

Associação entre escore de cálcio coronariano e strain longitudinal global do ventrículo esquerdo e parâmetros diastólicos no estudo ELSA-Brasil

Dissertação de mestrado

Priscila Haas

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Programa de pós Graduação em Ciências da Saúde:

Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

Associação entre escore de cálcio coronariano e strain longitudinal global do ventrículo esquerdo e parâmetros diastólicos no estudo ELSA-Brasil

Autora: Priscila Haas

Orientador: Murilo Foppa

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

Porto Alegre
2021

CIP - Catalogação na Publicação

Haas, Priscila

Associação entre escore de cálcio coronariano e strain longitudinal global do ventrículo esquerdo e parâmetros diastólicos no estudo ELSA-Brasil / Priscila Haas. -- 2021.

72 f.

Orientador: Murilo Foppa.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do

Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de

Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. calcificação arterial coronariana. 2. strain longitudinal global do ventrículo esquerdo. 3. função diastólica. 4. ecocardiografia. I. Foppa, Murilo, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Agradeço muito ao meu orientador Murilo Foppa que disponibilizou seu tempo e tudo me ensinou sobre como conduzir o trabalho ao longo desse período. Agradeço por estar acessível e por sua orientação e paciência, que me auxiliaram a aperfeiçoar o trabalho cada vez mais. Agradeço pela grande contribuição para meu crescimento acadêmico.

Agradeço aos meus pais, Neusa e Paulo, e irmãos, Bárbara e Günther, que sempre incentivaram a minha dedicação aos estudos, me auxiliando com todo suporte necessário, torcida e amor.

Agradeço ao meu amado marido, que tanto admiro por sua excelência com trabalho acadêmico e com pesquisas, por ser quem me incentivou a crescer nesse caminho também. Por ser meu conselheiro e por dividir minhas angústias e alegrias na construção deste trabalho.

Agradeço ao meu filho Gustavo que está sendo esperado com muito amor durante esse período e foi um grande incentivo para alcançar essa conquista.

Agradeço a minha amiga Luciane por seu auxílio com sua amizade e contribuição com o meu trabalho.

Agradeço a toda equipe e professores do PPG da cardiologia da UFRGS pela oportunidade de realizar essa caminhada em um local de excelência e por contribuíram também com essa conquista.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1 Aterosclerose como promotora de alterações funcionais cardíacas	14
2.1.1 Disfunção endotelial.....	14
2.1.2 Inflamação.....	15
2.1.3 Disfunção coronariana microvascular.....	16
2.2 Escore de Cálcio Coronariano.....	17
2.3 <i>Strain</i> longitudinal global do ventrículo esquerdo	19
2.4 Relação E/e' mitral.....	23
2.5 Associações entre escore de cálcio coronariano, <i>Strain</i> longitudinal global, doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca.....	24
2.5.1 Escore de cálcio coronariano e insuficiência cardíaca.....	25
2.5.2 <i>Strain</i> longitudinal global e DAC obstrutiva.....	26
2.5.3 Função diastólica e doença arterial coronariana	26
3. JUSTIFICATIVA	27
4. HIPÓTESES E OBJETIVOS.....	29
5. REFERÊNCIAS.....	30
6. ARTIGO.....	39
7. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
8. ASPECTOS ÉTICOS E REGULATÓRIOS.....	68

9. APÊNDICE A	69
10. APÊNDICE B	71

LISTA DE ABREVIATURAS

AE – Átrio Esquerdo

CAC- Escore de cálcio arterial coronariano

DAC- Doença Arterial Coronariana

DCM - Disfunção coronariana microvascular

DD - Disfunção Diastólica

DLP- Dislipidemia

DM – Diabetes Mellitus

ECG - Eletrocardiograma

FE – Fração de Ejeção

GLS – *Strain* Longitudinal Global

HR- *Hazard Ratio*

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL- *High density lipoprotein*

IAM – Infarto agudo do miocárdio

IC – Insuficiência Cardíaca

IC 95% OU []- Intervalo de confiança de 95%

ICFEP- Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

ICFER – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

IMC – Índice de Massa Corporal

LDL- *Low density lipoprotein*

MFR- *Myocardial flow reserve*

NO – Óxido nítrico

OR- *Odds ratio*

SM- Síndrome metabólica

VE – Ventrículo Esquero

RESUMO

A quantificação da calcificação arterial coronariana (CAC) permite detectar a doença arterial coronariana em estágios subclínicos e tem se mostrado um importante preditor de eventos clínicos. As placas ateroscleróticas não obstrutivas podem não causar isquemia, mas podem afetar a homeostase da microcirculação coronariana com efeitos neuro-humorais e vasoativos, levando à modificação de parâmetros funcionais do ventrículo esquerdo. Neste estudo, avaliamos na coorte do ELSA-Brasil a associação entre aterosclerose subclínica (CAC > 0) e parâmetros funcionais do ventrículo esquerdo, medidos através de alteração do *strain* longitudinal global como marcador de disfunção sistólica subclínica e da relação E/e', e' septal e e' lateral, como marcadores de disfunção diastólica. Foi observada associação do CAC com parâmetros de função ventricular esquerda, entretanto, esta associação não persistiu aos ajustes para as covariáveis. Dessa forma, não pudemos demonstrar uma associação independente entre aterosclerose subclínica e parâmetros ecocardiográficos de função ventricular.

Palavras chaves: calcificação arterial coronariana, *strain* longitudinal global, ecocardiografia, disfunção diastólica, insuficiência cardíaca, doença da artéria coronariana

ABSTRACT

Coronary artery calcification (CAC) quantification allows the detection of coronary artery disease in subclinical stages and has been shown to be an important predictor of clinical events. Non-obstructive atherosclerotic plaques may not cause ischemia, but they have neurohumoral and vasoactive effects, which may ultimately affect left ventricular function parameters. In this study, we evaluated in the ELSA-Brasil cohort whether individuals with subclinical atherosclerosis (CAC > 0) would impact subclinical left ventricular function parameters as measured by global longitudinal strain (GLS), and the E/e' ratio, septal e' and lateral e' as markers of left ventricular diastolic dysfunction. We found an association of CAC with these left ventricular function parameters, however this association did not persist in adjusted models. Therefore, we could not demonstrate an independent association between subclinical atherosclerosis and echocardiographic parameters of ventricular function.

Key words: coronary artery calcification, global longitudinal strain, echocardiography, diastolic dysfunction, heart failure, coronary artery disease

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares tem um grande impacto na mortalidade no mundo, atingindo 32% do total das mortes no ano de 2017 (1). Esses achados se refletem no Brasil, onde a prevalência da doença arterial coronariana (DAC) na população acima dos 40 anos foi estimada em 5-8% (2,3). A doença arterial coronariana e a insuficiência cardíaca (IC) são as manifestações clínicas cardiológicas mais prevalentes, frequentemente coexistem e compartilham muitos fatores de risco (4,5).

A DAC, além de muito prevalente, tem um longo período de instalação. A aterosclerose subclínica começa a se desenvolver cedo na vida dos indivíduos (6–8). Durante esse período, as placas ateroscleróticas podem não causar isquemia, mas já causam alterações funcionais no tônus vascular, relacionado a liberação de mediadores vasoativos, disfunção endotelial por estresse oxidativo e alteração do metabolismo do óxido nítrico (9–11).

Alguns estudos, como o MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), auxiliaram a solidificar o fato de que a aterosclerose subclínica é preditora de cardiopatia, representando a evolução de fatores de risco cardiovascular para desfechos duros, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte relacionada à DAC (12).

Muitos novos marcadores de risco têm sido propostos para melhorar a detecção da doença cardiovascular em estágios pré-clínicos e predizer eventos clínicos cardiovasculares (13), entre eles temos o escore de cálcio coronariano, avaliação da presença de placas carotídeas, espessura da camada médio-intimal carotídea, índice tornozelo-braquial, proteína C reativa e velocidade de onda de pulso aórtico (14).

A insuficiência cardíaca (IC) é também uma manifestação clínica prevalente de doença cardiovascular, também apresenta um longo período de instalação e é muitas vezes causada por doença arterial coronariana (15).

