressão arterial sistólica e diastólica após os 6 meses ($p < 0.05$ para ambas).

Conclusão: O tratamento de hipertensos com sinvastatina 80mg/d por 6 meses foi associado a uma maior taxa de normalização da função diastólica quando comparado a placebo. O aumento da pressão arterial observado em alguns indivíduos aparentemente aboliu esse benefício.

ABSTRACT

Background: Therapy with statins was suggested to improve survival on heart failure with preserved systolic function. This benefit was attributed probably to their pleiotropic effects on co-morbidities like coronary heart disease or left ventricular hypertrophy.

Aims: evaluate the impact of the treatment with simvastatin on echocardiographic parameters of diastolic function in hypertensive patients without coronary heart disease or left ventricular hypertrophy.

Patients and methods: This is a randomized, placebo-controlled, double-blind study. We studied 30 normocholesterolemic hypertensive patients ≤ 50 years without evidence of left ventricular hypertrophy or coronary artery disease assessed under rest and stress echocardiography. The patients have been randomized for placebo or simvastatin (80mg) and reevaluated after 6 months.

Results: The baseline characteristics were similar between groups. After six months of treatment, 67% of the patients of simvastatin group presented normalization of diastolic function against 33% in the placebo group ($p < 0.05$). All subjects in simvastatin group who not presented normalization of the diastolic function have increased on systolic and diastolic blood pressure after 6 months ($p < 0.05$ for both).

Conclusion: This study demonstrates that a 6 months therapy with simvastatin 80mg/d in asymptomatic hypertensive subjects with diastolic dysfunction had a higher rate of normalization of diastolic function than placebo. The increased of blood pressure observed in some subjects in the simvastatin group apparently abolished this benefit.

1- INTRODUÇÃO

O impacto da hipertensão arterial sistêmica (HAS) na morbidade e na mortalidade cardiovascular é relevante, acarretando em comprometimento de múltiplos órgãos, em especial o coração, sendo o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) na população geral (Levy et al, 1996). Nesse aspecto, tem sido descrito que cerca de 50% dos pacientes portadores de ICC apresentam função sistólica preservada, entidade clínica denominada de insuficiência cardíaca com função sistólica preservada (ICFSP), cujo diagnóstico é definido pela presença de: 1) sinais e sintomas de congestão venosa; 2) função sistólica normal ou levemente anormal e 3) presença disfunção diastólica (DD) de VE (Paulus et al, 2007). Os idosos, as mulheres e os hipertensos constituem grupos de maior prevalência (Kostis et al, 2003), tendo como associações independentes a presença de hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), doença arterial coronária (DAC), diabetes mellitus (DM) e obesidade (Fischer et al, 2003). A morbidade associada à ICFSP é semelhante à encontrada na insuficiência cardíaca com disfunção sistólica (Badano et al, 2004).

1.1- Fisiopatologia da disfunção diastólica

A diástole cardíaca é definida como a capacidade do ventrículo esquerdo (VE) receber um volume de enchimento hábil a garantir um adequado débito sistólico, operando em um regime de baixa pressão. É determinada pelas propriedades passivas do VE e pelo relaxamento ativo, sendo classicamente dividida em 4 fases: o relaxamento isovolumétrico, a fase de enchimento ventricular rápido, a diástase e a sístole atrial.

Fisiologicamente as propriedades diastólicas de VE são influenciadas pela idade. Uma série de modificações ocorre no sistema cardiovascular tornando o enchimento de VE progressivamente mais dependente da função atrial. Essas modificações incluem: 1) aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico; 2) menor taxa de acúmulo de cálcio no retículo sarcoplasmático; 3) declínio dos produtos da bomba de cálcio-ATPase dependente do retículo sarcoplasmático; 4) declínio fisiológico da função de barorreceptores carotídeos; 5) declínio das respostas β -adrenérgicas mediadas de cronotropismo e de relaxamento vascular

(Chinnaiyan et al, 2007). Devido a essas alterações, ocorrem variações etárias nos critérios diagnósticos da DD (European Study Group for Diastolic Heart Failure, 1998).

Diversas evidências apontam para o papel do sistema óxido nítrico (NO) na função diastólica de VE por mecanismos que incluem tanto mudanças na sensibilidade das miofibrilas ao cálcio quanto alteração do metabolismo energético miocárdico (Yu et al, 2001; Paulus e Bronzwaer, 2004; Rasie et al, 2004; Ruetten et al, 2005). Adicionalmente já foi demonstrado clinicamente que uma reduzida produção de NO endotelial pode diminuir a distensibilidade diastólica de VE contribuindo inclusive para o desenvolvimento da ICFSP (Paulus et al, 2001).

Anormalidades da distensibilidade diastólica, do enchimento ou do relaxamento do VE estão envolvidos na fisiopatologia da DD. Essas alterações podem ocorrer tanto na presença quanto na ausência de sintomas. Conseqüentemente, enquanto a DD descreve uma propriedade mecânica cardíaca anormal, a ICFSP descreve uma síndrome clínica presente quando a câmara cardíaca é incapaz de promover um enchimento adequado do sangue durante a diástole (Zile e Brutzart, 2002). Especificamente em relação às alterações secundárias a HAS, as modificações nas propriedades elásticas passivas são geralmente causadas pela combinação de aumento da massa miocárdica com alterações no sistema de colágeno extramiocárdico, tanto em relação à configuração das fibras colágenas quanto em relação a sua distribuição e desorganização. Os efeitos da elevação da pressão arterial (PA) sobre as alterações do relaxamento ativo são principalmente secundários à diminuição da atividade da bomba de cálcio ATP-ase dependente do retículo sarcoplasmático e do aumento do fosfolambam, que em última análise reduzem a recaptção de cálcio do citosol da célula cardíaca. Alterações do fluxo microvascular também estão envolvidas no desenvolvimento da DD, visto que a compressão extravascular causada pela alta pressão diastólica atua principalmente em capilares e pequenos vasos de resistência. Adicionalmente, a presença de HVE está associada a alterações na reserva de fluxo coronariano, podendo causar

isquemia silente. Alterações na regulação neurohumoral também ocorrem, envolvendo principalmente o sistema renina-angiotensina, o peptídeo natriurético atrial e a endotelina (Angeja e Grossman, 2003).

A DD tem caráter progressivo e é classificada de acordo com o seu grau de gravidade, sendo reconhecidos três padrões de enchimento ventricular: 1) alteração de relaxamento de VE (ou DD tipo I - leve) - onde a anormalidade de relaxamento de VE resulta em um aumento compensatório da velocidade de fluxo a partir da contração atrial; 2) padrão de pseudonormalização (ou DD tipo II - moderada) - onde a complacência de VE está reduzida com conseqüente aumento da pressão de átrio esquerdo (AE); 3) padrão restritivo (ou DD tipo III) – onde uma grave redução na complacência de VE resulta em aumento adicional da pressão de AE. Este grau mais avançado de DD foi subdividido em de acordo com a responsividade ou não às alterações de pré-carga de AE em padrão restritivo reversível (responsivo) ou fixo (não responsivo) (Khoury et al, 2004).

1.2- Diagnóstico de disfunção diastólica

As propriedades da função diastólica podem ser investigadas através do cateterismo cardíaco, do ecoDopplercardiograma ou da ressonância nuclear magnética (RNM). Através do estudo hemodinâmico é possível determinar diretamente a constante de relaxamento (*tau*), a pressão diastólica final de VE e pressão capilar pulmonar. Certamente esses parâmetros de função diastólica são os mais fidedignos, entretanto seu caráter invasivo limita sua aplicabilidade na investigação diagnóstica da DD.

A ecoDopplercardiografia por ser não invasiva e de fácil acesso tem sido considerada como o principal método de investigação da função diastólica (Khoury et al, 2004). Dela podem ser obtidos parâmetros derivados do influxo transmitral, do fluxo de veias pulmonares e do Doppler tecidual. As velocidades de influxo mitral obtidas em pacientes com ritmo sinusal têm sido bem

correlacionadas aos índices hemodinâmicos de pressão de enchimento de VE (Nishimura, 1997), embora sejam sensíveis à variações de pré-carga. Por conseguinte, foram introduzidas técnicas menos influenciáveis, como o color-M, que analisa a velocidade de propagação de influxo precoce mitral, e o Doppler tecidual.

O Doppler tecidual é uma técnica de ultrassonografia que mede a velocidade do miocárdio durante o ciclo cardíaco, tipicamente de alta amplitude e baixa frequência. Para análise da função diastólica utiliza-se o ânulo mitral (parede septal ou lateral) na ausência de anormalidades de motilidade desses segmentos, sinais de constrição ou cirurgia cardíaca prévia nessas regiões (Khouri et al, 2004).

A partir das informações obtidas através das técnicas descritas acima é possível diagnosticar e classificar a DD de acordo com seu grau de gravidade (Figura 1). Mais recentemente, as Sociedades Americana (Gilman et al, 2007) e Européia (Paulus et al, 2007) de Cardiologia publicaram fluxogramas para a determinação da DD principalmente em pacientes com hipótese diagnóstica de ICFSP, portadores de dispnéia tanto na presença quanto na ausência de sinais de congestão, situação em que uma abordagem sistemática e meticulosa é sempre recomendada. Os fluxogramas se diferenciam em relação aos índices utilizados, mas de uma maneira geral, a avaliação é seqüencial e de vários parâmetros de função diastólica.

A introdução de técnicas mais sofisticadas derivadas do Doppler tecidual tem permitido a obtenção de índices quantitativos e qualitativos da deformidade cardíaca regional. São os denominados *strain*, *strain rate* e *tissue tracking*¹. Simplificadamente, o *strain* avalia a intensidade de deformação que o miocárdio apresenta durante o ciclo cardíaco, o *strain rate* estima a variação da velocidade entre dois pontos do miocárdio, enquanto que o *tissue tracking* mede o deslocamento dos segmentos miocárdicos (Silva et al, 2002). Embora

¹ não há tradução disponível na literatura para o português

promissores, sua aplicabilidade clínica ainda é restrita na prática diária. A RNM é outro método de avaliação da função diastólica em potencial, que fornece dados de enchimento ventricular muito semelhantes aos obtidos através da ecoDopplercardiografia, com um diferencial de possibilitar a obtenção parâmetros morfológicos e funcionais capazes de quantificar a deformidade miocárdica tridimensionalmente em qualquer ponto do coração (Götte et al, 2006). Atualmente o custo atual dessa tecnologia limita o seu acesso, mas certamente os índices de função diastólica derivados da RNM deverão ser incluídos nas estratégias diagnósticas da ICFSP em um futuro próximo.

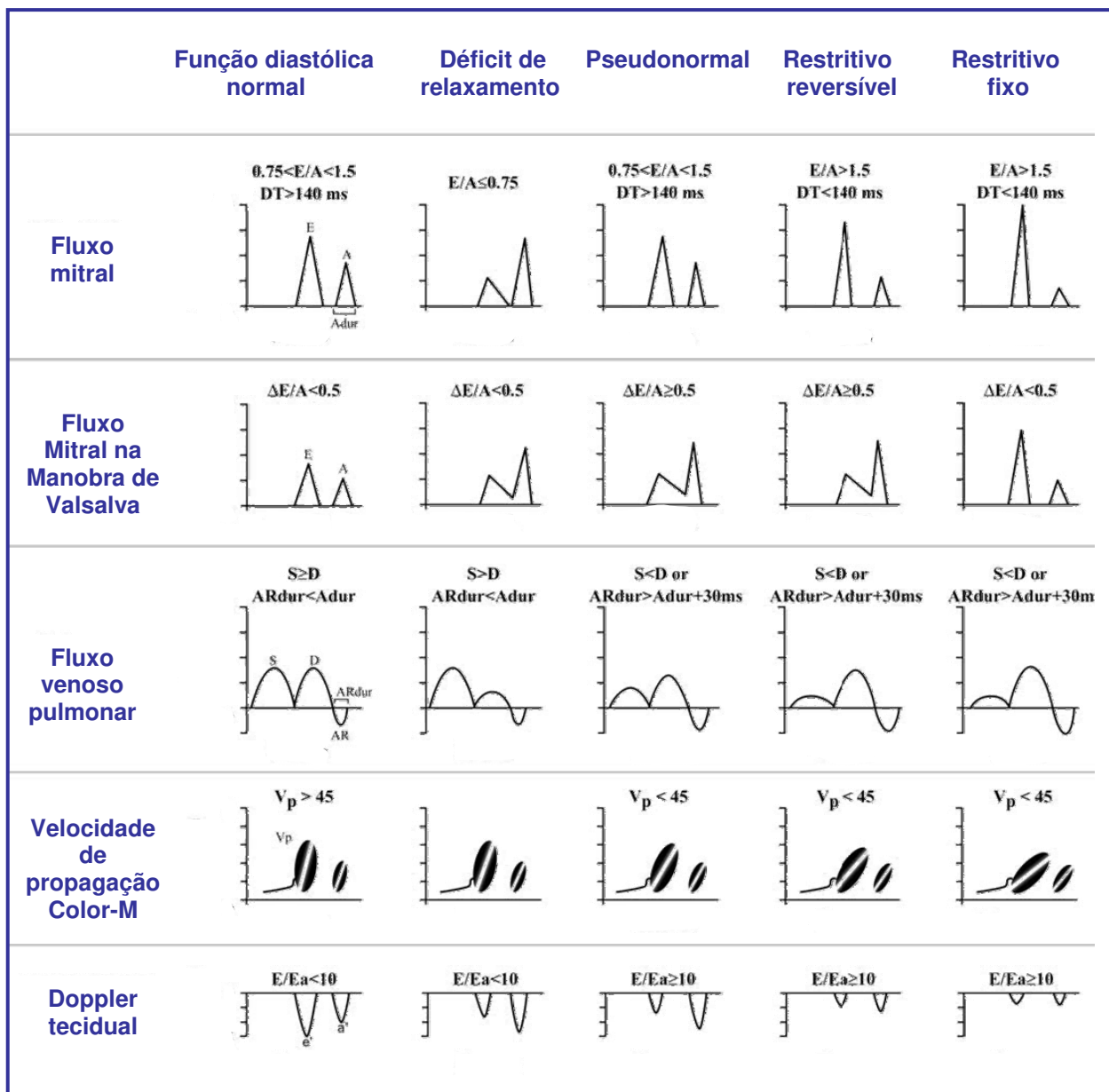


Figura 1- Classificação EcoDopplercardiográfica da Disfunção Diastólica

Figura 1- E – velocidade da onda precoce do influxo mitral; A - velocidade de pico tardia do influxo mitral; Adur – duração da onda A do influxo mitral; ARdur – duração da onda A reversa do fluxo venoso pulmonar; S – velocidade de pico sistólico do fluxo venoso pulmonar; D – velocidade de pico diastólico do fluxo venoso pulmonar; DT – tempo de desaceleração da onda E; Ea – velocidade de pico precoce diastólico miocárdico; Vp – velocidade de propagação de fluxo. Adaptado de Khouri et al, 2004.

1.3- Tratamento da disfunção diastólica

O tratamento da DD tem como objetivo a melhora das condições hemodinâmicas através de modificações da pré-carga e da pós-carga, cuja abordagem terapêutica é dependente da modificação da sua fisiopatologia. Em situações de descompensação aguda da ICCSP são fundamentais o alívio da congestão vascular pulmonar e o controle da PA e da frequência cardíaca, associados ao tratamento dos fatores precipitantes. Entretanto a terapia específica da DD ainda não foi definida, pois se desconhece se a utilização de β -bloqueadores (BB), inibidores da enzima de conversão (iECA) e bloqueadores de receptor de angiotensina II (BRA) traz benefícios similares aos quando administrados aos portadores de insuficiência cardíaca sistólica.

Aparentemente, agentes que atuam inibindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona podem ser benéficos (Galderisi, 2005), sendo os iECA e os BRA drogas em potencial, já que reduzem tanto pré quanto pós-carga, induzem a regressão da HVE e reduzem a fibrose miocárdica intersticial (Philbin et al, 2000), assim como os antagonistas de aldosterona (Grandi et al, 2002). Entretanto no estudo CHARM Preserved (*Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Morbidity and Mortality in Preserved Systolic Function*) (Yusuf et al, 2003) os pacientes portadores de ICC em classe funcional II a IV e fração de ejeção (FEj) > 40% tratados com candesartan não apresentaram menores taxas de mortalidade ou de readmissão hospitalar quando comparados aos que tomaram placebo. Em relação aos iECA, o estudo HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*) demonstrou que o uso do ramipril foi associado à redução da mortalidade, infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral em pacientes de alto risco sem evidência de disfunção ventricular ou baixa FEj de VE (Yusuf et al, 2000). Esse estudo também demonstrou que o ramipril tem efeitos benéficos na estrutura cardíaca em pacientes com função sistólica preservada e que a redução da HVE pode prevenir o desenvolvimento de ICC. Os antagonistas de canais de cálcio (ACC) também são drogas teoricamente benéficas por apresentarem propriedades

vasodilatadoras, com vantagem adicional da classe dos não dihidropiridínicos sobre a redução da frequência cardíaca (FC) e aumento do período diastólico de VE.