A IC se apresenta por mecanismos relacionados à disfunção sistólica e diastólica. A ecocardiografia é a modalidade de exame não-invasivo mais utilizada para avaliação da função cardíaca. A disfunção sistólica é usualmente medida através da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo e é utilizada para classificação dos fenótipos de IC, entretanto não é capaz de detectar alterações mais sutis encontradas em estágios iniciais da disfunção cardíaca (16).

O strain longitudinal global (*global longitudinal strain*, GLS, da sigla em inglês) do ventrículo esquerdo, consegue identificar alterações precoces da função ventricular, antes de iniciarem sintomas clínicos de IC ou de haver redução da fração de ejeção (17).

Da mesma forma, a ecodopplercardiografia nos possibilita avaliar parâmetros de função diastólica do VE. A relação E/e' mitral estima as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo (VE), sendo um marcador de disfunção diastólica em diferentes contextos clínicos (18) e a velocidade diastólica inicial do anel mitral ao Doppler tecidual (onda e') reflete com moderada precisão o relaxamento do ventrículo esquerdo (19).

Considerando o longo curso subclínico de DAC e IC, consideramos a possibilidade de que as alterações vasculares causadas pela aterosclerose estejam associadas à forma subclínica de disfunção ventricular, antes do desenvolvimento de placas coronarianas obstrutivas. Assim sendo, resolvemos investigar se a manifestação subclínica da aterosclerose avaliada por CAC está associada a presença de alterações subclínicas da função cardíaca sistólica avaliada pelo GLS e diastólica, pelo E/e' e e' septal e lateral. (Figura 1)

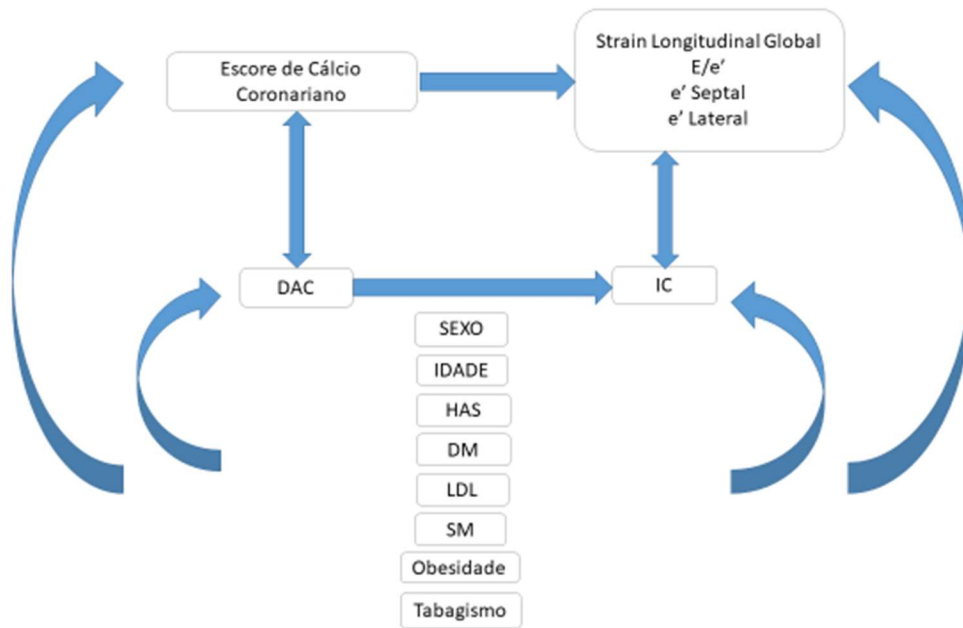


Figura 1: QUADRO TEÓRICO: HAS, DM, obesidade, LDL, SM, sexo masculino e idade avançada são fatores de risco para DAC e também para IC. Dessa forma, são associados com aumento do CAC e com alteração do GLS e parâmetros diastólicos. A DAC é uma das principais causas de IC. O CAC, como um marcador precoce de aterosclerose, pode estar relacionado à disfunção subclínica do VE, avaliada por piora dos parâmetros GLS, E/e', e' septal e e' lateral. Essa associação poderia ocorrer devido a alterações iniciais da aterosclerose, representadas por disfunção endotelial coronariana com alterações vasomotoras da microcirculação e aumento de citocinas inflamatórias.

REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aterosclerose como promotor de alterações funcionais cardíacas

A aterosclerose é uma doença crônica das paredes arteriais, responsável atualmente pela maioria das mortes de origem cardiovascular (20). Diversos mecanismos vêm sendo implicados no desenvolvimento da aterosclerose, sendo que alguns deles, como os citados abaixo, estão potencialmente implicados tanto a DAC como IC.

2.1.1 Disfunção endotelial

A disfunção endotelial vem sendo considerada um importante fator contribuinte para a fisiopatogenia da aterosclerose. O endotélio produz óxido nítrico (NO) em condições basais e em resposta a certos estímulos, sendo fundamental para a homeostase vascular (21–23). O NO age nas plaquetas, inibindo a sua agregação e a sua adesão (24); nos leucócitos, diminuindo a sua adesão (25); e nas células musculares lisas, causando vasodilatação. Além disso, a exposição crônica ao fluxo sanguíneo laminar aumenta a capacidade de produção de NO (20,25).

A disfunção endotelial está intimamente relacionada a diversos fatores de risco cardiovascular, como dislipidemia (DLP), diabetes *mellitus* (DM), idade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), síndrome metabólica (SM) e tabagismo. Um dos mecanismos conhecidos responsável pela disfunção endotelial é a redução da produção de NO pela óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS), atribuído às espécies reativas de oxigênio, atividade esta modulada pelos fatores de risco citados (9,28–34).

Portanto, a disfunção endotelial manifesta-se através da alteração do metabolismo do NO e da desregulação do balanço homeostase-trombose, precedendo as lesões clinicamente significativas da aterosclerose.

2.1.2 Inflamação

A aterosclerose pode ser considerada um processo inflamatório crônico. Aterosclerose já pode estar presente na infância e na adolescência. Lesões dessas fases iniciais, como as estrias gordurosas, são predominantemente inflamatórias, compostas por monócitos, macrófagos, células espumosas e linfócitos. O processo inflamatório e as lesões iniciais podem progredir para lesões intermediárias, com aumento do depósito extracelular de lipídios, espessamento da íntima e um pequeno grau de calcificação. Por fim, o processo pode culminar com lesões avançadas, com formação das placas de ateroma, representadas por uma capa fibrosa repleta de lipídios oxidados, cristais de colesterol, debris celulares, células inflamatórias e graus variados de calcificação (8,35).

Algumas teorias de mecanismos que desencadeiam esse processo inflamatório, associado a alguns fatores de risco para aterosclerose, têm sido propostas, entre elas:

- Fluxo sanguíneo turbulento: o fluxo sanguíneo laminar leva à produção de óxido nítrico. Assim, quando o fluxo se torna turbulento ocorre queda de NO e, conseqüentemente, redução de suas propriedades anti-inflamatórias e inibidoras da expressão de moléculas de adesão do endotélio (VCAM-1) (36–38).
- Lipoproteínas oxidadas (LDL): induzem a expressão de moléculas de adesão no endotélio, além de liberar citocinas pró-inflamatórias (39–41).
- HAS: a angiotensina II, além de aumentar as espécies reativas de oxigênio, pode aumentar o número de citocinas inflamatórias (Interleucina 6 -IL6) (42,43).

- DM: a formação de produtos avançados da glicação pode, além de causar estresse oxidativo, liberar citocinas pró-inflamatórias (41,44).

- Obesidade: os ácidos graxos livres provenientes da gordura visceral podem estimular a produção de VLDL, com conseqüente redução de HDL, além de estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL6 (41,45).

A associação entre inflamação e aterosclerose torna-se mais evidente quando observamos que a elevação de marcadores inflamatórios em adultos jovens assintomáticos tem-se mostrado bom preditor de eventos cardiovasculares. A proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) parece ser um marcador útil para diagnóstico e para prognóstico do processo inflamatório relacionado à aterosclerose (41,46,47).

2.13 Disfunção coronariana microvascular

Disfunção coronariana microvascular (DCM) se refere a uma série de alterações da estrutura e da função da microcirculação coronariana. A disfunção vasomotora coronariana, associada à disfunção endotelial, vem sendo estudada como um marcador precoce de aterosclerose (48).