Os BB também têm sido estudados como terapia da DD. Especificamente em relação ao agente cardio-seletivo nebivolol, seu uso foi relacionado ao aumento da tolerância ao esforço e melhora na relação pressão-volume de VE, ações em muito atribuídas pela sua capacidade vasodilatadora da musculatura esquelética através da via do NO (Kuroedov et al, 2004). Nesse contexto, recentemente foi sugerido que a utilização de doadores de NO é uma área de pesquisa potencial para pacientes com ICFSP (Chinnaiyan et al, 2007).

1.4- Estatinas e disfunção diastólica

As estatinas também estão associadas ao aumento da biodisponibilidade de NO, já tendo sido demonstrado tanto clínica (John et al, 1998) quanto experimentalmente (Trochu et al, 2003; Landmesser et al, 2004). Alguns dos mecanismos pelos quais as estatinas promovem aumento de NO são: 1) estabilizando o RNAm da NO sintase endotelial (eNOS) (Laufs e Liao, 1998; Hernandez-Perera et al, 1998); 2) reduzindo a produção de radicais livres de oxigênio (Wassmann et al, 2001; Haendeler et al, 2004); 3) prevenindo a translocação da proteína Rho para a membrana celular onde ele negativamente regula a atividade da eNOS; 4) aumentando a fosforilação do substrato Akt da eNOS, aumentando a produção de NO (Kureishi et al, 2000); 5) aumentando a expressão da proteína (HSP)90, o que facilita a ativação da eNOS; 6) reduzindo a caveolina-1, o que inibe a atividade da eNOS (Figura 2).

Especificamente em relação a sinvastatina, estudos experimentais demonstraram que sua administração melhora a função entotelial, mantendo a habilidade de produção de NO e prevenindo a regulação para baixo da eNOS

(Trochu et al, 2003). Adicionalmente, sua utilização associou-se à melhora significativa da função diastólica induzida por sobrecarga pressórica crônica (Takemoto et al, 2001; Indolfi et al, 2002) e à inibição do desenvolvimento de HVE (Nadruz Jr et al, 2004).

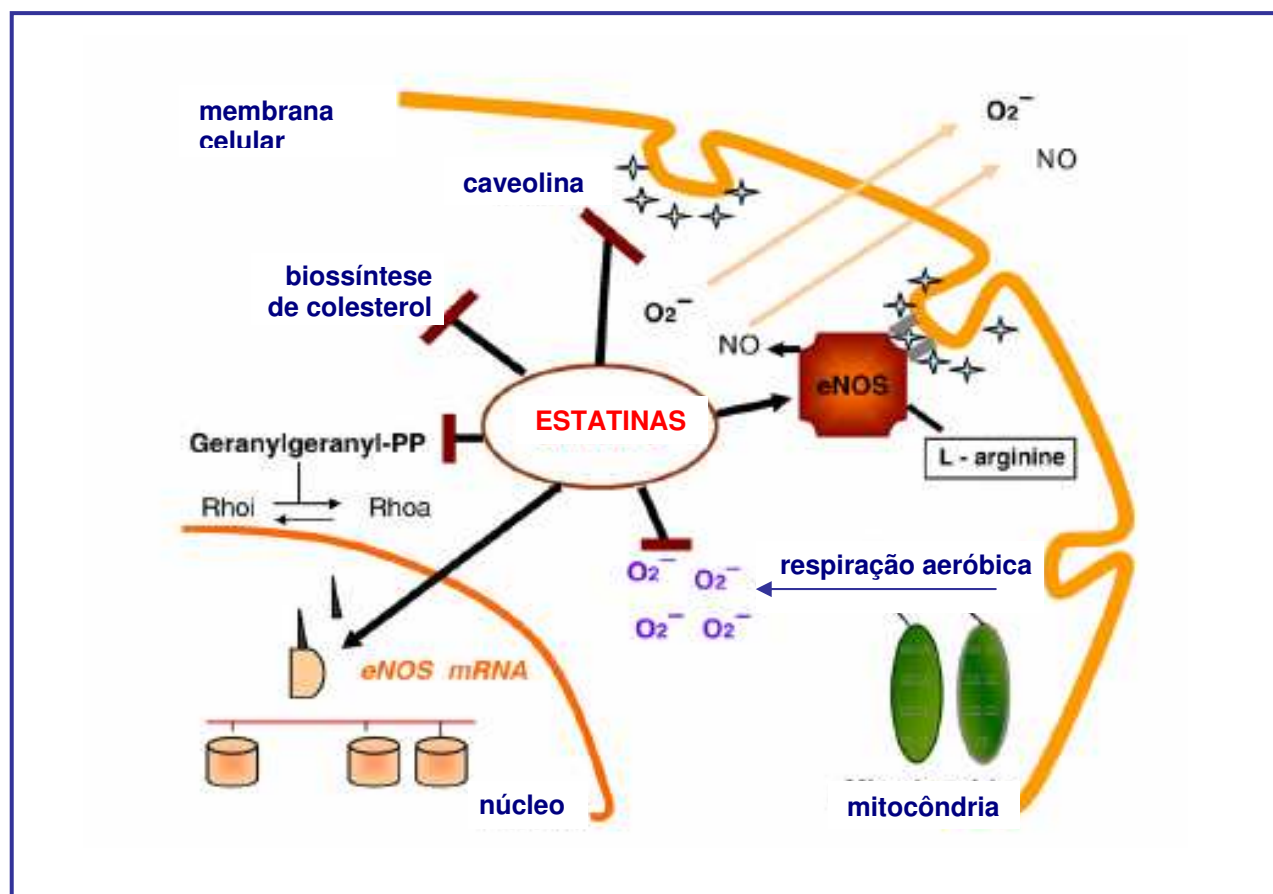


Figura 2- Efeitos da estatinas na biodisponibilidade do óxido nítrico.

Figura 2- As estatinas podem aumentar a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) através de vários mecanismos. Adaptado de Tousoulis et al, 2007.

Em 2005 FUKUTA et al publicaram as primeiras evidências objetivas do efeito clínico benéfico das estatinas em pacientes portadores de ICFSP. Esses autores avaliaram a evolução de 137 pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca com FEj > 50% e observaram que a utilização de estatinas foi associada à maior sobrevida. O uso de iECA, BRA, BB e ACC não mostraram diferença na mortalidade. Nesse trabalho os pacientes tratados com estatinas em sua maioria eram coronariopatas com idade média de 65 anos, com valor médio de LDL no início do estudo de 153mg/dL e com conseqüente indicação de uso de estatinas.

A partir do trabalho de FUKUTA et al (2005) muito se discute sobre os mecanismos responsáveis pelo efeito benéfico das estatinas na ICFSP, considerando que os efeitos pleiotrópicos dessas drogas modificariam fatores que precipitariam exacerbações agudas (Zile, 2005). Entretanto, os efeitos das estatinas sobre a DD através do aumento da biodisponibilidade de NO têm sido pouco aventados como possíveis mecanismos, muito provavelmente pela marcada presença nos estudos de co-morbidades como DAC, hiperlipidemia, DM e HVE que claramente influenciam no desenvolvimento da função diastólica. Por conseguinte, são escassos na literatura estudos sobre a utilização das estatinas sobre a DD isolada na ausência dessas co-morbidades, o que motivou a realização do presente estudo.

2- OBJETIVOS

- avaliar se o uso de sinvastatina em dose máxima por um período de 6 meses pode alterar parâmetros ecoDoppler cardiográficos de função diastólica em pacientes hipertensos com disfunção diastólica isolada.

3- CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1- Desenho do estudo

Este foi um estudo prospectivo duplo-cego aleatorizado placebo-controlado. A droga de estudo foi sinvastatina 80mg fornecida pela Indústria Farmacêutica Medley - Campinas/SP, que também forneceu o placebo. Os frascos do estudo com 30 comprimidos cada eram rotulados com um número sem identificação do conteúdo (sinvastatina ou placebo). Kits com 6 (seis) frascos eram disponíveis para cada paciente, correspondentes a 1 frasco a ser dispensado a cada visita mensal, com duração de administração prevista no estudo de 6 meses. O envelope com as informações da aleatorização ficou em poder do fabricante do medicamento e a sua abertura foi feita apenas após o término da fase de intervenção.

O protocolo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UNICAMP e todos os pacientes selecionados assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

3.2- Casuística

Os voluntários foram selecionados entre julho de 2005 e outubro de 2006 a partir de convocações em postos de saúde, jornais e estações de rádio locais e encaminhados para o Setor de Procedimentos Especializados em Cardiologia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). O número de pacientes do estudo foi calculado a partir de resultados de um estudo piloto previamente realizado em nosso centro considerando parâmetros ecocardiográficos de função diastólica (dados não publicados). Na Figura 3 encontra-se o fluxograma do estudo, descrito a seguir.

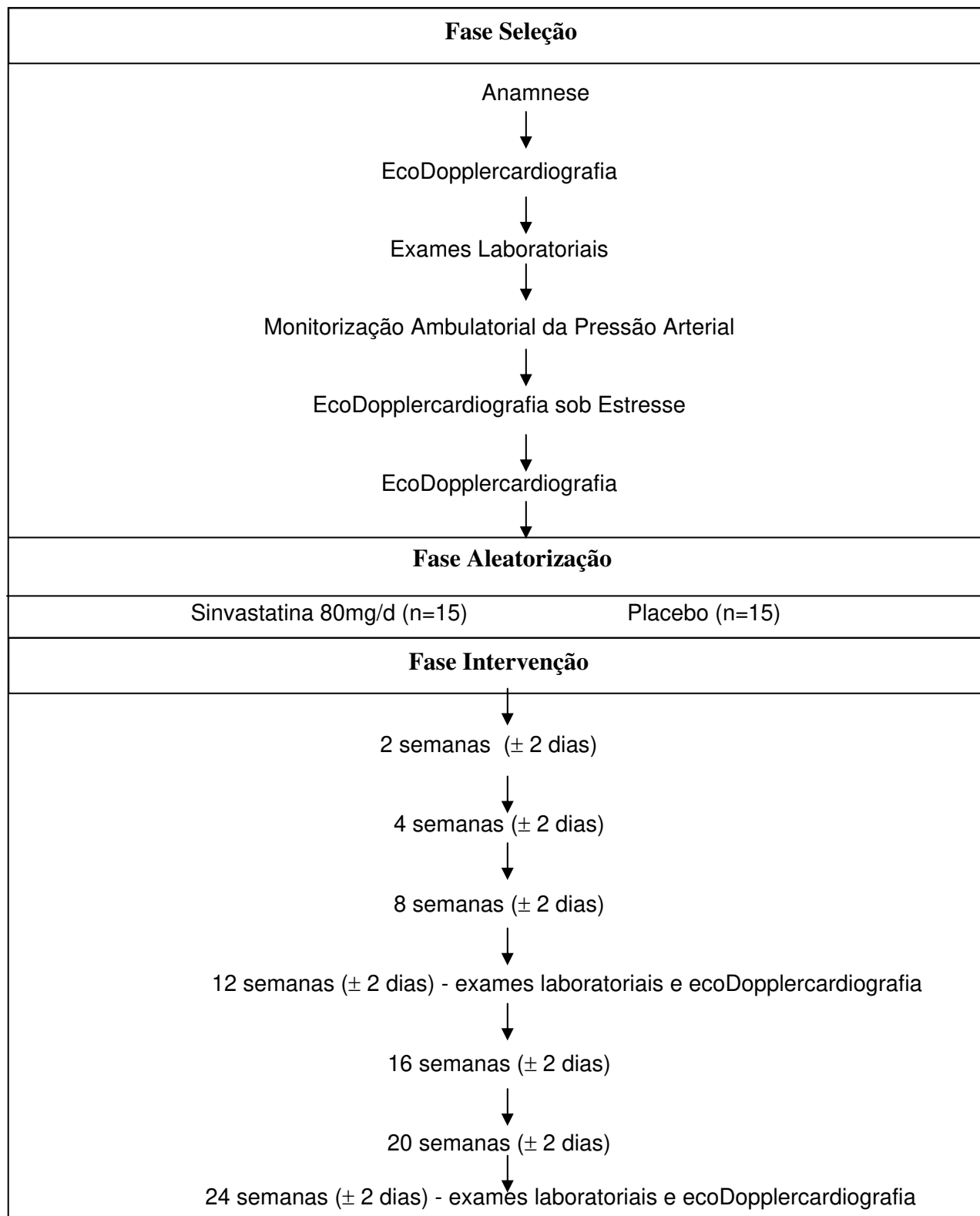


Figura 3- Fluxograma do estudo

Uma triagem inicial foi feita através de entrevista sobre hábitos de vida e antecedentes patológicos, a história da HAS e medicação anti-hipertensiva utilizada. Os indivíduos que preenchiam os critérios de inclusão e exclusão do estudo eram agendados para realização de ecoDopplercardiograma transtorácico visando determinar a estrutura e função cardíaca. Aqueles com ausência de HVE, ausência de doença valvar significativa e que apresentassem dados ecoDopplercardiográficos compatíveis com disfunção diastólica realizavam posteriormente análises laboratoriais de sangue e urina, monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e ecocardiografia sob estresse físico. Os pacientes que não apresentavam alterações laboratoriais significativas, possuíam adequado controle pressórico com medicação anti-hipertensiva de uso regular e ausência de isquemia miocárdica ao esforço eram considerados elegíveis para participar do estudo.

Os pacientes, após a fase de seleção, eram então convocados para a visita basal, onde realizavam medidas antropométricas e aferição da PA de acordo com as recomendações da IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (SBH/SBC/SBN, 2002). A média de 02 (duas) medidas pressóricas era considerada para análise. Nessa visita os pacientes eram submetidos a um novo exame ecocardiográfico e recebiam um frasco do estudo, sendo orientados a iniciar a administração diária. Nessa visita todos eram informados sobre os potenciais efeitos adversos e colaterais e a comunicar no menor intervalo de tempo sobre a sua eventual ocorrência. Todos recebiam orientação dietética hipocolesterolêmica. As visitas eram programadas para as semanas 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 e 24 (± 2 dias) a partir da dispensação inicial da medicação (semana 0 – zero - basal). Os procedimentos realizados em cada visita eram: avaliação sinais e sintomas, exame físico com mensuração da PA e FC, realização da contabilidade da medicação e dispensação de novo frasco (com exceção das visitas das semanas 2 e 6, quando a medicação era redispensada). Nas visitas das semanas 12 e 24, além dos procedimentos descritos, eram realizadas coletas de sangue e urina e ecoDopplercardiogramas transtorácicos (resultados de 3 meses e 6 meses respectivamente). Como a contabilidade da medicação era rotineiramente

calculada a cada visita, os pacientes eram sistematicamente reorientados quanto a sua administração, com objetivo de manter a taxa de aderência acima de 80%.

3.3- Critérios de inclusão

- 1 - Homens ou mulheres portadores de HAS em uso de medicação anti-hipertensiva e com pressão arterial sob controle (PA < 140/90) com idade entre 30 e 50 anos;
- 2 - Diagnóstico de DD isolada avaliada pela ecoDopplercardiografia.

3.4- Critérios de exclusão

- 1 - HVE;
- 2 - História de DAC, angina ou infarto ou ecocardiografia de estresse positiva para isquemia miocárdica;
- 3 - Dilatação de VE;
- 4 - Doença valvar significativa;
- 5 – FEj rebaixada (<55%);
- 6 - Cardiomiopatas restritivas ou pericardite constrictiva;
- 7 - ICC classe funcional III ou IV;
- 8 - Fibrilação atrial;
- 9 - Diabetes mellitus;
- 10 - História de cirurgia ou trauma nas 4 semanas prévias ao estudo;

- 11 - História de doença inflamatória crônica ou aguda;
- 12 - História de cânceres;
- 13 - Hepatopatia crônica ou elevação persistente de transaminases hepáticas;
- 14 - História de miopatia;
- 15 - História de alergias ou intolerância a estatinas;
- 16 - Gravidez;
- 17 - Doenças de depósito;
- 18 - História de consumo de etanol > 30 mL/dia (sexo masculino) e 15 mL/dia (sexo feminino);
- 19 - Indicação de utilização de estatinas conforme as III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias (SBC, 2001).

3.5- EcoDopplercardiografia transtorácica

As imagens ecoDopplercardiográficas foram obtidas com equipamento Acuson CV 70 (Siemens, USA), usando transdutor setorial adulto P4-2 modo-M com faixa de frequência de 2,0 a 4,0 MHz por um mesmo ecocardiografista. Os pacientes eram posicionados em decúbito lateral esquerdo parcial para obtenção das imagens nos planos paraesternal e apical, sob monitorização eletrocardiográfica. Cada parâmetro de estrutura e função cardíaca, realizados de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (Shiller et al, 1989), foi obtido por no mínimo 3 vezes e a média aritmética foi utilizada para análise estatística.

A massa ventricular esquerda (MVE) foi obtida através das medidas do modo M guiada pelo bidimensional e os limites superiores da normalidade indexados pela superfície corporal (SUCO) foram de 95 g/m² para mulheres e de 115 g/m² para homens. Em indivíduos obesos, como a correção pela SUCO subestima a prevalência de HVE, a massa ventricular foi corrigida pela altura em metros^{2,7}, cujos valores de normalidade adotados foram 44 g/m^{2,7} e de 48 g/m^{2,7} para os sexos feminino e masculino, respectivamente (Lang et al, 2005).

3.6- Índices de avaliação da função diastólica

Os índices de avaliação da função diastólica foram obtidos a partir do fluxo transvalvar mitral, fluxo de veias pulmonares, color-M transmitral e Doppler tecidual. As medidas foram obtidas com os pacientes em apnéia expiratória e as técnicas utilizadas para sua obtenção foram as recomendadas pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (Quiñones et al, 2002), a seguir:

- velocidades de influxo mitral: velocidades de pico das ondas precoce (E) e tardia (A) do influxo mitral (em cm/s) e a relação E/A, obtidos com o volume-amostra do doppler pulsado posicionado na extremidade dos folhetos da valva mitral;
- tempo de desaceleração da onda E (TDE): o intervalo de tempo compreendido entre o pico da onda E de influxo mitral até a inserção da curva de desaceleração na linha de base, em ms;
- tempo de duração da onda A, em ms;
- tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV): intervalo de tempo entre o fechamento da valva aórtica e abertura da valva mitral, obtido através do uso de doppler contínuo com o feixe ultrassônico posicionado entre os fluxos aórtico e mitral para registro de ambas velocidades (em ms);

- velocidade de propagação de fluxo (Vp): velocidade precoce do influxo através da valva mitral obtido com o cursor do modo M a partir do plano apical de 4 câmaras (em cm/s);
- velocidades de fluxo de veias pulmonares: obtidas com o volume-amostra do doppler pulsado posicionado 5 a 10 mm dentro da veia pulmonar superior direita, com ajustes de baixas escalas de velocidade e diminuição dos níveis dos filtros de parede. Foram aferidas as velocidades de pico sistólico (S), diastólico (D) e a onda atrial reversa (A), em cm/s, além da razão S/D e duração da onda A, em ms;
- Doppler tecidual: velocidades de movimentação longitudinal do miocárdio foram obtidas com doppler pulsado a partir do plano apical, com volume-amostra entre 2-5mm e ajustes de filtro e de ganho para níveis mínimos. Foram medidas a onda sistólica (Sm) e as duas ondas diastólicas precoce (Em) e tardia (Am) do segmento basal da parede septal (em cm/s).

Os valores de referência dos índices de função diastólica utilizados foram aqueles recomendados por Khouri et al (2004), apresentadas na Figura 4. Para a admissão o estudo ao menos 4 critérios deveriam ser preenchidos, sendo que a relação E/A e a Em eram obrigatórias.

Relação E/A	<0.75
TDE (ms)	>240
TRIV(ms)	>100
S/D	>1.6 – 2.0
Em (m/s)	<0.08
Vp (cm/s)	< 45

Figura 4- Valores utilizados para o diagnóstico de disfunção diastólica

A análise da evolução da função diastólica no seguimento de três e seis meses foi realizada considerando três possíveis padrões: reversão para função diastólica normal, manutenção do padrão tipo I (alteração do relaxamento) e progressão para o padrão tipo II (pseudonormalização). Para o diagnóstico ecocardiográfico de qualquer um desses padrões de função diastólica era necessário o preenchimento de pelo menos três dos critérios, a seguir (Figura 5):

Reversão diastólica para a normalidade -	relação E/A >0.75 TDE < 220 ms Vp > 45 cm/s Em >0.08m/s
Manutenção da disfunção diastólica tipo I (alteração de relaxamento)	relação E/A < 0.75 TDE >240 ms Vp < 45 cm/s Em <0.08m/s
Evolução para pseudonormalização	relação E/A >0.75 TDE > 220 ms Vp < 45 cm/s Em <0.08m/s

Figura 5- Critérios diagnósticos ecoDopplercardiográficos de função diastólica utilizados para a análise após 3 e 6 meses de tratamento

3.7- Monitorização ambulatorial da pressão arterial

A MAPA de 24 horas foi realizada utilizando-se um monitor portátil e não invasivo modelo SpaceLabs 90207 (Redmond, Washington, USA), que utiliza a técnica oscilométrica para as medidas da PA. O equipamento era aferido semestralmente contra um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, para verificação da acurácia e reprodutibilidade das medidas.

O monitor era programado para medir a cada 15 minutos durante o período diurno e a cada 30 minutos durante a noite. O manguito era instalado no braço não dominante e os indivíduos eram orientados a mantê-lo em posição adequada durante cada medida. A monitorização foi realizada em dia útil de trabalho e os indivíduos eram estimulados a manter suas atividades habituais, com o cuidado de relaxarem o braço durante a insuflação do manguito para prevenir artefatos de leitura. Eles preenchiam um diário com as atividades desenvolvidas durante o período de monitorização. Apenas os exames com índice de validade das medidas igual ou superior a 80% eram considerados para o estudo.

A análise do exame foi feita seguindo as orientações da IV Diretriz para o uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (SBC, 2005). Os valores de normalidade pressórica considerados para as médias de vigília foram abaixo de 135/85 mmHg. Apenas os indivíduos hipertensos com adequado controle da pressão arterial na vigília com a medicação anti-hipertensiva utilizada eram elegíveis para a participação no estudo.

3.8- EcoDopplercardiografia de estresse

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação de presença de isquemia miocárdica através de ecocardiografia sob estresse físico. O exame era realizado em bicicleta ergométrica em protocolo previamente descrito (Marcovitz, 2002), a seguir: inicialmente o paciente era posicionado no cicloergômetro sob monitorização eletrocardiográfica após de 4h de jejum.

Imagens nas janelas apical 2 câmaras, apical 4 câmaras e apical 5 câmaras eram obtidas em repouso e gravadas em microcomputador utilizando um programa de edição de imagens específico para ecocardiografia de estresse (Medware Laudos versão 02.03.039, Brasil). O esforço era iniciado com uma carga de 25 watts e com incrementos de 25 watts a cada 2 minutos. O paciente era orientado a pedalar a uma velocidade de cerca de 60 rpm e estimulados a manter o exercício até atingirem pelo menos a frequência cardíaca submáxima. O exercício era interrompido se os pacientes apresentassem sintomas sugestivos de isquemia, exaustão ou alterações eletrocardiográficas compatíveis com cardiopatia isquêmica. No esforço máximo os pacientes eram orientados a interromper o exercício (para minimizar a interferência da movimentação do tronco) e eram capturadas imagens nas janelas ecocardiográficas descritas. Após a PA e a FC atingirem valores pré-exercício, eram obtidas as imagens de recuperação. Posteriormente as imagens eram editadas com e analisadas por dois observadores treinados. Todas as fases dos exames encontram-se registradas em arquivo eletrônico.

3.9- Análises laboratoriais

As dosagens bioquímicas foram realizadas obedecendo um jejum de 12 a 14 horas. Níveis séricos de glicemia de jejum, hemograma, contagem de plaquetas, coagulograma, creatinina, uréia, sódio, potássio, hormônio tireiodiano (TSH), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina, gama GT, proteína C reativa, creatinoquinase (CPK), colesterol total (COL-t), HDL, LDL, triglicérides (TRIG) foram realizadas. Era colhido sangue venoso da prega do cotovelo e no prazo máximo de uma hora o material era centrifugado e o soro era separado para as dosagens, efetuadas dentro das 24 horas seguintes. A amostra de urina coletada era a primeira da manhã e os pacientes eram orientados a coletar o jato médio. O material era enviado para o Laboratório Central da UNICAMP e os resultados eram monitorizados para identificação de eventuais efeitos adversos da medicação.

3.10- Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do programa BioEstat versão 3.0 (CNPq, Brasil). Os dados foram expressos graficamente como a média $\pm$ erro padrão da média. O nível de significância estatística para a realização das análises foi de 5%. Os resultados estão apresentados em tabelas, figuras e gráficos de barras e box plot.

A comparação dos dados paramétricos basais entre os grupos Sinvastatina e Placebo foi realizada através do Teste de T (Teste de Student) para amostras independentes. O Teste Exato de Fisher foi utilizado para comparação de amostras provenientes da mesma população (número de indivíduos brancos, tabagistas e usuários de inibidores da enzima de conversão e de bloqueadores de receptores de angiotensina II).

O Teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade das amostras. Para dados paramétricos, a avaliação da efetividade do tratamento foi realizada através do Teste de T pareado para a comparação dos valores médios basais e 6 meses. O Teste F de homogeneidade de variâncias foi utilizado para sugerir o teste T adequado em cada uma das comparações. Quando os dados foram considerados não paramétricos, o Teste de Man-Whitney foi utilizado.

A contabilidade da medicação era realizada em cada visita agendada a partir da contagem manual dos comprimidos retornados, com resultados apresentados em percentual.

A variabilidade intra-observador e a variabilidade interobservador dos exames ecocardiográficos foi realizada de forma cega, com reavaliação da velocidade da onda precoce do fluxo transmitral (E) de dez exames escolhidos aleatoriamente. Foi utilizado o Coeficiente de Correlação de Pearson para essa análise.

4- RESULTADOS

A seleção de pacientes foi realizada entre julho de 2005 a outubro de 2006. Foram entrevistados 238 hipertensos, sendo 172 indivíduos triados para a realização de ecoDopplercardiografia de repouso para determinação de estrutura e função cardíacas. Desse total foram excluídos 103 indivíduos por apresentarem ecoDopplercardiograma normal, 16 por apresentarem HVE, 6 por apresentarem valvopatia significativa, 3 por apresentarem disfunção sistólica e 8 por apresentarem janela acústica muito desfavorável. Dos 36 indivíduos selecionados, 2 foram excluídos por apresentarem alterações laboratoriais significativas. Os 34 restantes foram então submetidos à MAPA e à ecocardiografia sob estresse. Valores de PA na vigília acima de 135/85 foram encontrados em 3 indivíduos e nenhum indivíduo apresentou resultado sugestivo de isquemia miocárdica. Dessa forma, 31 indivíduos preenchiam critérios de inclusão e exclusão, sendo que 1 indivíduo do sexo feminino apresentou dores musculares antes da aleatorização, tendo sido excluída. Portanto, um total de 30 indivíduos foram selecionados para o estudo, 15 randomizados para placebo (Grupo Placebo) e 15 randomizados para utilizar sinvastatina (Grupo Sinvastatina).

4.1- Características basais

Na Tabela 1 encontram-se os dados basais dos indivíduos do estudo. As características antropométricas foram semelhantes entre os grupos no início do estudo, assim como a análise do perfil lipídico, os percentuais de indivíduos brancos, tabagistas e usuários de iECA. Nenhum indivíduo utilizava BRA como medicação anti-hipertensiva. Os valores de PAS e PAD considerados basais foram as mensuradas na visita 0.

Tabela 1- Características antropométricas e laboratoriais basais

Características	PLACEBO	SINVASTATINA	<i>p</i>
Idade (anos)	44,3 ± 1,0	46,6 ± 1,0	ns
IMC (kg/m ²)	29,9 ± 1,0	30,9 ± 1,2	ns
Sexo masculino (%)	8/15 (53,3%)	5/15 (33,3%)	ns
Branco (%)	7/15 (46,6%)	6/15 (40%)	ns
Tabagismo (%)	2/15 (13,3%)	2/15 (13,3%)	ns
Pressão sistólica (mmHg)	126,4 ± 1,9	122,6 ± 1,9	ns
Pressão diastólica (mmHg)	79,7 ± 1,5	75,0 ± 1,7	ns
IECA (%)	8/15 (53,3%)	8/15 (53,3%)	ns
BRA (%)	0%	0%	ns
Antagonista canais de cálcio (%)	7/15 (46,7%)	4/15 (26,7%)	ns
B-bloqueadores (%)	7/15 (46,7%)	7/15 (46,7%)	ns
Diuréticos (%)	9/15	10/15	ns
Colesterol total (mg/dL)	208,6 ± 8,1	185,8 ± 8,0	ns
LDL (mg/dL)	136,6 ± 6,9	116,4 ± 9,1	ns
HDL (mg/dL)	48,3 ± 3,4	54,6 ± 3,8	ns
Triglicerídeos (mg/dL)	144,6 ± 18,9	119,6 ± 9,2	ns

Dados em média ± erro padrão da média. IMC – índice de massa corpórea; IECA – inibidores da enzima de conversão; BRA – bloqueadores de receptores de angiotensina II; LDL – lipoproteína de baixa densidade; HDL – lipoproteína de alta densidade.

A medidas ecocardiográficas de estrutura cardíaca e de função sistólica e diastólica foram semelhantes no início do estudo, como apresentado nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2- Parâmetros ecoDopplercardiográficos de estrutura e função cardíaca basais

Parâmetros	PLACEBO	SINVASTATINA	<i>p</i>
Aorta (mm)	32,4 ± 0,9	31,5 ± 0,8	ns
Átrio esquerdo (mm)	34,2 ± 0,9	35,3 ± 0,8	ns
DDVE (mm)	46,2 ± 1,5	47,5 ± 0,9	ns
DSVE (mm)	28,8 ± 1,1	29,7 ± 0,6	ns
Septo (mm)	9,9 ± 0,1	9,6 ± 0,1	ns
Parede posterior (mm)	9,8 ± 0,1	9,4 ± 0,2	ns
ERP	0,43 ± 0,01	0,40 ± 0,09	ns
Fração de ejeção de VE (%)	67,2 ± 1,4	66,2 ± 1,16	ns
Massa (gr)	158,9 ± 9,3	159,0 ± 7,2	ns
IMVE não obesos (gr/m ²)*	86,0 ± 6,2 (n=9)	83,5 ± 4,7 (n=9)	ns
IMVE obesos*(gr/m ^{2.7}) †	40,9 ± 1,7 (n=6)	43,8 ± 2,3 (n=6)	ns

Dados em média ± erro padrão da média. VE – ventrículo esquerdo. DDVE – diâmetro diastólico de VE; DSVE - diâmetro sistólico de VE; ERP – espessura relativa de parede;. * IMVE - Índice de massa de VE de não obesos –massa/(superfície corpórea²); † - índice de massa corrigido para obesos –massa/(altura em metros^{2.7}).

Tabela 3- Parâmetros ecoDopplercardiográficos basais de função diastólica

Parâmetros	PLACEBO	SINVASTATINA	<i>p</i>
E/A	0,67 ± 0,01	0,69 ± 0,01	ns
TDE (ms)	264,7 ± 5,5	253,4 ± 8,6	ns
TRIV (ms)	117,5 ± 3,2	116,5 ± 4,5	ns
S/D	1,53 ± 0,07	1,64 ± 0,06	ns
Vp (cm/s)	56,6 ± 2,8	58,8 ± 3,2	ns
Em (m/s)	0,064 ± 0,001	0,066 ± 0,001	ns
Sm (m/s)	0,087 ± 0,005	0,082 ± 0,033	ns
E/Em	7,38 ± 0,45	7,49 ± 0,54	ns

Dados expressos em média ± erro padrão da média. E/A - relação entre as velocidades de influxo mitral precoce (E) e tardia (A); TDE - tempo de desaceleração da onda E; TRIV - tempo de relaxamento isovolumétrico, Vp - velocidade de propagação de fluxo; S/D - relação das velocidades de fluxo sistólica (S) e diastólica (D) de veias pulmonares; Sm - velocidade de pico da onda sistólica e (Em) da primeira onda diastólica do Doppler tecidual do segmento basal da parede septal; E/Em relação entre as velocidades de pico da onda precoce de influxo mitral (E) e da primeira onda diastólica (Em) do Doppler tecidual.

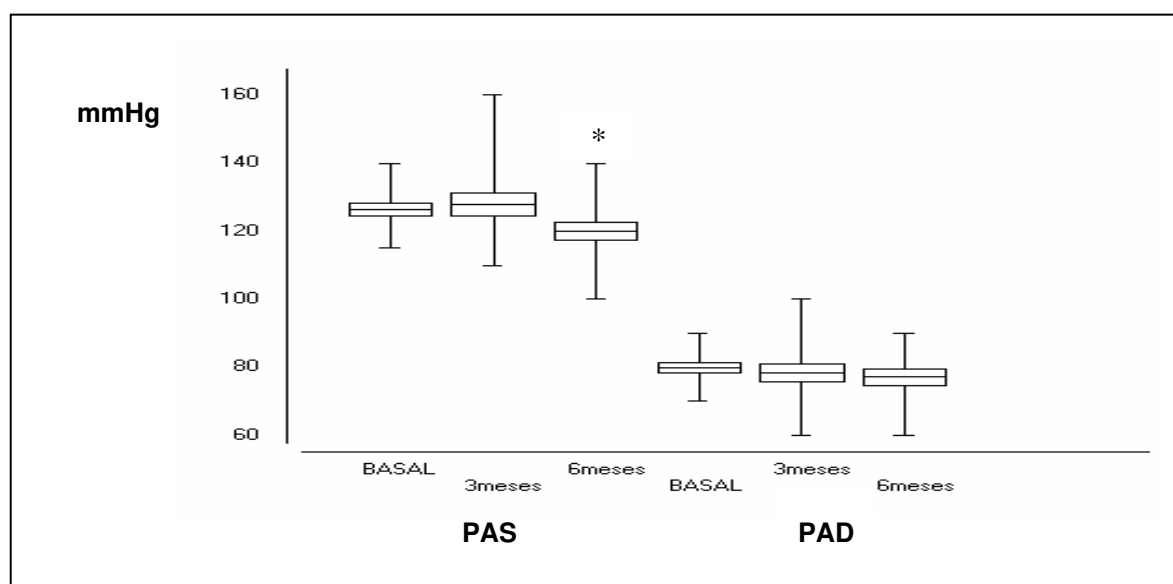
4.2- Peso

A reavaliação dos grupos após 3 e 6 meses revelou que o peso manteve-se constante durante o estudo. O grupo Placebo apresentou médias de IMC basal, com 3 meses e 6 meses de $29,9 \pm 1,0 \text{ kg/m}^2$, $29,8 \pm 0,9 \text{ kg/m}^2$ e $29,9 \pm 0,9 \text{ kg/m}^2$, respectivamente. O grupo Sinvastatina apresentou médias de $30,9 \pm 1,2 \text{ kg/m}^2$, $31,0 \pm 1,3 \text{ kg/m}^2$ e $31,1 \pm 1,2 \text{ kg/m}^2$, respectivamente.