A disfunção coronariana microvascular pode ser associada a diferentes mecanismos, classificados da seguinte forma: fatores de risco cardiovascular (HAS, DM, tabagismo, DLP); cardiomiopatias (primárias ou secundárias); DAC; ou, ainda iatrogênica (49).

Em um estudo com hipertensos, no qual foram excluídos os pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) ou com DAC obstrutiva, a disfunção microvascular coronariana, avaliada através da reserva de fluxo coronariano (MFR, myocardial flow reserve, em inglês) e a disfunção sistólica subclínica, avaliada pelo GLS (global longitudinal strain, em inglês), tiveram associação com IC. Em pacientes com remodelamento ventricular, a redução do MFR e do GLS estiveram associadas com aumento do risco de internações por IC (HR 3.93

[1.14–13.56], $P = 0.030$). Esse achado corrobora a associação entre alterações da microcirculação coronariana com alterações estruturais e funcionais do miocárdio (50). A DCM também parece ser um marcador precoce de aterosclerose relacionada a fatores de risco como obesidade e DM (51,52).

2.2 Escore de Cálcio Coronariano

A tomografia computadorizada coronariana com escore de cálcio é um marcador de carga aterosclerótica e preditor independente de risco cardiovascular, sendo recomendado pelas diretrizes das Sociedades Americanas e Europeias de Cardiologia para avaliação da aterosclerose subclínica em algumas situações específicas.

As calcificações coronárias são avaliadas através de tomografia computadorizada multidetectores sem contraste, utilizando parâmetros padronizados de aquisição. As imagens são adquiridas sincronizadas com eletrocardiograma, no plano axial, em cortes de 2,5 a 3mm de espessura abrangendo toda a área cardíaca. A dose de radiação utilizada geralmente é abaixo de 1,5mSv (53). A calcificação é medida de forma padronizada como uma imagem hiperatenuante, com mais de 130 Unidades Hounsfield (UH) em ≥ 3 pixels adjacentes, o que corresponde a 1mm². A forma mais utilizada para quantificação das calcificações é a sua determinação em unidades Agatston (chamado de CAC no decorrer da dissertação), o qual é calculado através da soma de todas as áreas com calcificação, ponderadas pela sua densidade (1 para 130 a 199UH, 2 para 200 a 299UH, 3 para 300 a 399UH e 4 para $> 400UH$) (54).

Conforme o estudo MESA, o escore de cálcio coronariano parece ser o melhor preditor isolado de doença arterial coronariana, tendo a mais forte associação com doença coronariana (HR 2,6 [1,94-3,50]) quando comparado aos outros indicadores de doença cardiovascular subclínica avaliados pelo estudo, adicionando valor prognóstico ao escore de Framingham (13).

Em outra análise do MESA, observou-se relação direta do grau de calcificação mensurado pelo CAC e a extensão das estenoses coronarianas, avaliada pelo cateterismo cardíaco, em indivíduos que tiveram indicação clínica de realizá-lo. A mediana de tempo entre o escore coronariano de cálcio basal e cateterismo foi de 18 meses. Evidenciou-se que em pacientes com estenose na artéria descendente anterior, o escore de massa de cálcio coronariano, uma forma menos frequente de quantificação, foi $105,1 \pm 167,4$ mg (n = 83), $157,2 \pm 216,6$ mg (n = 20) e $302,2 \pm 329,8$ mg (n = 71) na presença de estenoses de 0–49%, 50–74% e $\geq 75\%$, respectivamente ($p < 0,001$). O mesmo achado foi demonstrado nas demais coronárias (61).

Os principais determinantes do CAC são idade, sexo masculino, raça branca, HAS, DM, IMC e história familiar da IAM, sendo o escore de cálcio coronariano rotineiramente ajustado para idade, sexo e raça (55). Esses fatores determinam o aparecimento de calcificação nas coronárias e muitos deles também sua progressão (56,57). Outra análise publicada do MESA corroborou esses dados: os participantes que não apresentassem fatores de risco (DM, tabagismo, DLP ou HAS) e ainda fossem mulheres e jovens foram os que mais mantiveram o CAC = 0 e baixo risco de eventos cardiovasculares durante o seguimento de aproximadamente 9,6 anos. Os pacientes sem fatores de risco para DAC tiveram um HR de 0,69 [0,54-0,90] em relação aos com mais de três fatores de risco para DAC (58).

O escore de cálcio coronariano também parece acrescentar informações prognósticas independentes ao escore de Framingham, podendo reclassificar os pacientes assintomáticos de risco intermediário em baixo ou alto risco (13,59). Conforme uma metanálise de 2004, indivíduos com presença de calcificação coronariana com baixa carga aterosclerótica, definida como um CAC entre 1 a 100, apresentam um risco duas vezes maior de DAC obstrutiva, enquanto aqueles com alta carga aterosclerótica, com CAC > 400, apresentam um risco 4 a 10 vezes maior de DAC obstrutiva (60).

Avaliando mais de 25.000 indivíduos que realizaram CAC no contexto de prevenção primária, Budoff et al. demonstraram que a sobrevida variou conforme os valores do escore de cálcio coronariano. Os pacientes divididos entre os escores de 1-10, 11-100, 101-399, 400-699, 700-1000 e > 1000 tiveram um risco relativo maior de morte de todas as causas de 2,5, 6,7, 12,8, 23,1, 36,4 e 52,5 respectivamente, em relação aos pacientes com CAC igual a 0. Também se observou que mesmo com correção dos fatores de risco cardíacos, incluindo: idade, gênero, etnia, HAS, SM, DLP, tabagismo, história familiar precoce de DAC, houve uma sobrevida progressivamente maior conforme menor o CAC (62).

Conforme demonstrado no seguimento de dez anos do MESA, a taxa de eventos relacionados à doença aterosclerótica cardiovascular (incluindo acidente vascular cerebral) em indivíduos com CAC = 0 foi de 1,3-5,6%, enquanto nos casos de CAC > 300 a taxa de eventos foi de 13,1-25,6%. A cada aumento de duas vezes o valor do CAC houve um incremento de 14% do risco de eventos. Essas associações foram consistentes entre todas as raças ou etnias. Também se observou que os indivíduos com CAC > 100 apresentaram pelo menos 7,5 % de risco de desfechos clínicos cardiovasculares em 10 anos, independente de outros fatores demográficos, como idade e sexo, o que poderia tornar esses indivíduos elegíveis para intervenções preventivas como as estatinas de acordo com as diretrizes atuais (63).

2.3 *Strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo (GLS)

A presença de disfunção ventricular esquerda sistólica e diastólica são fatores determinantes para o diagnóstico de insuficiência cardíaca (16). A fração de ejeção (FE), usada para avaliação da função sistólica, é usualmente avaliada através da diferença entre estimativas dos volumes diastólico e sistólico (64).

A FE não consegue identificar fases mais iniciais da disfunção cardíaca, casos esses que já podem ser identificados com o emprego da avaliação do *strain* miocárdico. *Strain* e *strain rate* (SR) são índices de deformação miocárdica regional e global. O *strain* representa a diferença de comprimento entre o alongamento e o encurtamento dos segmentos miocárdicos durante a sístole e a diástole, expresso em porcentagem. O *strain rate* representa a velocidade na qual a deformação acontece. Por convenção, adotou-se valores negativos do *strain* para representar o encurtamento e valores positivos para o alongamento (65).

O *strain* e SR podem ser aferidos através do rastreamento do movimento da granulação da imagem na ecocardiografia bidimensional (speckle tracking echocardiography-STE) que, com o auxílio de um software, analisa e rastreia seus deslocamentos de quadro a quadro (66,67), Isto permite identificação precoce de alterações sistólicas do VE de forma mais sensível do que a fração de ejeção e com menor influência do operador. Esse método se mostrou superior à análise do strain pelo Doppler tecidual por não sofrer dependência do ângulo de incidência, ter alta reprodutibilidade (variabilidade intraobservador e interobservador foram considerados baixos: 3,6% para 5,3% e 7% para 11,8%, respectivamente)(Perk 2007) e ter boa correlação com a sonomicrometria (considerado padrão-ouro)(68).