4.3- Pressão arterial

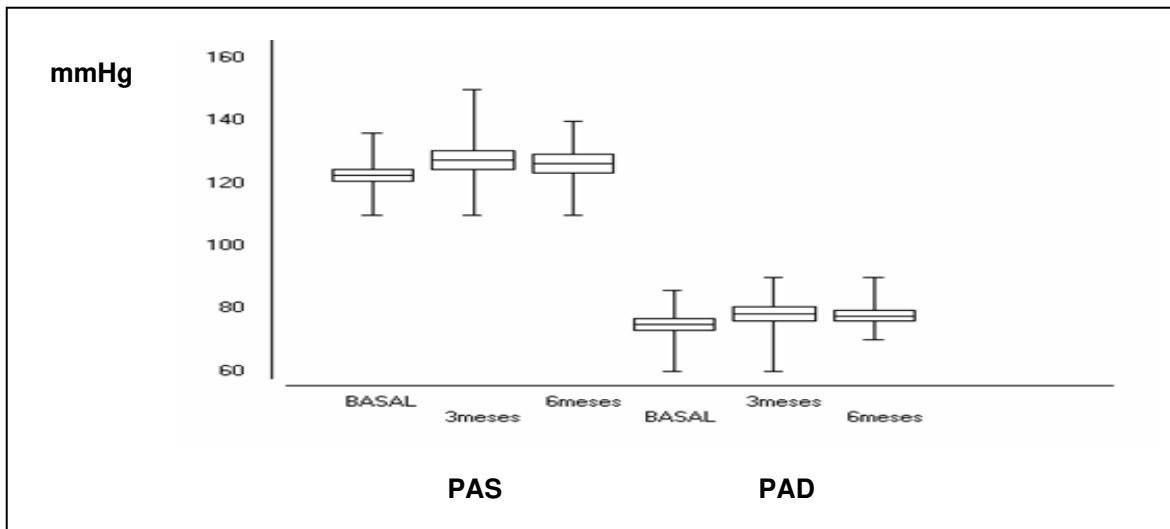
No grupo Placebo houve redução dos valores da pressão sistólica de $126,4 \pm 1,9$ mmHg para $119,9 \pm 2,5$ mmHg após 6 meses de acompanhamento ($p=0.0300$). A pressão diastólica permaneceu estável ($p=ns$) - Gráfico 1.

No grupo Sinvastatina não foram observadas alterações pressóricas significativas ($p=ns$) - Gráfico 2.



Box plot com média $\pm$ erro padrão da média e suíças de valores mínimos e máximos. PAS – pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica, ambas em mmHg. * - indica basal versus 6 meses, $p=0.0300$.

Gráfico 1- Pressão arterial sistólica e diastólica do grupo Placebo no início do tratamento (basal) e após 3 meses e 6 meses de acompanhamento



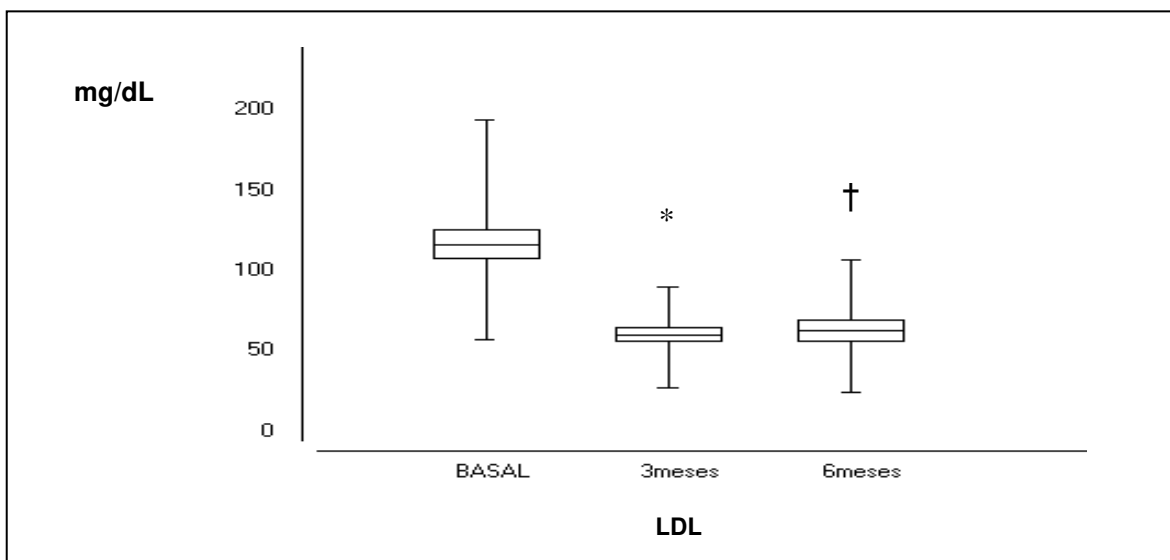
Box plot com média $\pm$ erro padrão da média e suíças de valores mínimos e máximos. PAS – pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica, ambas em mmHg.

Gráfico 2- Pressão arterial sistólica e diastólica do grupo Sinvastatina no início do tratamento (basal) e após 3 meses e 6 meses de acompanhamento

4.4- Perfil lipídico

O grupo Sinvastatina apresentou reduções de colesterol total e da fração LDL de 28,0% e 44,5%, respectivamente, após 3 meses de tratamento. O LDL apresentou redução adicional entre o 3º e 6º mês de tratamento de 2,4% (Gráfico 3). Os triglicérides apresentaram uma queda inicial de 10,7% quando se comparou os valores basais com os de 3 meses ($119,6 \pm 9,2$ para $106,0 \pm 9,5$ $p=0.0140$). Não houve modificações significativas no HDL.

No grupo Placebo, não houve alterações significativas de colesterol total e frações e triglicérides.



Box plot com média $\pm$ erro padrão da média e suíças de valores mínimos e máximos. * - indica basal versus 3 meses $p < 0.0001$; † - indica basal versus 6 meses $p < 0.0001$.

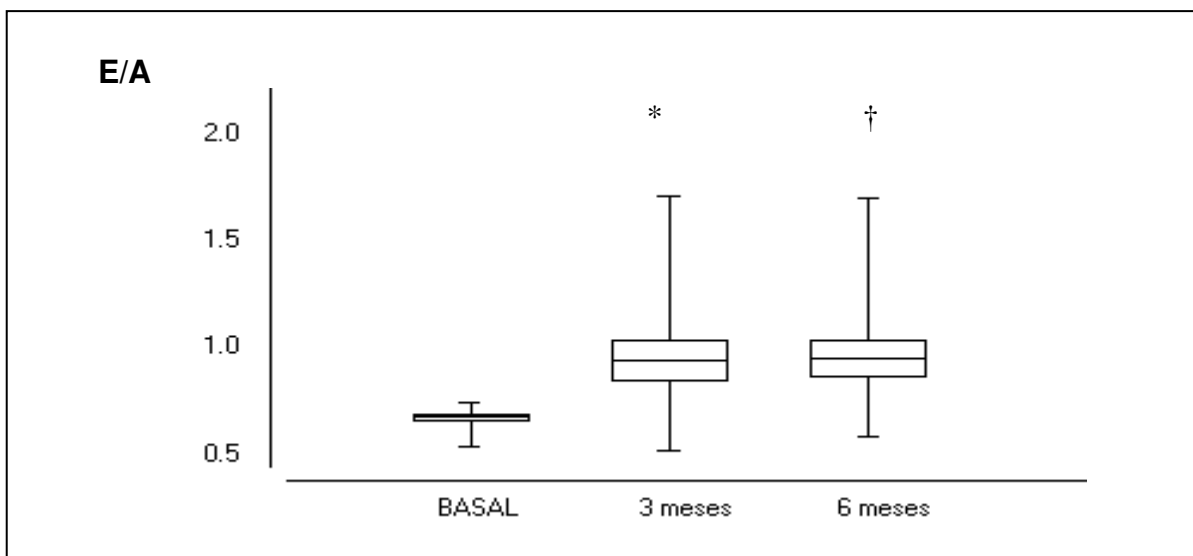
Gráfico 3- Evolução da fração LDL colesterol do grupo Sinvastatina no início do tratamento (basal) e após 3 meses e 6 meses de acompanhamento

Tabela 4- Evolução dos parâmetros ecoDopplercardiográficos de função diastólica dos grupos Placebo e Sinvastatina

Parâmetros	PLACEBO			SINVASTATINA		
	BASAL	3 meses	6 meses	BASAL	3 meses	6 meses
E/A	0,67±0,01	0,94±0,09†	0,95±0,08§	0,69±0,01	1,05±0,07†	1,08±0,07§
TDE (ms)	264,7±5,5	220,9±9,1†	208,2±10,5§	253,4±8,6	214,0±7,6†	193,7±7,6§
TRIV (ms)	117,5±3,2	103,0±4,4†	100,5±3,7§	116,5±4,5	103,7±3,5*	102,0±3,1§
S/D	1,53±0,07	1,33±0,06*	1,40±0,05	1,64±0,06	1,46±0,06†	1,39±0,07‡
Vp (cm/s)	56,6±2,8	46,1±3,0	42,7±3,0§	58,8±3,2	53,5±2,2	54,0±4,0

Dados expressos em média ± erro padrão da média. E/A - relação entre as velocidades de influxo mitral precoce (E) e tardia (A); TDE - tempo de desaceleração da onda E; TRIV - tempo de relaxamento isovolumétrico, Vp - velocidade de propagação de fluxo; S/D - relação das velocidades de fluxo sistólica (S) e diastólica (D) de veias pulmonares; Sm - velocidade de pico da onda sistólica e (Em) da primeira onda diastólica do Doppler tecidual do segmento basal da parede septal; * indica BASAL versus 3 meses $p<0.05$; † indica BASAL versus 3 meses $p<0.01$; ‡ indica BASAL versus 6 meses $p<0.05$; § indica BASAL versus 6 meses $p<0.01$.

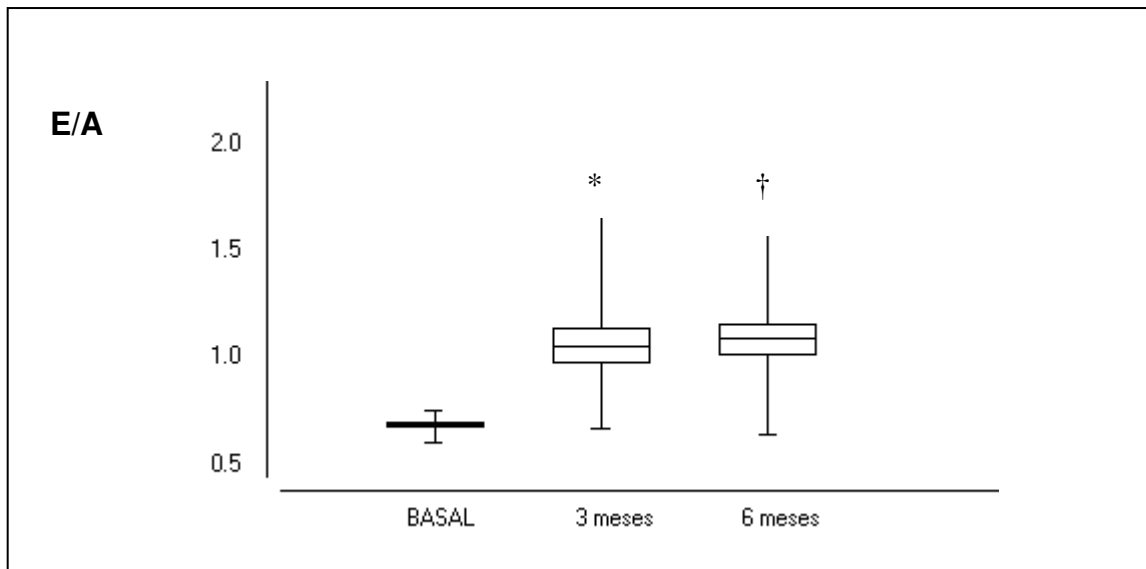
Na Tabela 4 estão sumarizados os resultados dos parâmetros de função diastólica ao longo do estudo. No grupo Placebo aos 3 e 6 meses houve aumento da relação E/A e redução do TDE e TRIV quando comparados com os valores basais ($p < 0.01$ para todas as comparações). A relação S/D apresentou redução aos 3 meses e o Vp apresentou redução aos 6 meses, para valores $< 45,0$ cm/s. No Gráfico 4 encontra-se dados relativos à relação E/A.



Box plot com média $\pm$ erro padrão da média e suíças de valores mínimos e máximos. * - indica basal versus 3 meses $p < 0.01$; † - indica basal versus 6 meses $p < 0.01$.

Gráfico 4- Dados da relação E/A do fluxo mitral no grupo Placebo basal e após 3 e 6 meses de acompanhamento.

No grupo Sinvastatina, à semelhança do encontrado no Placebo, houve aumento da relação E/A (Gráfico 5) com redução do TRIV e redução do TDE (Tabela 4). A relação S/D também apresentou redução após 3 e 6 meses de tratamento. A Vp manteve-se estável. Na Figura 6 encontra-se um exemplo de onda espectral do fluxo mitral de um paciente do grupo Placebo aos 3 meses. Nesse caso a média da relação E/A foi de 0,77, com aumento de TDE e TRIV, sugerindo padrão diastólico tipo I.



Box plot com média $\pm$ erro padrão da média e suíças de valores mínimos e máximos. * - indica basal versus 3 meses $p < 0.0001$; † - indica basal versus 6 meses $p < 0.0001$.

Gráfico 5- Dados da relação E/A do fluxo mitral no grupo Sinvastatina basal e após 3 e 6 meses de acompanhamento.

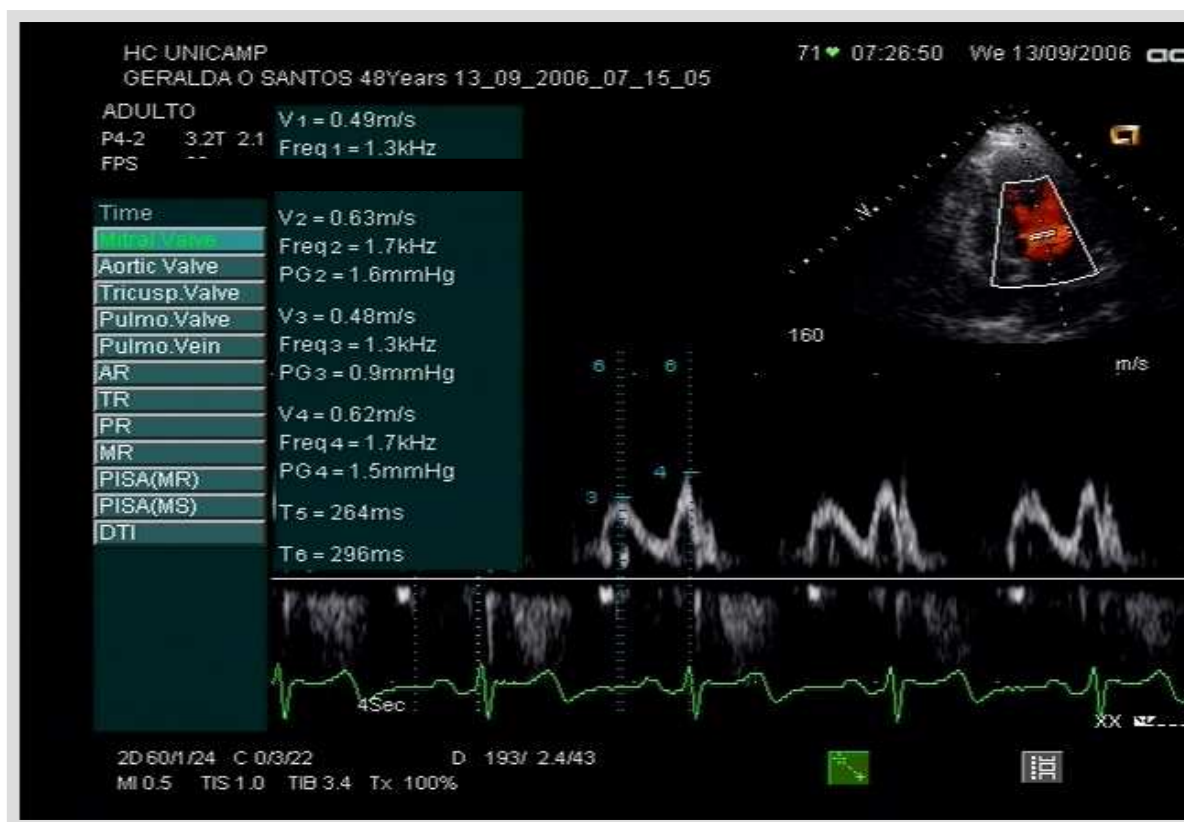


Figura 6- Curva espectral do fluxo transmitral de um paciente do grupo Placebo aos 3 meses de acompanhamento

Os resultados ecoDopplercardiográficos de Doppler tecidual nos grupos Placebo e Sinvastatina estão sumarizados na Tabela 5.