Em um objeto tridimensional (3D), como o ventrículo esquerdo, o strain natural ocorre em 3 planos: longitudinal, circunferencial e radial e o strain angular ou shear strain (deformação no plano perpendicular a dois planos paralelos) em também 3 planos: circunferencial-radial, radial-longitudinal e circunferencial-longitudinal (69).

A avaliação isolada do *strain* global longitudinal pode ser útil quando o objetivo é detectar fases iniciais de patologias do cardíacas. De uma forma geral a mecânica longitudinal do VE é mais vulnerável à injúria e predominantemente determinada pela região subendocárdica sendo, portanto, mais precoce e sensível para a detecção de disfunção em relação às medidas derivadas do mesocárdio e do epicárdio (69). Entretanto, a maior

confiabilidade do *strain* longitudinal provavelmente se deve a motivos técnicos, já que é o parâmetro mais simples, mais estudado e mais próximo da prática clínica (70,71).

O sexo e a idade, assim como no CAC, têm demonstrado serem preditores dos valores do *strain* longitudinal global do VE. As mulheres apresentam valores absolutos maiores comparadas aos homens ($-23 \pm 2,7\%$ vs. $-21,7 \pm 2,5\%$, $p < 0,001$) e o GLS parece reduzir com a idade.(72,73) Em um estudo com população derivada do estudo SCADGP (*Subclinical Cardiac Dysfunction in General Population*) mostrou que idade foi um preditor independente para diminuição do GLS ($b = 0,21$; $p < 0,001$), evidente a partir da 7ª década de vida.(74)

Disfunção subclínica, observada através da deformação longitudinal, é observada em muitas condições que predisõem à DAC e IC, como idade avançada, HAS, DM, obesidade e DLP.

Kouzu et al. demonstraram em um estudo comparativo entre indivíduos normotensos e hipertensos assintomáticos uma piora do GLS nos indivíduos hipertensos com hipertrofia ventricular. No grupo com hipertrofia concêntrica o GLS foi $-15,0 \pm 4,0\%$ e no grupo com hipertrofia excêntrica foi de $-15,9 \pm 4,4\%$ comparados com GLS de $-18,9 \pm 3,3\%$ no grupo de normotensos ($p < 0,05$) (75). Outro estudo mostrou pior GLS hipertensos recém diagnosticados sem tratamento ($-17,5 \pm 2,8\%$), do que em remadores ($-22,2 \pm 2,7\%$) e controles sedentários ($-21,1 \pm 2,0\%$; $p < 0,0001$). (76)

Um estudo derivado do ELSA-Brasil (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto), demonstrou pior GLS naqueles com SM ($-18,0\% \pm 2,5\%$ vs. $-19,0\% \pm 2,4\%$, $p < 0,0001$). Analisados os componentes da SM individualmente, apenas a medida da cintura teve associação com pior GLS (77). Esses dados foram ao encontro de dados publicados em um estudo com a população do MESA, que também demonstrou que a SM estava independentemente relacionada a pior GLS, mesmo após avaliação com possíveis confundidores, como massa do VE, creatinina, etnia e FE ($B = 1,3\%$; 95% CI: 0,3-2,2; $p < 0,01$) (78).

Blomstrand *et al.* compararam o GLS pacientes com e sem DM2 e observaram redução do GLS com o aumento da categoria de peso corporal (normal; sobrepeso; obesidade) entre todos os grupos com DM2 ($-18,6 \pm 2,3\%$; $17,5 \pm 2,3\%$; $16,2 \pm 3,0\%$), e entre eutróficos e os demais grupos naqueles sem DM2 ($-22,3 \pm 3,0\%$; $20,8 \pm 3,1\%$; $19,6 \pm 4,0\%$). (79)

Zhang *et al.* analisaram o GLS através do ecocardiograma tridimensional em crianças com fatores de risco cardiovascular. Naquelas que apresentavam hipercolesterolemia isolada, o GLS foi menor em relação àquelas sem fatores de risco ($-15,3 \pm 1,74\%$ e $-19,5 \pm 2,15\%$, respectivamente; $p < 0,01$) (80). Embora alguns estudos sugiram essa associação do GLS com dislipidemia, outros, como o estudo de Cañon-Montañez *et al.* sobre síndrome metabólica, não encontraram essa associação direta (77).

Comparando o GLS entre grupos de indivíduos tabagistas e não tabagistas, ambos sem história de cardiopatia, observou-se que o GLS foi significativamente menor nos tabagistas ($-17,6\% \pm 3,01$ versus $-19,2\% \pm 2,5$; $P = 0,013$) (81).

Além da associação com fatores de risco cardiovascular, o GLS pode ser usado como marcador de doença subclínica e de progressão para insuficiência cardíaca. Uma coorte com 1296 indivíduos de uma população geral demonstrou que a diminuição de 1% no GLS aumentou quase 10% o risco de IC (HR=1,09 [1,02–1,17] e IAM HR=1,11 [1,01–1,22]) nas análises ajustadas para sexo, idade, HAS, DM, história de DAC prévia, pro-BNP, FE, E/e' mitral, massa e diâmetro do VE e diâmetro do átrio esquerdo (82). Há evidências também de ser um marcador de mortalidade em pacientes com IC aguda independente da fração de ejeção (83), mortalidade em pacientes sépticos (84,85) e mortalidade por todas as causas em estudos populacionais.(86). Uma aplicação clínica corrente é a detecção precoce de cardiotoxicidade dos quimioterápicos em pacientes oncológicos (87,88).

2.4 Relação E/e' mitral

Função diastólica integra a avaliação da função cardíaca e de uma forma simplificada é dependente do relaxamento e complacência ventriculares e das pressões de enchimento das câmaras esquerdas (89). A presença de disfunção diastólica se soma a outros achados, como sintomas de IC e outros testes diagnósticos como BNP ou pro-BNP, para diagnóstico de ICFEP (90).

A função diastólica é avaliada a partir de diversas medidas ecocardiográficas e entre elas se encontra a relação E/e' . A onda E é dependente da pré-carga e relaxamento ventricular e a onda e' , avaliada através do Doppler tecidual, é dependente do relaxamento ventricular, com menor influência da pré-carga. Dessa forma, calculando a relação de E por e' , conseguimos chegar à estimativa de pressões de enchimento das câmaras esquerdas (89).

Entre vários parâmetros diastólicos derivados do ecocardiograma, a relação E/e' demonstrou uma melhor correlação com a pressão diastólica do VE. Em um estudo em pacientes submetidos ao cateterismo cardíaco por dor torácica ou sintomas de IC, a área sob a curva ROC foi de 0,82 para relação E/e' septal e 0,75 para E/e' lateral. Relação $E/e' < 8$ apresentou correlação com pressões de enchimento normais e $E/e' > 15$ com elevação das pressões de enchimento (91). Entretanto, uma metanálise de 2016, demonstrou que a sensibilidade deste parâmetro é limitada em pacientes com FE preservada. As sensibilidades da relação E/e' septal, lateral e média foram de 24%, 30% e 37% e as especificidades foram de 98%, 92% e 91%, respectivamente (92). Outra metanálise de 2018, encontrou um coeficiente de correlação $r = 0,56$ para relação E/e' e pressões de enchimento medidas invasivamente em pacientes com síndrome clínica de ICFEP, com associação um pouco melhor quando considerados apenas pacientes com FE $> 50\%$ ($r = 0,62$) (19).

A idade é um importante determinante de parâmetros ecocardiográficos de disfunção diastólica, influenciando, por exemplo, alteração do relaxamento do VE, que pode ser demonstrado pela diminuição da velocidade de e' mitral. Dessa forma, vários estudos tem

sugerido a utilização de pontos de corte ajustados para idade nos parâmetros de definição de disfunção diastólica, otimizando o seu diagnóstico, predição de IC e valor prognóstico (93–95). Kuznetsova et al., demonstraram que a relação E/e' média é significativamente e independentemente aumentada com sexo feminino, idade, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica e índice de massa do VE (94).

Um recente registro multicêntrico australiano demonstrou a associação entre o estágio de disfunção diastólica e mortalidade cardíaca e geral, quanto utilizando os algoritmos de classificação sugeridos pelas diretrizes conjuntas da American Society of Echocardiography (ASE) e European Society of Cardiovascular Imaging (ESCVI). O mais interessante é que mesmo sem a utilização dos algoritmos de classificação, os parâmetros avaliados isoladamente de forma contínua mostraram associação com mortalidade, com pontos de inflexão próximo aos utilizados nas diretrizes, como a relação E/e' septal >9 e velocidade < 9 cm/s para e' septal (96).

2.5 Associações entre escore de cálcio coronariano, *Strain* longitudinal global, função diastólica doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca

Conforme observado até então, já se demonstrou que o CAC é um marcador de aterosclerose subclínica e o GLS e relação E/e' são marcadores de disfunção ventricular subclínica. Evidências mais recentes vêm sendo construídas tentando encontrar elos comuns entre elas, como associações entre CAC e IC, GLS e DAC e função diastólica e DAC.

2.5.1 Escore de cálcio coronariano e insuficiência cardíaca

Alguns estudos anteriores mostraram associação entre o escore de cálcio coronariano e a insuficiência cardíaca, como o estudo Heinz Nixdorf Recall, no qual os pesquisadores avaliaram a relação da aterosclerose subclínica, por meio do CAC, com a IC sintomática. Os 105 pacientes da coorte que tiveram um diagnóstico clínico de IC, apresentaram valores de CAC mais elevados do que o restante da coorte. A mediana de CAC foi, respectivamente, 64,7 (8,5–312,3) e 11,6 (0–109,8), $p = 0,01$. Porém, após o controle de fatores de risco para IC como hipertensão, houve perda de significância estatística (OR= 1,07 [0,998-1,144]), trazendo dúvidas quanto ao papel da aterosclerose subclínica como fator desencadeante de IC. A partir desses resultados, o autor conclui que CAC e IC estão associados principalmente devido aos fatores de risco que levam a ambas as patologias. Também é importante ressaltar que uma limitação do estudo foi a ausência de avaliação quantitativa da função ventricular para o diagnóstico de IC (103).

Um estudo com indivíduos da coorte MESA (sem diagnóstico de insuficiência cardíaca e doença coronariana), demonstrou que a progressão da calcificação coronariana estava associada ao desenvolvimento de IC. Os pacientes do estudo tiveram o CAC avaliado em 2 momentos (no início do estudo e após 2 a 5 anos depois) e foram acompanhados por mais 9,6 anos para avaliar a incidência de IC. A IC foi diagnosticada por meio de critérios clínicos mais um método de imagem (congestão na radiografia de tórax, VE dilatado ou com disfunção avaliados por ecocardiografia ou evidência de disfunção diastólica do VE). Um aumento de 10 unidades Agatston/ano se traduziu em um aumento de 2% no desenvolvimento de IC ($p = 0,012$). Esse achado se manteve mesmo quando os pacientes que desenvolveram DAC clínica foram excluídos(104).

2.5.2 *Strain* longitudinal global e DAC obstrutiva

Já há estudos que relacionam o *strain* com DAC obstrutiva e, inclusive, acrescentam valor prognóstico à investigação. Nucifora et al, através da comparação de parâmetros ecocardiográficos com a cinecoronariografia, identificaram que a disfunção diastólica e o *strain* longitudinal global pior que -17,4 % estavam associados a 83% de sensibilidade e a 77% de especificidade para predição de DAC obstrutiva (105). Uma coorte chinesa, acompanhamento de 209 pacientes com suspeita de DAC por uma média de 2 anos, demonstrou que o *strain* do miocárdio (longitudinal, circunferencial e radial) avaliado pelo ecocardiograma 4D acrescentou valor preditor de eventos cardíacos maiores em relação a avaliação isolada de grau de estenoses coronarianas através da angiotomografia coronariana (106).

Em um estudo que avaliou a relação do GLS com o CAC, realizado com 234 pacientes com DM e assintomáticos, foi encontrado que sexo masculino e CAC tiveram associação independente com GLS. Pacientes considerados com aterosclerose (CAC > 1) tiveram maior alteração do GLS em relação aos sem aterosclerose (CAC = 0) com média de SLG $16,3 \pm 3,0\%$ versus $18,0 \pm 2,8\%$; $p = 0,001$. Além disso, na análise multivariada, o SLG adicionou valor preditivo de aterosclerose quando associado a outros fatores preditores independentes de aterosclerose (sexo masculino, HAS, DLP) (107).

2.5.3 Função diastólica e doença arterial coronariana

Existem limitadas e contraditórias evidências sobre medidas de função diastólica ou relação E/e' e aterosclerose. Há evidências sugerindo que disfunção diastólica seria uma das primeiras manifestações da DAC em pacientes submetidos a avaliação de pressão capilar pulmonar e pressão diastólica do VE durante cateterismo cardíaco (97). Nessa mesma orientação há uma revisão mostrando importante associação entre DAC e DD (98). Ainda, Ma et al, observaram a relação E/e' como um possível preditor independente de DAC (OR= 1,350

[1,087–1,676]) (99). Foi também demonstrado que em pacientes maiores de 55 anos um OR =1,96[1,11–3,43] para a presença de DD naqueles com CAC>400 comparado ao CAC= 0–10, ajustado para HAS, DM, DLP, idade, sexo e tabagismo (100).

Por outro lado, Eleid et al não encontraram associação entre CAC e graus de disfunção diastólica em pacientes assintomáticos que não apresentavam DAC obstrutiva (101). Jamiel et al. encontraram associação entre grau de disfunção diastólica e CAC, os pacientes com CAC=0 tiveram maior prevalência de função diastólica normal (54,7% versus 76,7%, $P = 0,001$) e os pacientes com CAC >100 tiveram maior prevalência de disfunção diastólica (17% vs. 7%, $P = 0,001$). Porém, na análise multivariada se observou que a associação não era independente dos fatores de risco em comum (102).

3. JUSTIFICATIVA

Considerando a prevalência e mortalidade da doença cardiovascular no mundo, a busca para ampliar o conhecimento de mecanismos causais da insuficiência cardíaca e a identificação de indivíduos assintomáticos com maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares é fundamental para a implementação de medidas preventivas. A partir do que foi acima descrito, é possível que indivíduos com aterosclerose subclínica medida por escore de cálcio coronariano apresentem alterações subclínicas da função ventricular esquerda que podem ser avaliadas por strain longitudinal global do ventrículo esquerdo, relação E/e' mitral, e' septal e e' lateral. Esta associação poderia ser explicada por mecanismos que podem ter papel fundamental na fisiopatologia da IC, como disfunção microvascular coronariana, disfunção endotelial e inflamação.

4. HIPÓTESES E OBJETIVOS

Objetivo: *O objetivo principal do presente estudo é avaliar a associação entre CAC e alterações funcionais subclínicas do ventrículo esquerdo medidas por GLS e relação E/e', e' septal e e' lateral.*

Hipóteses:

h_{0a}: Não há associação entre a presença de calcificação coronariana (CAC>0) e valores de GLS ajustado para covariáveis em indivíduos sem doença cardiovascular clínica.

h_{0a}: Não há associação entre a presença de calcificação coronariana (CAC>0) e parâmetros ecocardiográficos para avaliação da função diastólica (relação E/e', e velocidade de e' septal e e' lateral) ajustado para covariáveis em indivíduos sem doença cardiovascular clínica.