A velocidade da onda sistólica manteve-se inalterada ao longo do estudo para ambos os grupos, assim como a relação entre a onda E mitral e a onda Em tecidual (E/Em) – Tabela 5.

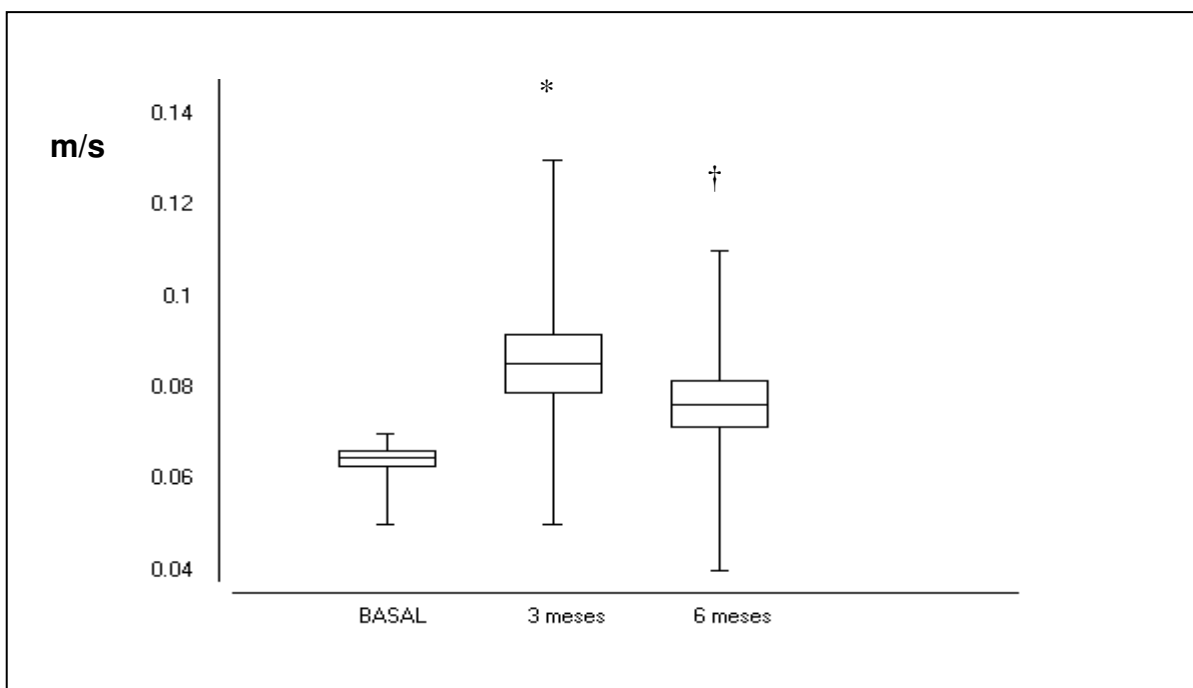
Tabela 5- Evolução dos parâmetros ecoDopplercardiográficos de Doppler tecidual dos grupos Placebo e Sinvastatina

Parâmetros	PLACEBO			SINVASTATINA		
	BASAL	3 meses	6 meses	BASAL	3 meses	6 meses
Em (m/s)	0,064±0,001	0,085±0,006†	0,076±0,005‡	0,066±0,001	0,096±0,006†	0,098±0,008§
Sm (m/s)	0,087±0,005	0,088±0,006	0,085±0,003	0,082±0,003	0,089±0,004	0,088±0,005
E/Em	7,3±0,4	7,2±0,7	6,9±0,6	7,4±0,5	7,4±0,5	7,8±0,6

Sm - velocidades de pico da onda sistólica e Em - da primeira onda diastólica do doppler tecidual do segmento basal da parede septal; E/Em relação entre a velocidades de pico das onda precoce (E) de influxo mitral e da primeira onda diastólica (Em) do doppler tecidual. * indica BASAL versus 3 meses $p<0.05$; † indica BASAL versus 6 meses $p<0.01$; ‡ indica BASAL versus 3 meses $p<0.05$; § indica BASAL versus 6 meses $p<0.01$.

Em relação à velocidade da primeira onda diastólica miocárdica (Em), o grupo Placebo apresentou elevação ao longo do estudo (Gráfico 6), porém com média menor que 0.08 m/s mesmo os 6 meses (Tabela 5)

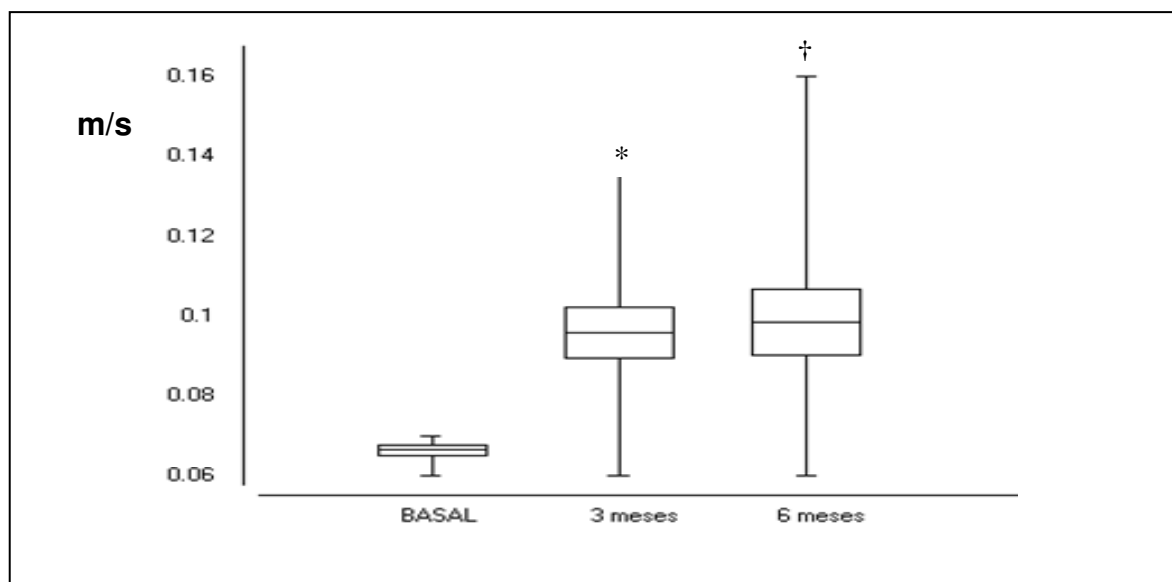
Gráfico 6 – Velocidades da onda Em do Doppler tecidual basal e após 3 e 6 meses de acompanhamento do grupo Placebo



Box plot com média $\pm$ erro padrão da média e suíças de valores mínimos e máximos. * - indica basal versus 3 meses $p < 0.0016$; † - indica basal versus 6 meses $p < 0.0178$.

Gráfico 6- Velocidades da onda Em do Doppler tecidual basal e após 3 e 6 meses de acompanhamento do grupo Placebo

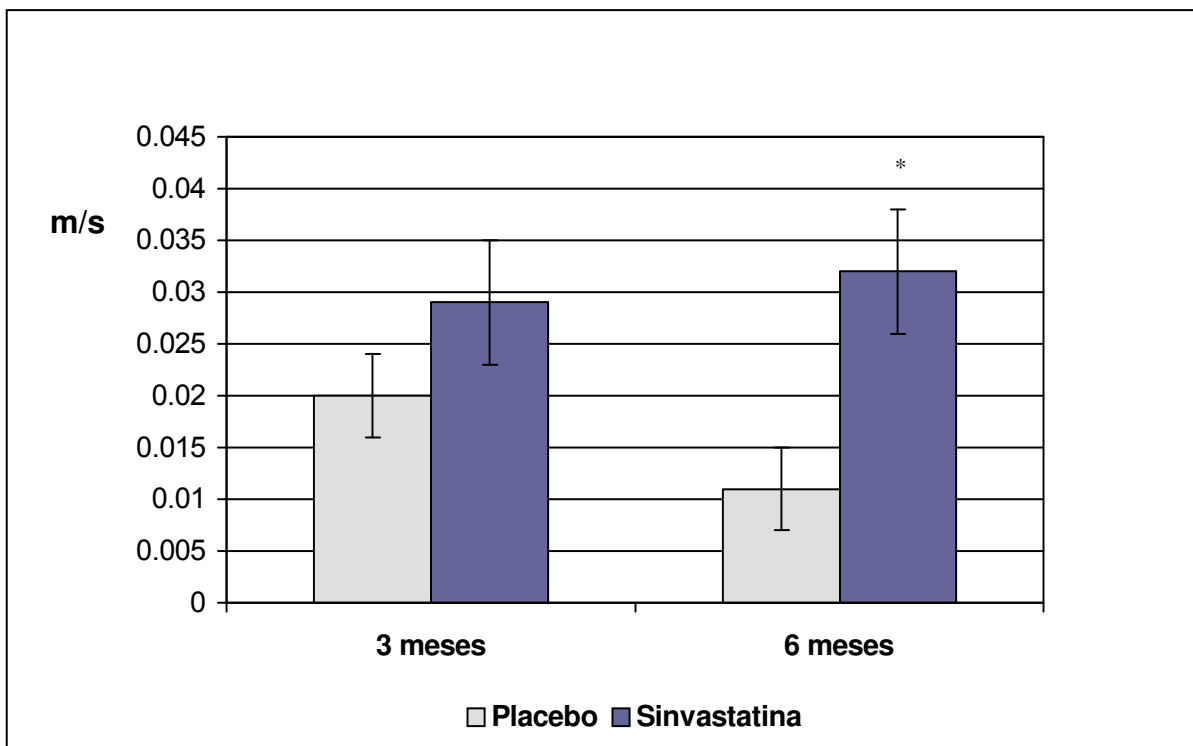
O grupo Sinvastatina também apresentou aumento da velocidade Em (Gráficos 7), com valor médio ao final de 6 meses de 0,98cm/s.



Box plot com média $\pm$ erro padrão da média e suíças de valores mínimos e máximos. * - indica basal versus 3 meses $p < 0.0001$; † - indica basal versus 6 meses $p = 0.0010$.

Gráfico 7- Velocidades da onda Em do Doppler tecidual basal e após 3 e 6 meses de acompanhamento do grupo Sinvastatina

A análise das diferenças (delta) entre velocidades de Em basal e 3 meses e entre velocidades de Em basal e 6 meses mostrou que no final do estudo (6 meses) o grupo Sinvastatina apresentou elevação da velocidade Em significativamente maior que o grupo Placebo – Gráfico 8.



Dados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, em m/s. * indica $p=0.0336$.

Gráfico 8- Diferenças (delta) entre as velocidades da onda Em do Doppler tecidual após 3 e 6 meses de acompanhamento dos grupos Placebo e Sinvastatina

Na Figura 7 está um exemplo de estudo de Doppler tecidual em um paciente do grupo Placebo que manteve alteração da função diastólica ao final do estudo. Observar que a velocidade da onda Em (seta) foi menor que 0.08m/s.

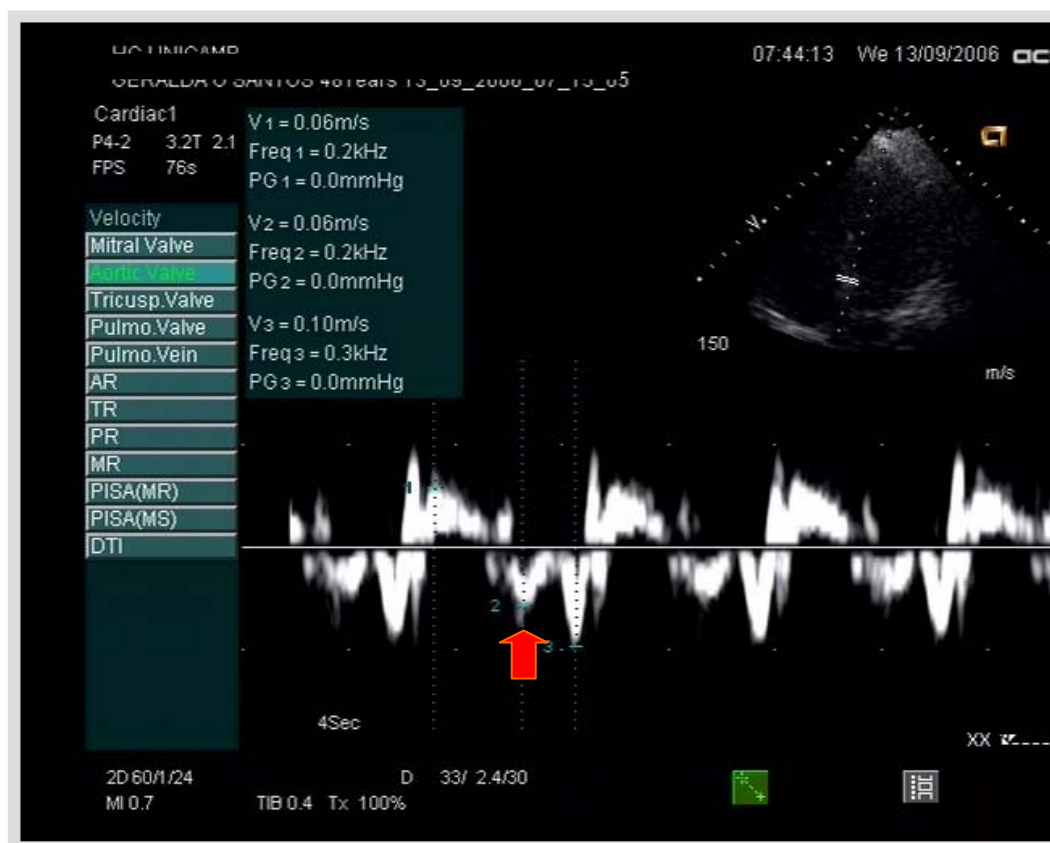


Figura 7- Curva espectral de Doppler tecidual de um paciente do grupo Placebo aos 6 meses de acompanhamento

4.6- Evolução da função diastólica

O comportamento da função diastólica foi diferente entre os grupos Placebo e Sinvastatina, com representado nas Figuras 8 e 9.

Ao final de 3 meses de acompanhamento (Figura 8) 7 indivíduos do grupo Placebo continuavam a apresentar DD tipo I, enquanto 4 tinham evoluído para um padrão de pseudonormalização e outros 4 apresentaram a normalização da função diastólica (27% dos indivíduos). No grupo Sinvastatina, ao final de 3 meses, 9 indivíduos haviam revertido a disfunção diastólica (60% dos indivíduos).

Ao final de 6 meses 5 indivíduos (33%) do grupo Placebo apresentaram função diastólica com parâmetros normais. Em contrapartida, no grupo Sinvastatina 10 indivíduos (67%) apresentavam normalidade. (Figura 9)

No Gráfico 9 estão os percentuais de normalização da disfunção diastólica, mostrando que os pacientes que utilizaram sinvastatina apresentaram maiores taxas de reversão tanto aos 3 quanto aos 6 meses de acompanhamento.