Hipótese *h_A*: Indivíduos adultos com calcificação coronariana (CAC>0) sem doença cardiovascular clínica apresentam piores parâmetros de função ventricular esquerda determinados por GLS, relação E/e', e velocidade de e' septal e e' lateral.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA DISSERTAÇÃO

1. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. setembro de 2017;390(10100):1151–210.
2. Polanczyk CA, Ribeiro JP. Coronary artery disease in Brazil: contemporary management and future perspectives. *Heart*. 1º de junho de 2009;95(11):870–6.
3. Malta DC, Teixeira R, Oliveira GMM de, Ribeiro AL. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares Segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade e as Estimativas do Estudo Carga Global de Doenças no Brasil, 2000-2017. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(2):152-60
4. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res*. 30 de agosto de 2013;113(6):646–59.
5. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. julho de 2016;4(13):256–256.
6. Bhuiyan AR, Srinivasan SR, Chen W, Paul TK, Berenson GS. Correlates of vascular structure and function measures in asymptomatic young adults: The Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*. novembro de 2006;189(1):1–7.
7. Newman WP, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, et al. Relation of Serum Lipoprotein Levels and Systolic Blood Pressure to Early Atherosclerosis. *N Engl J Med*. 16 de janeiro de 1986;314(3):138–44.
8. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. maio de 1994;89(5):2462–78.
9. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res*. 17 de fevereiro de 2017;120(4):713–35.
10. Landmesser U, Spiekermann S, Preuss C, Sorrentino S, Fischer D, Manes C, et al. Angiotensin II Induces Endothelial Xanthine Oxidase Activation: Role for Endothelial Dysfunction in Patients With Coronary Disease. *ATVB*. abril de 2007;27(4):943–8.
11. Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation*. fevereiro de 1991;83(2):391–401.
12. Blaha MJ, Yeboah J, Al Rifai M, Liu K, Kronmal R, Greenland P. Providing Evidence for Subclinical CVD in Risk Assessment. *Global Heart*. setembro de 2016;11(3):275–85.
13. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O’Leary D, et al. Comparison of Novel Risk Markers for Improvement in Cardiovascular Risk Assessment in Intermediate-Risk Individuals. *JAMA*. 22 de agosto de 2012;308(8):788.

14. Mitu O, Roca M, Floria M, Petris AO, Graur M, Mitu F. Subclinical cardiovascular disease assessment and its relationship with cardiovascular risk SCORE in a healthy adult population: A cross-sectional community-based study. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. maio de 2017;29(3):111–9.
15. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D’Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime Risk for Developing Congestive Heart Failure: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 10 de dezembro de 2002;106(24):3068–72.
16. Komamura K. Similarities and Differences between the Pathogenesis and Pathophysiology of Diastolic and Systolic Heart Failure. *Cardiology Research and Practice*. 2013;2013:1–6.
17. Russo C, Jin Z, Elkind MSV, Rundek T, Homma S, Sacco RL, et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *Eur J Heart Fail*. dezembro de 2014;16(12):1301–9.
18. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. abril de 2016;29(4):277–314.
19. Nauta JF, Hummel YM, van der Meer P, Lam CSP, Voors AA, van Melle JP. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with Echocardiography in HFpEF. *Eur J Heart Fail*. setembro de 2018;20(9):1303–11.
20. Papageorgiou N, Briasoulis A, Androulakis E, Tousoulis D. Imaging Subclinical Atherosclerosis: Where Do We Stand? *CCR*. 25 de novembro de 2016;13(1):47–55.
21. Gimbrone MA, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 19 de fevereiro de 2016;118(4):620–36.
22. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. junho de 1988;333(6174):664–6.
23. Weksler BB, Marcus AJ, Jaffe EA. Synthesis of prostaglandin I₂ (prostacyclin) by cultured human and bovine endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1º de setembro de 1977;74(9):3922–6.
24. Alheid U, Frölich JC, Förstermann U. Endothelium-derived relaxing factor from cultured human endothelial cells inhibits aggregation of human platelets. *Thrombosis Research*. setembro de 1987;47(5):561–71.
25. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1º de junho de 1991;88(11):4651–5.
26. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of Endothelial Shear Stress in the Natural History of Coronary Atherosclerosis and Vascular Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*. junho de 2007;49(25):2379–93.

27. Rapoport RM, Draznin MB, Murad F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. *Nature*. novembro de 1983;306(5939):174–6.
28. Giacco F, Brownlee M. Oxidative Stress and Diabetic Complications. Schmidt AM, organizador. *Circ Res*. 29 de outubro de 2010;107(9):1058–70.
29. Kojda G. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovascular Research*. 15 de agosto de 1999;43(3):562–71.
30. Pritchard KA, Groszek L, Smalley DM, Sessa WC, Wu M, Villalon P, et al. Native Low-Density Lipoprotein Increases Endothelial Cell Nitric Oxide Synthase Generation of Superoxide Anion. *Circulation Research*. setembro de 1995;77(3):510–8.
31. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest*. 15 de abril de 1996;97(8):1916–23.
32. Romero MJ, Platt DH, Tawfik HE, Labazi M, El-Remessy AB, Bartoli M, et al. Diabetes-induced Coronary Vascular Dysfunction Involves Increased Arginase Activity. *Circulation Research*. 4 de janeiro de 2008;102(1):95–102.
33. Steffen Y, Vuillaume G, Stolle K, Roewer K, Lietz M, Schueller J, et al. Cigarette smoke and LDL cooperate in reducing nitric oxide bioavailability in endothelial cells via effects on both eNOS and NADPH oxidase. *Nitric Oxide*. outubro de 2012;27(3):176–84.
34. van der Loo B, Labugger R, Skepper JN, Bachschmid M, Kilo J, Powell JM, et al. Enhanced Peroxynitrite Formation Is Associated with Vascular Aging. *Journal of Experimental Medicine*. 18 de dezembro de 2000;192(12):1731–44.
35. Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *European Heart Journal*. 2 de janeiro de 1990;11(suppl E):3–19.
36. Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 17 de setembro de 1996;93(19):10417–22.
37. Davis ME, Grumbach IM, Fukui T, Cutchins A, Harrison DG. Shear Stress Regulates Endothelial Nitric-oxide Synthase Promoter Activity through Nuclear Factor κ B Binding. *Journal of Biological Chemistry*. janeiro de 2004;279(1):163–8.
38. De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*. 1º de julho de 1995;96(1):60–8.

39. Claise C, Edeas M, Chalas J, Cockx A, Abella A, Capel L, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces the production of interleukin-8 by endothelial cells. *FEBS Letters*. 2 de dezembro de 1996;398(2-3):223-7.
40. Jiang Y, Wang M, Huang K, Zhang Z, Shao N, Zhang Y, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1 β by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. agosto de 2012;425(2):121-6.
41. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 5 de março de 2002;105(9):1135-43.
42. Kranzhöfer R, Schmidt J, Pfeiffer CAH, Hagl S, Libby P, Kübler W. Angiotensin Induces Inflammatory Activation of Human Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. julho de 1999;19(7):1623-9.
43. Tummala PE, Chen X-L, Sundell CL, Laursen JB, Hammes CP, Alexander RW, et al. Angiotensin II Induces Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Expression In Rat Vasculature: A Potential Link Between the Renin-Angiotensin System and Atherosclerosis. *Circulation*. 14 de setembro de 1999;100(11):1223-9.
44. Schmidt AM, Yan SD, Wautier J-L, Stern D. Activation of Receptor for Advanced Glycation End Products: A Mechanism for Chronic Vascular Dysfunction in Diabetic Vasculopathy and Atherosclerosis. *Circulation Research*. 19 de março de 1999;84(5):489-97.
45. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations With Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction: A Potential Role for Cytokines Originating From Adipose Tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. abril de 1999;19(4):972-8.
46. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer H-G, Löwel H, Döring A, et al. C-Reactive Protein, a Sensitive Marker of Inflammation, Predicts Future Risk of Coronary Heart Disease in Initially Healthy Middle-Aged Men: Results From the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 19 de janeiro de 1999;99(2):237-42.
47. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective Study of C-Reactive Protein and the Risk of Future Cardiovascular Events Among Apparently Healthy Women. *Circulation*. 25 de agosto de 1998;98(8):731-3.
48. Wang L, Jerosch-Herold M, Jacobs DR, Shahar E, Detrano R, Folsom AR. Coronary Artery Calcification and Myocardial Perfusion in Asymptomatic Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. setembro de 2006;48(5):1018-26.
49. Camici PG, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. *N Engl J Med*. 22 de fevereiro de 2007;356(8):830-40.
50. Zhou W, Brown JM, Bajaj NS, Chandra A, Divakaran S, Weber B, et al. Hypertensive coronary microvascular dysfunction: a subclinical marker of end organ damage and heart failure. *European Heart Journal*. 1º de julho de 2020;41(25):2366-75.