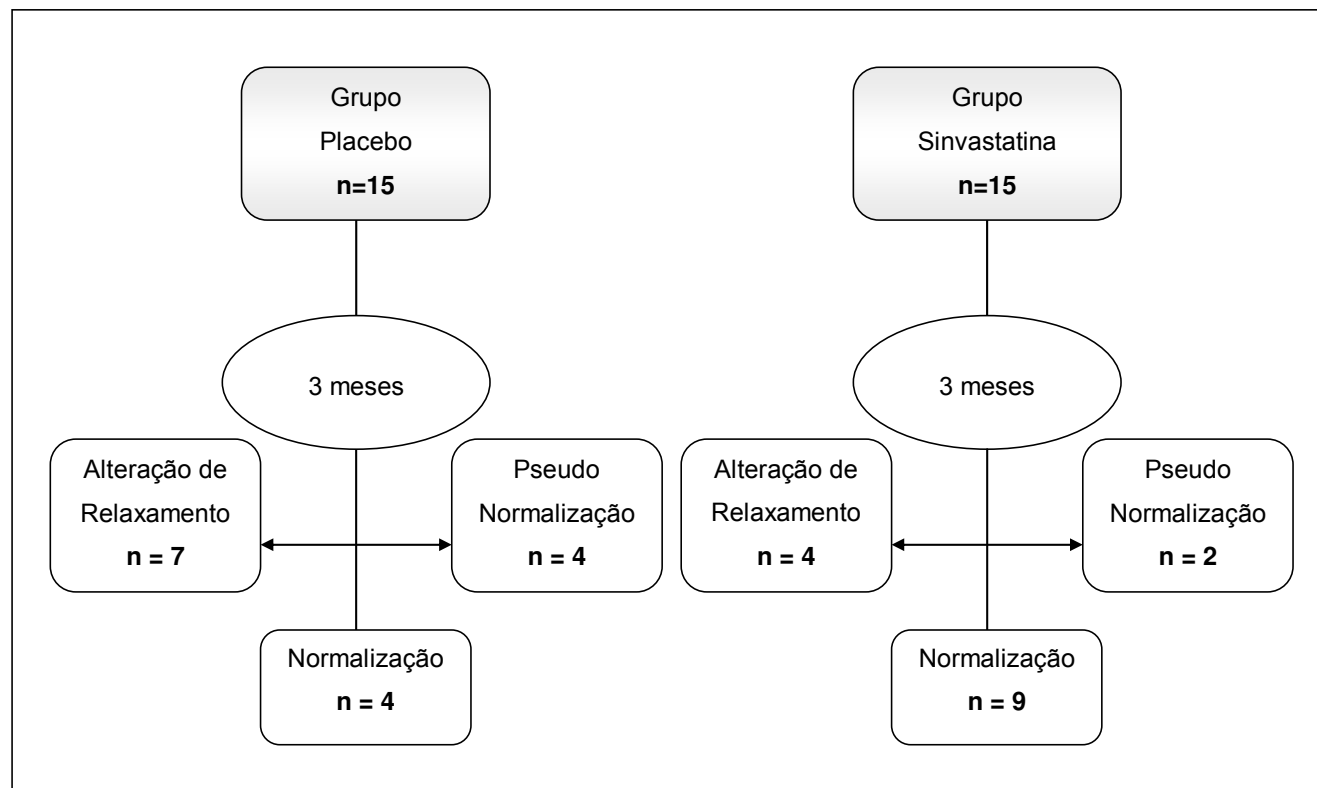


Figura 8- Evolução da função diastólica nos grupos Placebo e Simvastatina após 3 meses de acompanhamento

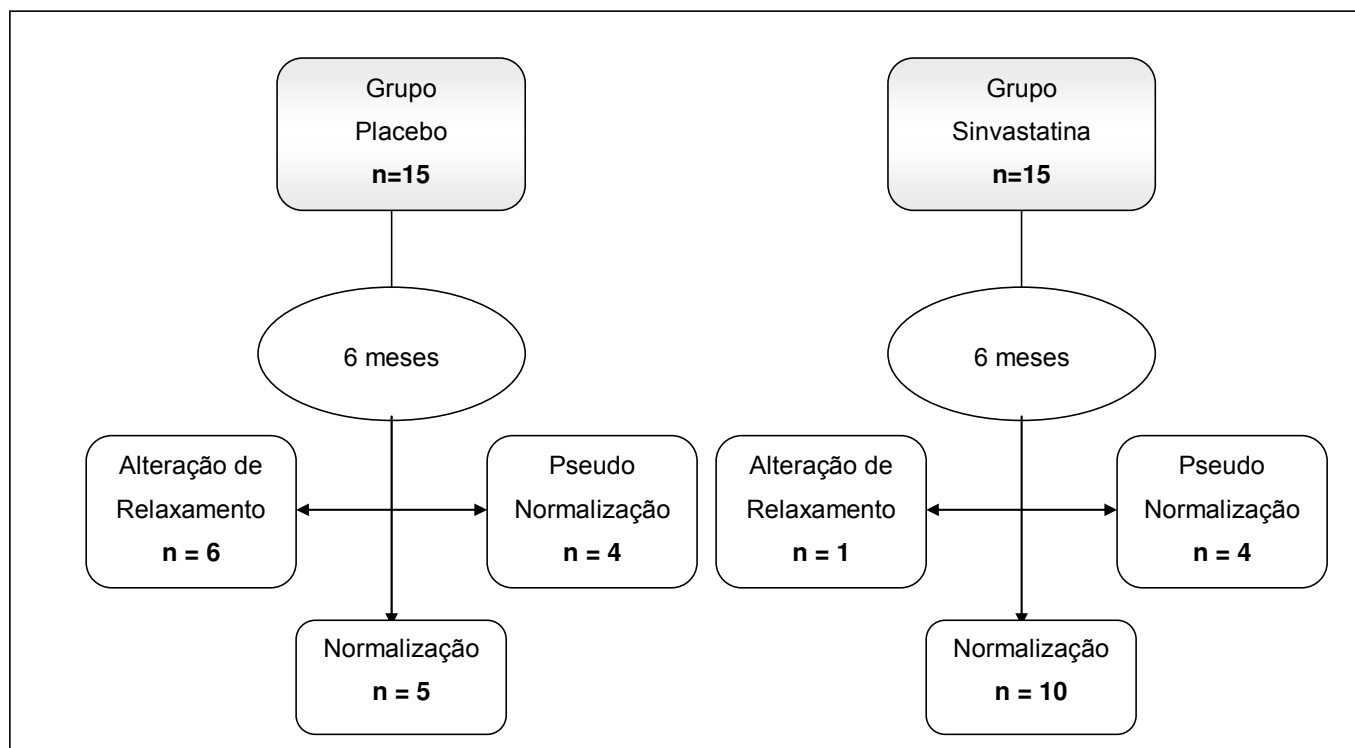
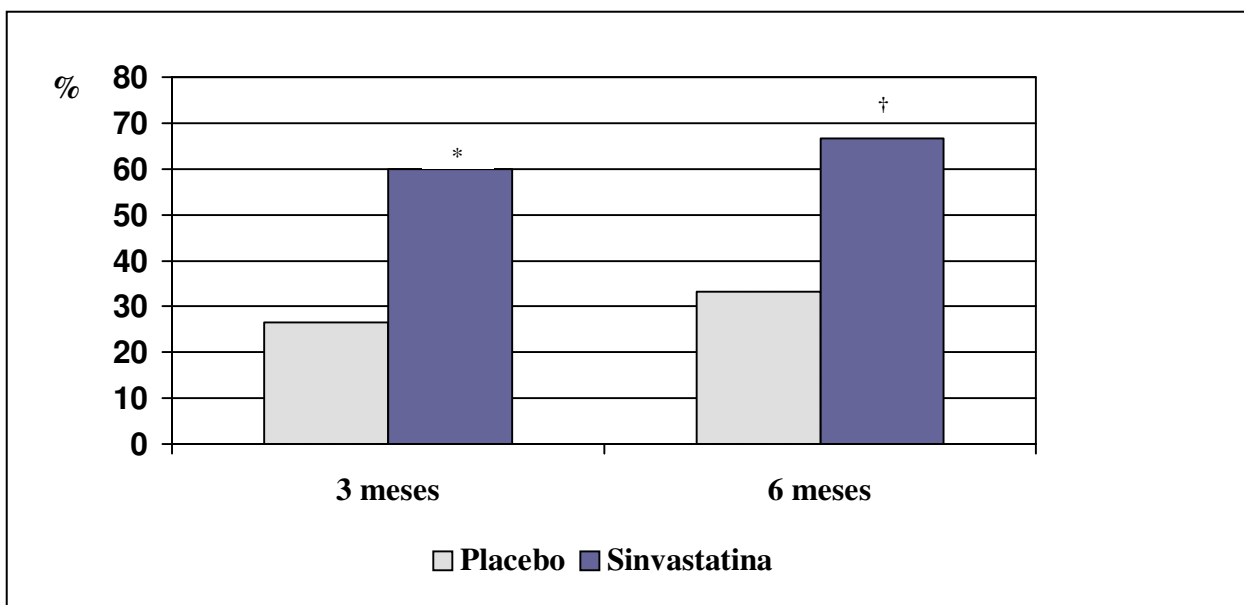


Figura 9- Evolução da função diastólica nos grupos Placebo e Sinvastatina após 6 meses de acompanhamento



Dados expressos em percentual. * - indica Placebo versus Sinvastatina após 3 meses de acompanhamento $p=0.0327$; † - indica Placebo versus Sinvastatina após 6 meses de acompanhamento $p=0.0339$.

Gráfico 9- Percentual de reversão da disfunção diastólica para a normalidade nos grupos Placebo e Sinvastatina após 3 e 6 meses de acompanhamento

A partir da evolução da função diastólica dos indivíduos dos grupos Placebo e Sinvastatina foram divididos em dois subgrupos: os que apresentaram reversão da disfunção diastólica (REVERSÃO) e os que continuavam a apresentar a disfunção diastólica (NÃO REVERSÃO) - Figura 10. As comparações e os cálculos estatísticos que se seguem estão de acordo com essa subdivisão.

GRUPO PLACEBO	3 MESES	6 MESES
	REVERSÃO n=4	REVERSÃO n=5
	NÃO REVERSÃO n=11	NÃO REVERSÃO n=10
GRUPO SINVASTATINA	3 MESES	6 MESES
	REVERSÃO n=9	REVERSÃO n=10
	NÃO REVERSÃO n=6	NÃO REVERSÃO n=5

Figura 10- Esquema de subdivisão dos grupos Placebo e Sinvastatina de acordo com a evolução da função diastólica

Com o intuito de identificar fatores que pudessem ter contribuído para a diferença de taxas de reversão da DD nos grupo Placebo e Sinvastatina, foram realizadas avaliações sobre idade, peso, PA e lípides séricos, sumarizados nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6- Características dos indivíduos de acordo com a evolução da disfunção diastólica após 3 meses de acompanhamento

Parâmetros	PLACEBO		SINVASTATINA	
	Reversão	Não reversão	Reversão	Não reversão
Idade (anos)	41,0±1,9	45,5±0,9*	47,4±0,9	45,0±2,2
IMC basal (kg/m ²)	30,6±1,4	29,6±1,3	30,7±1,7	31,2±1,9
Δ IMC (kg/m ²)	0,09±0,02	-0,20±0,23	0,14±0,2	0,16±0,7
PAS (mmHg)	125,5±2,6	126,7±2,5	126,5±3,7	128,8±5,0
PAD (mmHg)	84,0±1,6	78,1±1,8	78,6±3,2	78,1±3,4
Δ PAS (mmHg)	10,0±7,1	-1,45±2,1	6,0±3,8	3,0±3,7
Δ PAD (mmHg)	-2,0±6,9	-1,0±2,5	4,0±3,5	2,5±5,9
Δ Col total (mg/dL)	4,2±9,4	3,9±9,2	-57,4±9,6	-44,5±13,2
Δ LDL (mg/dL)	1,6±5,6	-2,0±5,9	-56,3±9,4	-45,1±12,3

Dados em média ± erro padrão da média. IMC – índice de massa corpórea; PAS- pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; Col – colesterol; LDL – lipoproteína de baixa densidade.

* indica $p=0.0407$.

Tabela 7- Características dos indivíduos de acordo com a evolução da DD após 6 meses de acompanhamento

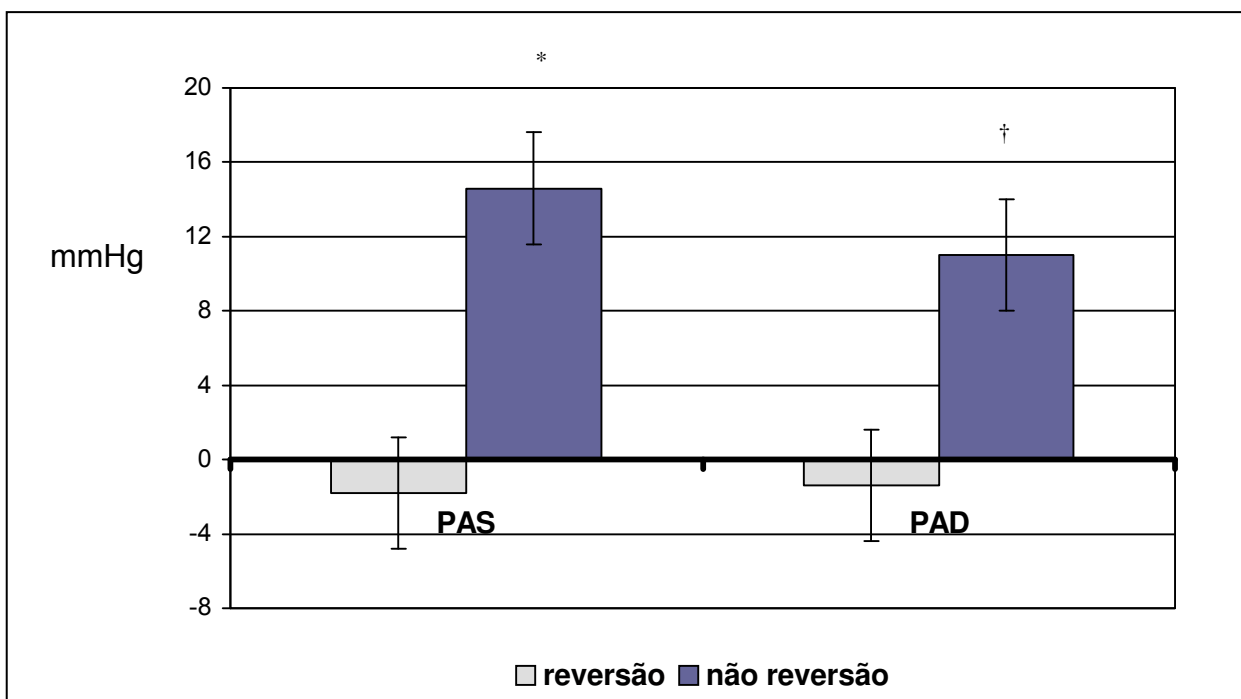
Parâmetros	PLACEBO		SINVASTATINA	
	Reversão	Não reversão	Reversão	Não reversão
Idade (anos)	42,4±2,0	45,3±1,0	46,0±1,5	47,4±1,0
IMC basal (kg/m ²)	33,3±2,0	28,2±0,7 *	30,7±1,4	31,5±2,6
Δ IMC (kg/m ²)	-0,13±0,2	0,15±0,1	0,98±0,4	0,59±0,2
PAS (mmHg)	122,8±4,8	118,5±3,7	121,5±3,4	136,0±1,8*
PAD (mmHg)	80,2±3,6	75,5±3,0	75,7±2,1	82,0±2,0
Δ PAS (mmHg)	-3,2±4,9	-8,1±3,2	-1,8±3,4	14,6±3,0†
Δ PAD (mmHg)	-1,4±4,0	-3,3±2,5	-1,4±2,7	11,0±2,4*
Δ Col total (mg/dL)	-4,4±6,0	4,5±14,1	-49,1±8,3	-42,0±23,5
Δ LDL (mg/dL)	-14,6±8,1	-8,1±10,9	-55,6±9,0	-49,0±24,6

Dados em média ± erro padrão da média. IMC – índice de massa corpórea; PAS- pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; Col – colesterol; LDL – lipoproteína de baixa densidade.

* indica $p < 0.05$ e † indica $p < 0.01$.

No grupo Placebo a idade (aos 3 meses) e o peso (aos 6 meses) foram diferentes entre os subgrupos. De uma forma geral, os que apresentaram reversão eram mais jovens e com peso mais elevado.

No grupo Sinvastatina aos 3 meses não foram encontradas diferenças entre os subgrupos de pacientes, mas aos 6 meses a PAS foi menor nos indivíduos que evoluíram para normalização da função diastólica. Entretanto quando foram comparados os valores de PAS e PAD aos 6 meses aos valores do início do estudo (basais), observou-se que nos indivíduos que utilizaram a sinvastatina mas que mantiveram a DD tinham apresentado um aumento significativo da PA tanto sistólica quanto diastólica (Gráfico 10).



Dados expressos em média $\pm$ erro padrão da média, em mmHg. PAS – pressão arterial sistólica. PAD - pressão arterial diastólica * - indica $p=0.0088$; † indica $p=0.0134$.