51. Bajaj NS, Osborne MT, Gupta A, Tavakkoli A, Bravo PE, Vita T, et al. Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiovascular Risk in Obese Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. agosto de 2018;72(7):707–17.
52. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, et al. Association Between Coronary Vascular Dysfunction and Cardiac Mortality in Patients With and Without Diabetes Mellitus. *Circulation*. 9 de outubro de 2012;126(15):1858–68.
53. Nasir K, Clouse M. Role of Nonenhanced Multidetector CT Coronary Artery Calcium Testing in Asymptomatic and Symptomatic Individuals. *Radiology*. setembro de 2012;264(3):637–49.
54. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. março de 1990;15(4):827–32.
55. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of Coronary Artery Calcium by Race, Gender, and Age: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 3 de janeiro de 2006;113(1):30–7.
56. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, et al. Risk Factors for the Progression of Coronary Artery Calcification in Asymptomatic Subjects: Results From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 29 de maio de 2007;115(21):2722–30.
57. Cardoso R, Generoso G, Staniak HL, Foppa M, Duncan BB, Pereira AC, et al. Predictors of coronary artery calcium incidence and progression: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). *Atherosclerosis*. setembro de 2020;309:8–15.
58. Whelton SP, Silverman MG, McEvoy JW, Budoff MJ, Blankstein R, Eng J, et al. Predictors of Long-Term Healthy Arterial Aging. *JACC: Cardiovascular Imaging*. dezembro de 2015;8(12):1393–400.
59. Polonsky TS. Coronary Artery Calcium Score and Risk Classification for Coronary Heart Disease Prediction. *JAMA*. 28 de abril de 2010;303(16):1610.
60. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the Coronary Artery Calcium Score to Predict Coronary Heart Disease Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 28 de junho de 2004;164(12):1285.
61. Rosen BD, Fernandes V, McClelland RL, Carr JJ, Detrano R, Bluemke DA, et al. Relationship Between Baseline Coronary Calcium Score and Demonstration of Coronary Artery Stenoses During Follow-Up. *JACC: Cardiovascular Imaging*. outubro de 2009;2(10):1175–83.
62. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Tseng PH, Flores FR, et al. Long-Term Prognosis Associated With Coronary Calcification. *Journal of the American College of Cardiology*. maio de 2007;49(18):1860–70.
63. Budoff MJ, Young R, Burke G, Jeffrey Carr J, Detrano RC, Folsom AR, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *European Heart Journal*. 1º de julho de 2018;39(25):2401–8.

64. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. janeiro de 2015;28(1):1-39.e14.
65. Abduch MC, Alencar AM, Mathias W Jr, Vieira ML. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):403-412.
66. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler Two-dimensional Strain Imaging by Echocardiography—From Technical Considerations to Clinical Applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. março de 2007;20(3):234–43.
67. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography - Basic Concepts and Clinical Applicability. *CCR*. 1º de maio de 2009;5(2):133–48.
68. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive Myocardial Strain Measurement by Speckle Tracking Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. fevereiro de 2006;47(4):789–93.
69. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. abril de 2010;23(4):351–69.
70. Chan J, Shiino K, Obonyo NG, Hanna J, Chamberlain R, Small A, et al. Left Ventricular Global Strain Analysis by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography: The Learning Curve. *Journal of the American Society of Echocardiography*. novembro de 2017;30(11):1081–90.
71. Risum N, Ali S, Olsen NT, Jons C, Khouri MG, Lauridsen TK, et al. Variability of Global Left Ventricular Deformation Analysis Using Vendor Dependent and Independent Two-Dimensional Speckle-Tracking Software in Adults. *Journal of the American Society of Echocardiography*. novembro de 2012;25(11):1195–203.
72. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. agosto de 2017;18(8):833–40.
73. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal Ranges of Left Ventricular Strain: A Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. fevereiro de 2013;26(2):185–91.
74. Yoshida Y, Nakanishi K, Daimon M, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M, et al. Alteration of Cardiac Performance and Serum B-Type Natriuretic Peptide Level in Healthy Aging. *Journal of the American College of Cardiology*. outubro de 2019;74(14):1789–800.
75. Kouzu H, Yuda S, Muranaka A, Doi T, Yamamoto H, Shimoshige S, et al. Left Ventricular Hypertrophy Causes Different Changes in Longitudinal, Radial, and Circumferential Mechanics in Patients with Hypertension: A Two-Dimensional Speckle Tracking Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. fevereiro de 2011;24(2):192–9.

76. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, et al. Differences of Myocardial Systolic Deformation and Correlates of Diastolic Function in Competitive Rowers and Young Hypertensives: A Speckle-Tracking Echocardiography Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. novembro de 2010;23(11):1190–8.
77. Cañon-Montañez W, Santos ABS, Nunes LA, Pires JCG, Freire CMV, Ribeiro ALP, et al. Central Obesity is the Key Component in the Association of Metabolic Syndrome With Left Ventricular Global Longitudinal Strain Impairment. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. julho de 2018;71(7):524–30.
78. Almeida AL, Teixido-Tura G, Choi EY, Opdahl A, Fernandes VR, Wu CO, Bluemke DA, Lima JA. Metabolic syndrome, strain, and reduced myocardial function: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol*. 2014 Apr;102(4):327-35
79. Blomstrand P, Sjöblom P, Nilsson M, Wijkman M, Engvall M, Länne T, et al. Overweight and obesity impair left ventricular systolic function as measured by left ventricular ejection fraction and global longitudinal strain. *Cardiovasc Diabetol*. dezembro de 2018;17(1):113.
80. Zhang P, Li D, Su Y, Wang X, Sun J, Xu Y, et al. Assessment of myocardial strain in children with risk factors for atherosclerosis with use of 3D speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. abril de 2018;35(4):487–93.
81. Yaman B, Akpınar O, Cerit L, Kemal HS, Usalp S, Yüksek Ü, et al. Effects of chronic cigarette smoking on myocardial deformation parameters by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. novembro de 2019;36(11):2026–32.
82. Biering-Sørensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, Sengeløv M, Jørgensen PG, Mogelvang R, Shah AM, Jensen JS. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Mar;10(3):e005521.
83. Park JJ, Park J-B, Park J-H, Cho G-Y. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. maio de 2018;71(18):1947–57.
84. Chang W-T, Lee W-H, Lee W-T, Chen P-S, Su Y-R, Liu P-Y, et al. Left ventricular global longitudinal strain is independently associated with mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med*. outubro de 2015;41(10):1791–9.
85. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Tritapepe L, Lorini FL, Arcadipane A, et al. Left ventricular systolic function evaluated by strain echocardiography and relationship with mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. dezembro de 2018;22(1):183.
86. Cheng S, McCabe EL, Larson MG, Merz AA, Osypiuk E, Lehman BT, Stantchev P, Aragam J, Solomon SD, Benjamin EJ, Vasan RS. Distinct Aspects of Left Ventricular Mechanical Function Are Differentially Associated With Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality in the Community. *J Am Heart Assoc*. 2015 Oct 27;4(10):e002071.

87. Araujo-Gutierrez R, Chitturi KR, Xu J, Wang Y, Kinder E, Senapati A, et al. Baseline global longitudinal strain predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardio-Oncology*. dezembro de 2021;7(1):4.
88. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*. julho de 2014;63(25):2751–68.
89. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A Test in Context. *Journal of the American College of Cardiology*. março de 2017;69(11):1451–64.
90. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 21 de outubro de 2019;40(40):3297–317.
91. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures: A Comparative Simultaneous Doppler-Catheterization Study. *Circulation*. 10 de outubro de 2000;102(15):1788–94.
92. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jan 25;5(1):e002530.
93. Collier JM, Gong FF, McGrady M, Jelinek MV, Castro JM, Boffa U, et al. Age-specific diastolic dysfunction improves prediction of symptomatic heart failure by Stage B heart failure. *ESC Heart Failure*. agosto de 2019;6(4):747–57.
94. Kuznetsova T, Herbots L, López B, Jin Y, Richart T, Thijs L, et al. Prevalence of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a General Population. *Circ Heart Fail*. março de 2009;2(2):105–12.
95. Shah AM, Claggett B, Kitzman D, Biering-Sørensen T, Jensen JS, Cheng S, et al. Contemporary Assessment of Left Ventricular Diastolic Function in Older Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 31 de janeiro de 2017;135(5):426–39.
96. Playford D, Strange G, Celermajer DS, Evans G, Scalia GM, Stewart S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: the National Echo Database Australia (NEDA). *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 28 de abril de 2021;22(5):505–15.
97. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, Royal HD, Als AV, Grossman W. Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation*. maio de 1985;71(5):889–900.
98. Vanhecke TE, Kim R, Raheem SZ, McCullough PA. Myocardial Ischemia in Patients with Diastolic Dysfunction and Heart Failure. *Curr Cardiol Rep*. maio de 2010;12(3):216–22.