Gráfico 10- Alterações da pressão arterial nos indivíduos do grupo Sinvastatina após 6 meses de acompanhamento

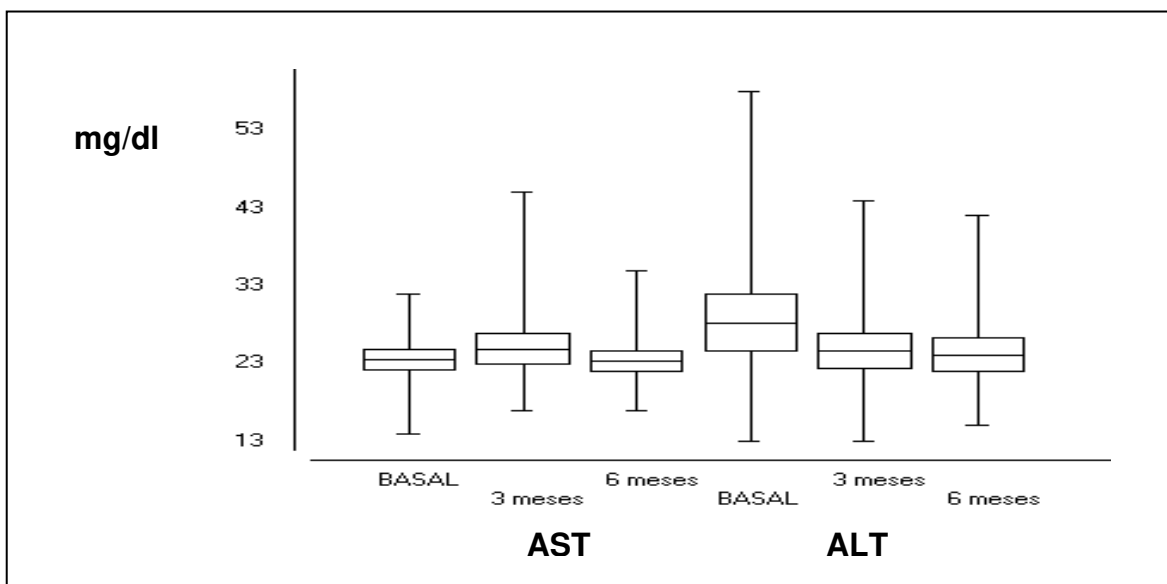
4.7- Efeitos Adversos

A ocorrência de eventos adversos durante o estudo foi alta (40% dos indivíduos do grupo Sinvastatina), embora na sua maioria não fossem relacionados à droga do estudo. Os relatos são descritos a seguir, bem como a evolução de cada caso isoladamente (Figura 11).

Grupo Sinvastatina
AGSF — referiu mialgia a partir de segundo frasco de medicação, de caráter transitório e com remissão espontânea. Apresentou exames laboratoriais (CPK) dentro da normalidade; NMCG - apresentou epigastralgia associada à medicação do protocolo, tendo interrompido sua administração por 1 semana. Apresentou melhora após troca de horário de tomada; MAA – associou o uso da medicação à disfunção erétil tendo realizado a visita de 24 semanas 11d antes do previsto. Referiu melhora após a descontinuação da droga; AMN - referiu precordialgia atípica após discussão familiar, com exame físico, eletrocardiograma e enzimas cardíacas seriadas normais. Foi submetida a novo ecocardiograma sob estresse, que também se mostrou dentro da normalidade; RAA – apresentou queixas de palpitação na 20ª semana do estudo associado ao uso de chá estimulante. Realizou Holter 24h que mostrou extrassístoles ventriculares isoladas. O paciente referiu melhora da arritmia após a interrupção da administração do chá; MAM - Apresentou pico hipertensivo (220/180 mmHg referido) com encefalopatia hipertensiva (náuseas, vômitos e cefaléia importante). Foi atendida pelo Serviço de Emergência da Prefeitura Municipal de Campinas tendo sido internada por 24h para controle da pressão, período em que ficou sem a droga do estudo.
Grupo Placebo
MA – Apresentou queixas de mialgia importantes mas transitórias, com exame físico normal e sem elevação de CPK.

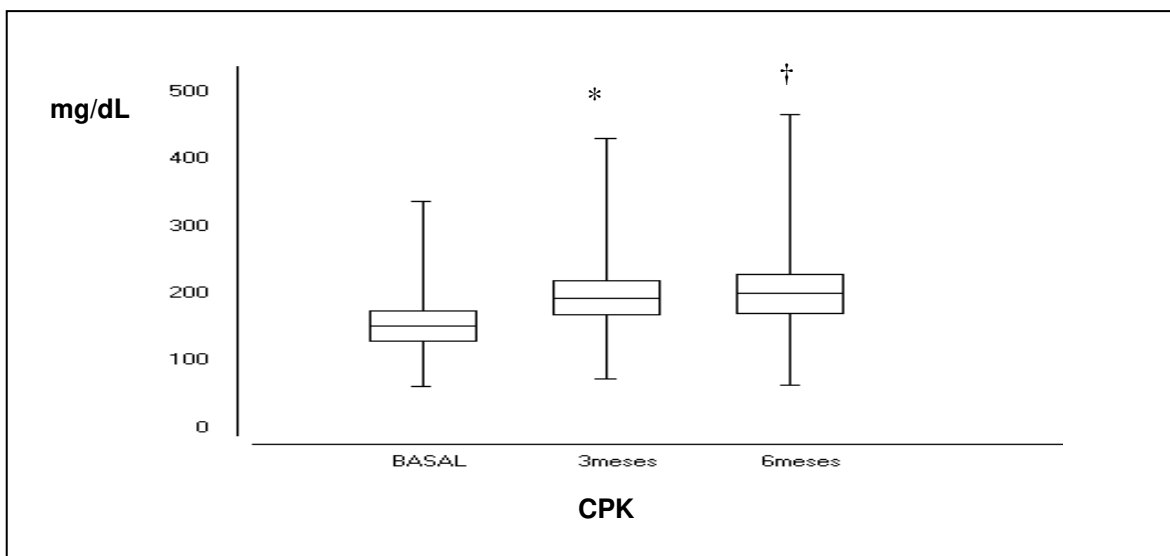
Figura 11- Relatos de eventos adversos durante o estudo

No grupo Sinvastatina as enzimas hepáticas (AST e ALT) não apresentaram alterações significativas ao longo do estudo (Gráfico 11). Entretanto, houve elevação significativa de CPK aos 3 e 6 meses, embora nenhum indivíduo tenha apresentado valores séricos de CPK superiores a 3 vezes o valor de referência de normalidade (Gráfico 12).



Box plot com média $\pm$ erro padrão da média e suíças de valores mínimos e máximos. AST – aspartato aminotransferase e ALT – alanina aminotransferase.

Gráfico 11- Concentrações plasmáticas das enzimas hepáticas no grupo Sinvastatina



Box plot com média $\pm$ erro padrão da média e suíças de valores mínimos e máximos. CPK - creatinofosfoquinase. * - indica basal versus 3 meses $p=0.0198$; † - indica basal versus 6 meses $p=0.0312$.

Gráfico 12- Dosagem de CPK sérica nos indivíduos do grupo Sinvastatina

4.8- Aderência da medicação

No Gráfico 13 é possível observar que a aderência à droga do estudo foi superior a 80% em ambos os grupos a partir da 4ª semana de acompanhamento.

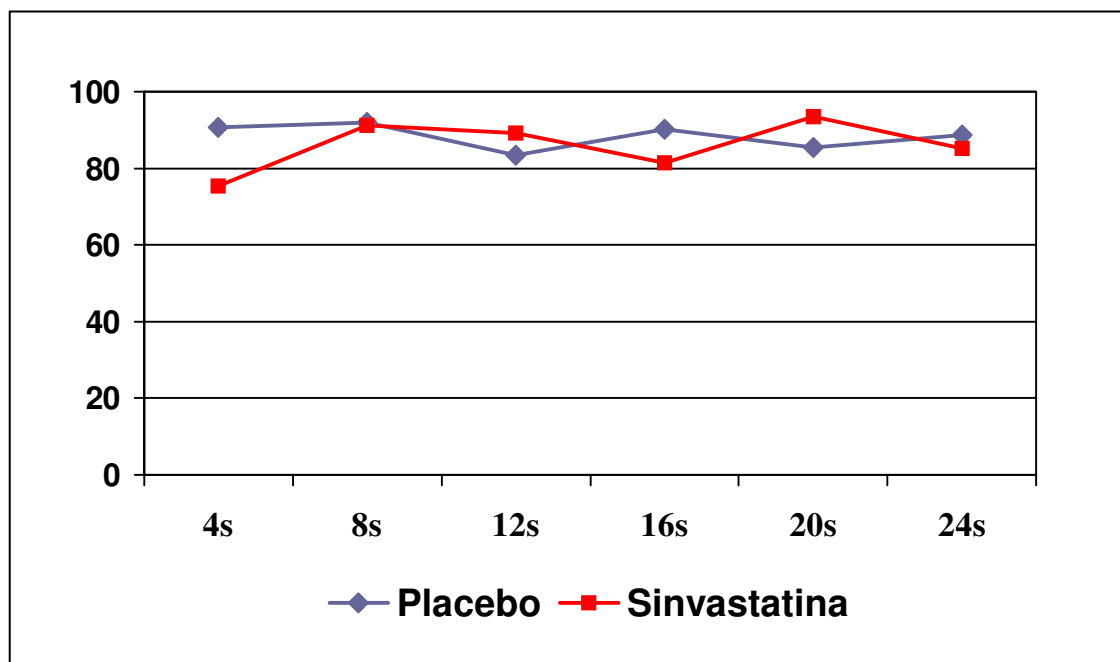


Gráfico 13- Dados de contabilidade da medicação dos Grupos Placebo e Sinvastatina

As variabilidades intraobservador e interobservador realizadas através do coeficiente de Correlação de Pearson a partir das medidas de onda E do influxo transmitral foi alta, com $r=0.9902$ e $r=0.9884$, respectivamente ($p<0.0001$ para ambas).

5- DISCUSSÃO

Os principais resultados do presente estudo foram: 1) o tratamento com sinvastatina 80mg/d em hipertensos normocolesterolêmicos sem evidência de HVE ou DAC e em uso de medicação anti-hipertensiva foi associado a uma maior taxa de reversão da DD quando comparado com placebo; 2) a elevação da PA encontrada em alguns indivíduos aparentemente aboliu esse benefício, sugerindo que a sinvastatina promove normalização da função diastólica apenas em hipertensos com adequado controle tensional.

5.1- Estatinas e disfunção diastólica

Os efeitos que as estatinas possuem além da redução do colesterol são chamados de pleiotrópicos (Liao, 2005). Dentre eles estão aumento da biodisponibilidade da NO endotelial (John et al, 1998; Landmesser et al, 2004) através do aumento da síntese de NO e da redução de produção de espécies reativas de oxigênio (Haendeler et al, 2004). Essas ações experimentalmente se associaram à melhora da função diastólica induzida por sobrecarga pressórica crônica e à inibição do desenvolvimento de HVE (Takemoto et al, 2001; Indolfi et al, 2002; Nadruz Jr et al, 2004). Entretanto estudos clínicos endereçados ao impacto do tratamento com estatinas nas modificações diastólicas causadas pela elevação da PA são escassos. Nos trabalhos que avaliaram a terapia da função diastólica foram incluídos pacientes com co-morbidades que por si só participam do seu desenvolvimento e em cujos tratamentos as estatinas se fazem indicadas. Fukuta et al (2005) observaram que pacientes com diagnóstico estabelecido de ICFSP que utilizavam estatinas apresentavam melhor sobrevida quando comparados aos que não faziam uso dessas drogas. Esses autores, entretanto, não relataram índices de função diastólica ao final do estudo. Em contrapartida, Okura et al (2007) avaliando pacientes com DAC sem história prévia de descompensação por ICC encontraram que aqueles que utilizavam estatinas apresentavam melhores índices de função diastólica e sistólica, associados a um aumento de sobrevida livre de eventos.

No presente estudo foi feita a hipótese de que a sinvastatina poderia reverter a DD avaliada pela ecoDopplercardiografia mesmo na ausência de outros fatores, como DAC, HVE e hiperlipidemia. Os resultados que obtivemos corroboraram essa hipótese, pois o grupo de indivíduos que tomou a sinvastatina por 6 meses apresentou uma maior taxa normalização da função diastólica quando comparados ao grupo placebo, embora as alterações de PA tenham claramente influenciado nossos resultados.

5.2- Disfunção diastólica e pressão arterial

A HAS é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de DD (Zile e Brutzaert, 2002; Angeja e Grossman, 2003), podendo ser encontrada em até 25% dos hipertensos sem HVE (Mandinov et al, 2000). Modificações da função diastólica são consideradas as primeiras alterações cardíacas induzidas pela sobrecarga pressórica, precedendo alterações estruturais do VE (Kapuku et al, 1993; Aeschbacher et al, 2001). O papel predominante do aumento da PA no desenvolvimento da DD já foi estabelecido tanto clínica (Kannel, 1990; Vasan et al, 1999) quanto experimentalmente (Nakashima et al, 1993; Frolich et al, 1992). Em contrapartida, o controle da HAS resulta em uma dramática redução na incidência de ICC (Kostis et al, 1997), indicando que o controle da PA é certamente a estratégia mais eficaz para a redução das diversas consequências da sobrecarga de pressão. Os achados encontrados neste estudo corroboram dados de que o controle da PA é essencial na evolução da DD, pois os indivíduos do grupo sinvastatina que após 6 meses de acompanhamento mantiveram DD (ou que não apresentaram reversão) apresentaram elevação da PA, embora em níveis ainda dentro dos considerados normais. Por outro lado, o grupo Placebo apresentou redução dos valores de PAS após 6 meses de tratamento, o que pode ter contribuído para reversão da DD em alguns desses indivíduos.

5.3- Aspectos EcoDopplercardiográficos

O diagnóstico e a classificação da DD nesse estudo foi realizada por ecoDopplercardiografia. Embora as medidas de Doppler de fluxo mitral tenham sido bem correlacionadas com estudos hemodinâmicos de pressão de enchimento de VE (Nishimura e Tajik, 1997), sua utilização como ferramenta diagnóstica da função diastólica têm sido recentemente questionada (Persson et al, 2007), enquanto o Doppler tecidual progressivamente se estabelece como uma técnica mais fidedigna (Paulus et al, 2007; Kasner et al, 2007). Dessa forma, estrategicamente, têm sido desenvolvidos fluxogramas para facilitar o diagnóstico da DD, que de uma maneira geral utilizam vários parâmetros ecoDopplercardiográficos. Um estudo de Badano et al (2004) demonstrou que entre pacientes com ICFSP a prevalência de DD variou entre 3 a 83%, de acordo com os critérios ecocardiográficos adotados, e que a associação do fluxo transvalvar mitral e a análise do fluxo venoso pulmonar foi hábil em identificar DD em 93% dos pacientes, sugerindo que a combinação de diferentes parâmetros ecoDopplercardiográficos pode ser de fato a estratégia mais indicada para a análise da função diastólica. Nesse contexto, no presente estudo os voluntários eram selecionados se apresentassem índices compatíveis com déficit de relaxamento de VE quando avaliados por Doppler de fluxo mitral, Doppler tecidual, Doppler do fluxo venoso pulmonar e Color M de fluxo transmitral. A utilização conjunta dos parâmetros certamente aumentou a acurácia diagnóstica e minimizou eventuais discrepâncias entre as medidas. Adicionalmente, a inclusão de indivíduos com um mesmo grau de gravidade de DD em ambos os grupos permitiu uma análise evolutiva.

A velocidade do Em por si só se correlaciona com medidas invasivas de relaxamento miocárdio e é relativamente independente de pré-carga, podendo não ser um verdadeiro indicador de DD quando há anormalidade de movimentação dos segmentos basais lateral e septal (Gilman et al, 2007). Apesar de neste trabalho ambos os grupos terem aumentado a velocidade da onda Em, o grupo Sinvastatina apresentou uma maior variação (delta), ou seja a variação

direcionada para a normalização foi mais exuberante nos indivíduos que utilizaram sinvastatina. Adicionalmente, apesar do aumento estatisticamente significativo de velocidade Em no grupo Placebo, aos 6 meses a média alcançada foi $<0.08\text{m/s}$, sugestiva de DD.

Numerosos estudos clínicos têm produzido evidências de uma boa correlação entre pressão diastólica final de VE invasivamente determinada e a relação E/Em (Arques et al, 2007), alteração justificada fisiopatologicamente pela elevação da pressão de átrio esquerdo (AE) (com conseqüente aumento da onda E do fluxo transmitral). Kasner et al (2007) compararam medidas hemodinâmicas invasivas com o Doppler convencional e tecidual em indivíduos sabidamente portadores de ICFSP tendo encontrado que a relação E/Em > 15 seria o parâmetro mais indicado para o diagnóstico de DD. Entretanto, como discutido por Gaash e Little (2007), a relação E/Em pode ser normal quando a DD ainda não promoveu aumento da pressão em AE. No nosso trabalho, a relação E/Em foi normal durante todo o estudo, visto que os indivíduos eram hipertensos com déficit de relaxamento de VE no início do estudo, com parâmetros de Doppler (convencional e tecidual) compatíveis com pressão de AE dentro da normalidade.

Interessantemente, o aumento da relação E/A e a redução do TDE e TRIV encontrados no grupo Placebo após 6 meses de acompanhamento foram associados à redução do Vp para um valor menor que 45 cm/s . Esses dados associados aos valores de Em aos 6 meses sugerem que no grupo Placebo ocorreu uma contaminação dos parâmetros ecocardiográficos por dados de pacientes que evoluíram com pseudonormalização.

5.4- Co-morbidades

A controvérsia sobre a relação de dependência entre a DD e o desenvolvimento de HVE permanece (Galderisi, 2005). A presença de HVE é apontada como o principal fator relacionado à DD (Fischer et al, 2003), e

indubitavelmente as alterações estruturais estão entre as diversas causas de DD, contribuindo para as anormalidades promovidas pela sobrecarga de pressão (Chinnaiyan et al, 2007). Sendo a DD uma consequência direta da elevação da PA (White et al, 1989), o conceito de que pode preceder a HVE é baseada na observação de que os níveis de BNP (peptídeo natriurético cerebral) aumentam gradualmente com a progressão da DD (Lubien et al, 2002), independente da massa de VE (Yamaguchi et al, 2004) bem como na presença de parâmetros ecoDopplercardiográficos de DD antes da presença de HVE (Galderisi et al, 1999). Nesse aspecto, nenhum dos pacientes avaliados apresentava HVE.

A presença do excesso de peso foi marcante neste estudo. A obesidade e especialmente a massa gorda corporal são preditoras de DD, associação até então atribuída tanto da sobrecarga de pressão e quanto do aumento desproporcional da espessura septal e da parede posterior que apresentam esses pacientes (Fischer et al, 2003). Entretanto recentemente foi demonstrado que a obesidade pode causar alterações no comportamento diastólico de VE independentemente da presença de HAS ou de HVE (Santos, 2006). Embora muitos dos indivíduos avaliados neste estudo tivessem obesidade, a manutenção do IMC ao longo do acompanhamento sugere que provavelmente o excesso de peso não tenha influenciado nos resultados.

5.5- Eventos adversos

Nenhum dos indivíduos apresentaram elevação das enzimas hepáticas mesmo sob tratamento com alta dose de sinvastatina. Alguns estudos nos quais pacientes foram tratados com 80 mg/d de sinvastatina já indicavam que doses elevadas são seguras para o fígado (de Lemos et al, 2004; Waters, 2005; Davidson e Robinson, 2007). Em contrapartida, um risco aumentado de miopatia é associado à dose de 80mg/d de sinvastatina, de aproximadamente 1 caso em 250 (Waters, 2005). Felizmente no presente estudo, nenhum dos participantes tratados com sinvastatina apresentaram sinais de miopatia grave ou elevações de CPK acima de 3 vezes o limite superior de normalidade.

5.6- Limitações do estudo

As principais limitações desse estudo foram:

- 1 - amostra foi excessivamente selecionada: como o objetivo do estudo foi avaliar o impacto da sinvastatina na DD apenas relacionada à sobrecarga de pressão sem co-morbidades que certamente influenciariam, como a presença de HVE ou de isquemia miocárdica, uma seleção cuidadosa de pacientes foi realizada. Conseqüentemente a amostra não foi representativa de uma vasta população de pacientes sintomáticos portadores de ICFSP;
- 2 – o número de indivíduos do estudo foi pequeno, calculado a partir de dados experimentais. Esse estudo não tem a intenção de preconizar o uso de estatinas para o tratamento da DD, mas teve como objetivo demonstrar seus potenciais benefícios relacionados à diastólica na ausência de DAC ou HVE;
- 3 - o diagnóstico e a classificação da DD foi realizada exclusivamente através da ecoDopplercardiografia, cujas acurácia e reprodutibilidade ainda são motivo de discussão;
- 4 – a presença da obesidade foi marcante, mas como o peso manteve-se estável ao longo do estudo, provavelmente não tenha influenciado nos resultados.

5.7- Implicações clínicas

A fisiopatologia da ICFSP ainda é motivo de controvérsia, existindo a possibilidade de serem múltiplas alterações distintas que resultariam em um mesmo quadro clínico (Nishimura, 2007; Maurer et al, 2007). Recentemente têm sido questionados vários dos seus aspectos diagnósticos, desde que não têm sido encontradas evidências de DD em todos os portadores de ICFSP

(Persson et al, 2007). Isso muito se atribui à escassez de dados na literatura de medidas hemodinâmicas diretas de função diastólica nesses pacientes, capazes de fornecer curvas pressão-volume que seriam úteis para definir questões fisiopatológicas importantes. Conseqüentemente, o diagnóstico da ICFSP tem sido revisitado e alternativas têm sido propostas para situações onde há ausência de parâmetros ecoDopplercardiográficos compatíveis com DD (Paulus et al, 2007). Entretanto, considerando que a ICFSP está se mostrando a forma mais comum de ICC e que quanto mais grave o grau de DD, pior o prognóstico relacionado (Persson et al, 2007), urge a necessidade de determinação diagnóstica para que se avance na terapêutica, e no que tange esse último, os resultados do presente estudo sugerem que a utilização de estatinas quando associada ao adequado controle da PA pode estar indicada nas fases iniciais da DD secundária a sobrecarga de pressão. Certamente estudos com um maior número de indivíduos se fazem necessários.

6- CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos concluímos que:

- A administração de sinvastatina na dose de 80mg/dia por um período de 6 meses em hipertensos em uso de medicação anti-hipertensiva foi associado uma maior taxa de reversão dos parâmetros ecoDopplercardiográficos de disfunção diastólica quando comparado com placebo.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AESCHBACHER BC, HUTTER D, FUHRER J, WEIDMANN P, DELACRETAZ E, ALLEMANN Y. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. *Am J Hypertension* 2001;14:106-13.

ANGEJA BG, GROSSMAN W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 2003;107:659-63.

ARQUES S, ROUX E, LUCCIONI R. Current clinical applications of spectral tissue Doppler echocardiographic (E/E' ratio) as a noninvasive surrogate for left ventricular diastolic pressures in the diagnosis of heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Cardiovascular Ultrasound* 2007;5:16.

BADANO LP, ALBANESE MC, BIAGGIO PD, ROZBOWSKY P, MIANI D, FRESCO C, et al. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:253-61.

CHINNAIYAN KM, ALEXANDER D, MADDENS M, MCCULLOUGH PA. Curriculum in cardiology: integrated diagnosis and management of diastolic heart failure. *Am Heart J* 2007;153:189-200.

DAVIDSON MH, ROBINSON JG. Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1753-62.

DE LEMOS JA, BLAZING MA, WIVIOTT SD, LEWIS EF, FOX KAA, WHITE HD, et al, for the A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.

EUROPEAN STUDY GROUP ON DIASTOLIC HEART FAILURE. How to diagnose diastolic heart failure. *European Heart Journal* 1998;19:990-1003.

FISCHER M, BAESSLER A, HENSE HW, HENGSTENBERG C, MUSCHOLL M, HOLMER S, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community – results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *European Heart Journal* 2003;24:320-8.

FROHLICH ED, APSTEIN C, CHOBANIAN AV, DEVEREUX RB, DUSTAN HP, DZAU V, et al. The heart in hypertension. N Engl J Med 1992;327:998-1008.

FUKUTA H, SANE DC, BRUCKS S, LITTLE WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure - a preliminary report. Circulation 2005;112:357-63.

GAASCH WH, LITTLE WC. Assessment of ventricular diastolic function and recognition of diastolic heart failure. Circulation 2007;116:591-3.

GALDERISI M, CASO P, SEVERINO S, PETROCELLI A, DE SIMONE L, IZZO A, et al. Myocardial diastolic impairment caused by left ventricular hypertrophy involves basal septum more than other walls: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. J Hypertens 1999;17:685-93.

GALDERISI M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. Cardiovascular Ultrasound 2005;3:9. doi: 10.1186/1476-7120-3-9. <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/3/1/9>.

GILMAN G, NELSON TA, HANSEN WH, KHANDHERIA BK, OMMEN SR. Diastolic function: a sonographer's approach to the essential echocardiographic measurements of left ventricular diastolic function. J Am Soc Echocardiogr 2007;20:199-209.

GÖTTE MJ, GERMANS T, RÜSSEL IK, ZWANENBURG JJ, MARCUS JT, VAN ROSSUM AC, et al. Myocardial strain and torsion quantified by cardiovascular magnetic resonance tissue tagging: studies in normal and impaired left ventricular function. J Am Coll Cardiol 2006;48(10):2002-11.

GRANDI AM, IMPERIALE D, SANTILLO R, BARLOCCO E, BERTOLINI A, GUASTI L, et al. Aldosterone antagonist improves diastolic function in essential hypertension. Hypertension 2002;40:647-52.

HAENDELER J, HOFFMANN J, ZEIHNER AM, DIMMELER S. Antioxidant effects of statins and activation of thioredoxin in endothelial cells - a novel vasculoprotective function of statins. Circulation 2004;110:856-61.

HERNANDEZ-PERERA O, PERZ-SALA D, NAVARRO-ANTOLIN J et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-I and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. J Clin Invest 1998;101:2711-9.

III DIRETRIZES BRASILEIRAS SOBRE DISLIPIDEMIAS. Arq Bras Cardiol 2001;77(SIII);1-48.

INDOLFI C, DI LORENZO E, PERRINO C, STINGONE A, CURCIO A, TORELLA D, ET AL. Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor simvastatin prevents cardiac hypertrophy induced by pressure overload and inhibits p21 ras activation. Circulation 2002;106:2118-24.

IV DIRETRIZ PARA USO DA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL. Arq Bras Cardiol 2005;85(SII):7-13.

IV DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. Arq Bras Cardiol 2004;82(S4):1-14.

JOHN S, SCHLAICH M, LANGENFELD M, WEIHPRECHT H, SCHMITZ G, WEIDINGER G, et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients. Circulation 1998;98:211-6.

KANNEL WB. Influence of multiple risk factors on the hazard of hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1990;16(Suppl 5);S53-S57.

KAPUKU GK, SETO S, MORI H, MORI M, UTSUNOMIA T, SUZUKI S, et al. Impaired left ventricular filling in borderline hypertensive patients without cardiac structural changes. Am Heart J 1993;125;1710-6.

KASNER M, WESTERMANN D, STEENDIJK P, GAUB R, WILKENSHOFF U, WEITMANN K, 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. Circulation 2007; 116:637-647.

KHOURI SJ, MALY GT, SUH DD, WALSH TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. J Am Soc Echocardiogr 2004;17:290-7.

KOSTIS JB, DAVIS BR, CUTLER J, GRIMM RH, BERGE KG, COHEN JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1997;278:212-6.

KOSTIS JB. From hypertension to heart failure: update on the management of systolic and diastolic dysfunction. Am J Hypertens 2003;16:18S-22S.

KUREISHI Y, LUO Z, SHIOJIMA I, BIALIK A, FULTON D, LEFER DJ, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. Nat Med 2000;6:1004-10.

KUROEDOV A, COSENTINO F, LUSCHER TF. Pharmacological mechanisms of a clinically favorable properties of a selective beta 1-adrenoceptor antagonist nebivolol. Cardiovasc Drug Rev 2004;22:155-68.

LANDMESSER U, ENGBERDING N, BAHLMANN FH, SCHAEFER A, WIENCKE A, HEINEKE A et al. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. Circulation 2004;110:1933-9.

LANG RM, BIERIG M, DEVEREUX RB, FLACHSKAMPF FA, FOSTER E, PELLIKA PA, 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 2005;18:1440-63.

LAUFS U, LIAO JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. J Biol Chem 1998;273:24266-71.

LEVY D, LARSAON MG, VASAN RS, KANNEL WB, HO KKL. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA 1996;275(20):1557-62.

LIAO JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. Am J Cardiol 2005;96(Suppl):24F-33F.

LUBIEN E, DEMARIA A, KRISHNASWAMY P, CLOPTON P, KOON J, KAZANEGRA R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. Circulation 2002;105(5):595-601.

MANDINOV L, EBERLI FR, SEILER C, HESS OM. Diastolic heart failure. Cardiovasc Res 2000;45:813-25.

MARCOVITZ PA. Exercise echocardiography – stress testing in the initial diagnosis of coronary artery disease and in patients with prior revascularization or myocardial infarction. In The practice of clinical echocardiography, Otto CM ed W.B. Saunders Company, Pennsylvania 2nd ed, 2002;275-300.

MATTER CM, MANDINOV L, KAUFMANN PA, VASSALLI G, JIANG Z, HESS OM. Effect of NO donors on LV diastolic function in patients with severe pressure-overload hypertrophy. Circulation 1999;99:2396-401.

MAURER MS, BURKHOF D, FRIED LP, GOTTDIENER J, KING DL, KITZMAN DW. Ventricular structure and function in hypertensive participants with heart failure and a normal ejection fraction – the cardiovascular health study. J Am Coll Cardiol 2007;49:972-81.

NADRUZ JR W, LAGOSTA VJ, MORENO JR. H, COELHO OR, FRANCHINI KG. Simvastatin prevents load-induced protein tyrosine nitration in overloaded hearts. Hypertension 2004;43:1-7.

NAKASHIMA Y, NII T, IKEDA M, ARAKAWA K. Role of left ventricular regional nonuniformity in hypertensive diastolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 1993;22: 790-5.

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* 1997;30:8-18.

NISHIMURA RA. Understanding "diastolic heart failure" – the tip of the iceberg. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(6):695-7.

OKURA H, ASAWA K, KUBO T, TAGUCHI H, TODA I, YOSHIYAMA M, et al. Impact of statin therapy on systemic inflammation, left ventricular systolic and diastolic function and prognosis in low risk ischemic heart disease patients without history of congestive heart failure. *Intern Med* 2007;46(17):1337-43.

PAULUS WJ, BRONZWAER GF. Nitric oxide's role in the heart: control of beating or breathing? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H8-H13.

PAULUS WJ, TSCHÖPE C, SANDERSON JE, RUSCONI C, FLACHSKAMPF FA, RADEMAKERS FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur H J*. April 11, 2007. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm037. Available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/full/ehm037v1>.

PAULUS WJ. The role of nitric oxide in the heart failure. *Heart Failure Reviews* 2001;6:105-18.

PERSOON H, LONN E, EDNER M, BARUCH L, LANG CC, MORTON JJ, et al, for the investigators of the CHARM Echocardiographic Study – CHARMES. Diastolic dysfunction in heart with preserved systolic function: need for objective evidence. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(6):687-94.

PHILBIN EF, ROCCO TA JR, LINDENMUTH NW, ULRICH K, JENKINS PL. Systolic vs diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzymes inhibitors. *Am J Med* 2000;109:605-13.

QUIÑONES MA, OTTO CM, STODDARD M, WAGGONER A, ZOGHBI WA. 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 2002;15:167-84.

RASIÉ S, KULENOVIÉ I, ZULIÉ I, HUSKIÉ J, AVDAGIÉ N, BABIÉ N, et al. Nitric oxide – a potencial modulator of left ventricular diastolic function in hemodialysis patients treated with erythropoietin. Méd Arch 2004;58(2):109-12.

RUETTEN H, DIMMELER S, GEHRING D, IHLING C, ZEHER AM. Concentric left ventricular remodeling in endothelial nitric oxide synthase knockout mice by chronic pressure overload. Cardiovasc Res 2005;66(3):444-53.

SANTOS JLF. Estudo do comportamento sistólico e diastólico do miocárdio ventricular esquerdo em adultos obesos hipertensos ou não, com ou sem hipertrofia ventricular, através do Doppler tecidual. [Tese-Mestrado]. Campinas(SP): Universidade Estadual de Campinas, 2006.

SCHILLER NB, SHAH PK, CRAWFORD M, DE MARIA A, DEVEREUX R, FEIGENBAUM H. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 1989;2:358-67.

SILVA CES, MONACO CG, FERREIRA LDCF, GIL MA, PEIXOTO LB, ORTIZ J. Doppler tecidual, tissue tracking, strain rate e strain. Para que serve isso tudo? Rev Bras Ecocardiogr 2002;4:17-27

TAKEMOTO M, NODE K, NAKAGAMI H, et al. Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. J Clin Invest 2001;108:1429-37.

TROCHU JN, MITAL S, ZHANG XP, XU X, OCHOA M, LIAO JK. Preservation of NO production by statins in the treatment of heart failure. Cardiovascular Research 2003;60:250-8.

VASAN RS, LARSON MG, BENJAMIN EJ, EVANS JC, REISS CK, LEVY D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.

WASSMANN S, LAUFS U, BÄUMER AT, MÜLLER K, AHLBORY K, LINZ W, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001;37(6):1450-7.

WATERS DD. Safety of high-dose atorvastatin therapy. *Am J Cardiol* 2005;96(suppl):69F-75F.

WHITE WB, SCHULMAN P, DEY HM, KATZ AM. Effects of age and 24-hour ambulatory blood pressure on rapid left ventricular filling. *Am J Cardiol* 1989;63:1343-7.

YAMAGUCHI H, YOSHIDA J, YAMAMOTO K, SAKATA Y, MANO T, AKEHI N, et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:55-60.

YU CM, FUNG CW, CHAN G, LAI KWH, WANG Q, LAU CP. Plasma nitric oxide level in heart failure secondary to left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol* 2001;88:867-70.

YUSUF S, SLEIGHT P, POGUE J, BOSCH J, DAVIES R, DAGENAIS G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.

YUSUF S, PFEFFER MA, SWEDBERG K, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.

ZILE MR, BRUTSAERT DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I. Diagnosis, prognosis and measurements of diastolic dysfunction. *Circulation* 2002;105:1387-93.

ZILE MR. Treating heart failure with statins – what chance for pleiotropic benefits. *Circulation* 2005;112:300-3.