99. Ma L, Li Y, Wu Z, Mu Y. A New Potential Predictor of Coronary Artery Disease: The Ratio of Mitral Peak Filling Velocity to Mitral Annular Velocity in Early Diastole. *Med Sci Monit.* 7 de março de 2017;23:1180–9.
100. Osawa K, Miyoshi T, Oe H, Sato S, Nakamura K, Kohno K, et al. Association between coronary artery calcification and left ventricular diastolic dysfunction in elderly people. *Heart Vessels.* abril de 2016;31(4):499–507.
101. Eleid MF, Appleton CP, Lopez AG, Cha S, Hurst RT. Coronary Artery Plaque Burden Does Not Affect Left Ventricular Diastolic Function in Asymptomatic Adults with Normal Ejection Fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography.* agosto de 2011;24(8):909–14.
102. Jamiel A, Ahmed AM, Farah I, Al-Mallah MH. Correlation Between Diastolic Dysfunction and Coronary Artery Disease on Coronary Computed Tomography Angiography. *Heart Views.* março de 2016;17(1):13–8.
103. Kälsch H, Lehmann N, Möhlenkamp S, Neumann T, Slomiany U, Schmermund A, et al. Association of coronary artery calcium and congestive heart failure in the general population: results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Clin Res Cardiol.* março de 2010;99(3):175–82.
104. Bakhshi H, Ambale-Venkatesh B, Yang X, Ostovaneh MR, Wu CO, Budoff M, Bahrami H, Wong ND, Bluemke DA, Lima JAC. Progression of Coronary Artery Calcium and Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2017 Apr 20;6(4):e005253.
105. Nucifora G, Schuijf JD, Delgado V, Bertini M, Scholte AJHA, Ng ACT, et al. Incremental value of subclinical left ventricular systolic dysfunction for the identification of patients with obstructive coronary artery disease. *American Heart Journal.* janeiro de 2010;159(1):148–57.
106. Yin X, Xu R, Wang Y, Cheng T, Zhou H. Implication of coronary CT angiography combined with four-dimensional speckle tracking echocardiography for predicting major adverse cardiac events. *Int J Cardiovasc Imaging.* agosto de 2018;34(8):1287–93.
107. Scholte AJHA, Nucifora G, Delgado V, Djaberi R, Boogers MJ, Schuijf JD, et al. Subclinical left ventricular dysfunction and coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *European Journal of Echocardiography.* 1º de fevereiro de 2011;12(2):148–55.

6. ARTIGO

Associations between coronary artery calcification and left ventricular global longitudinal strain and diastolic function parameters. The ELSA-Brasil Study

(a ser submetido ao JOURNAL OF AMERICAN HEART ASSOCIATION)

Priscila Haas, MD¹, Angela BS Santos, MD, PhD¹, Wilson Cañon-Montañez, PhD², Marcio S Bittencourt, MD, MPH, PhD³, Felipe Soares Torres, MD, PhD⁴, Antonio LP Ribeiro, MD, PhD⁵, Bruce B Duncan, MD, PhD⁶, Murilo Foppa, MD, PhD¹

¹ Postgraduate program in cardiology and cardiovascular sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

² Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

³ University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA and School of Medicine, universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

⁴ University of Toronto, Toronto, Alberta, Canada

⁵ School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

⁶ Postgraduate Program in epidemiology, School of Medicine Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Short Title: CAC and LV functional parameters

Corresponding author:

Dr Murilo Foppa

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Cardiology Division

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Office 2061

90035-903 – Porto Alegre – Rio Grande do Sul – RS – Brazil

Phone: +55 51 33598288 email: mufoppa@hcpa.edu.br

Total word count: 5773 words

Abstract

Background: Subclinical atherosclerosis burden can be evaluated in asymptomatic patients measuring coronary artery calcification (CAC), while global longitudinal strain (GLS) and diastolic function parameters (Mitral E/e' ratio, septal e' and lateral e') are used to evaluate subclinical left ventricular (LV) dysfunction. We investigated whether individuals with coronary artery calcification (CAC >0 Agatston units) would present with worse LV functional parameters.

Methods and results: In the sample of participants of the ELSA-Brasil cohort, free of clinically prevalent cardiovascular disease, who performed cardiac CT and echocardiography within the study protocol, we tested whether those with CAC >0 presented with worse GLS and diastolic function parameters. CAC >0 was present in 237 (34.6%) of the 685 included participants (51.2 ± 8.6 years-old, 52.3% women). Absolute CAC values correlated with GLS (r= 0.08, p=0.047), E/e' (r= 0.18, p<0.001), septal e' (r=0.29, p<0.001), and lateral e' (r= 0.31, p<0.001) with stronger correlations in men. Those with CAC >0 had worse GLS (-18.32±0.16 vs -18.74±0.12%; P=0.032), mitral E/e' ratio (7.53±0.12 vs 6.93±0.09; P=<0.001), septal e' (8.32±0.14 vs 9.63±0.10 cm/s; P<0.001), and lateral e' (12.06±0.14 vs 10.30±0.18 cm/s; P=<0.001), respectively. However, these associations were not independent of age, sex, investigation center, diabetes, obesity, hypertension, smoking and LDL-cholesterol, persisting only borderline significant associations of CAC >0 with mitral E/e' ratio and septal e' in men in sex-specific analysis.

Conclusions: There is an association between subclinical coronary atherosclerosis and LV functional parameters. It is more likely attributed to individual demographic characteristics and the presence of common cardiovascular risk factors.

Keywords: coronary artery calcification, global longitudinal strain, echocardiography, diastolic dysfunction, heart failure, coronary artery disease

Abbreviations:

GLS: global longitudinal strain

CAC: coronary artery calcification

LV: left ventricle

CT: computed tomography

HF: heart failure

CAD: coronary artery disease

SD: standard deviation

Coronary artery disease (CAD) and heart failure (HF) are highly prevalent and frequently coexist^{1,2}. It is noteworthy that CAD and HF share most of their risk factors and have a long preclinical course that can be diagnosed noninvasively. The evaluation of noninvasive biomarkers may represent an important window of opportunity to better understand, identify, and prevent the development of clinically relevant cardiovascular disease.

Asymptomatic left ventricular systolic and diastolic dysfunction frequently precedes heart failure.³ The assessment of myocardial contractility through global longitudinal strain (GLS) may detect early stages of cardiac dysfunction associated with impaired prognosis.⁴ Other left ventricle (LV) functional parameters as early mitral annulus tissue Doppler velocity (e' wave) and the ratio of early diastolic mitral peak flow velocity (E wave) to e' (E/e' ratio) are important to evaluate left ventricular diastolic filling properties⁵, and are important components of definition of heart failure with preserved ejection fraction.⁶

Coronary artery calcification (CAC) from non-contrast computed tomography is an indicator of total atherosclerotic burden⁷⁻⁹, and an important predictor of cardiovascular events.^{10,11}. There is an interplay between inflammation, vasodilation, plaque progression and calcification^{12,13}, with an established role of endothelium in vascular tone modulation and in the homeostasis-thrombosis balance.¹⁴ These local mechanisms may affect myocardial perfusion¹⁵ and regional myocardial dysfunction.¹⁶

Age and sex are important biological determinants of CAC and LV functional parameters, and CAC is routinely adjusted for age, sex and race¹⁷. Diastolic function parameters¹⁸ and GLS^{19,20} also varies by sex and age, but the use of specific cut-offs is less employed.

Subclinical LV dysfunction can be detected by GLS in patients with obstructive CAD²¹, and is also associated with slow coronary flow and microvascular dysfunction in patients

without obstructive CAD.²² On the other hand, the association between diastolic parameters and atherosclerosis has conflicting findings.^{23–25}

These data suggest relevant connections between preclinical stages of CAD and HF and it would be reasonable to consider the hypothesis that subclinical CAD represented by CAC could impact early LV functional parameters. So, we aimed to investigate in The ELSA-Brasil cohort the association between the presence of CAC and LV functional parameters measured by GLS, mitral e' and E/e' .

Methods

Data and supporting materials have been provided with the article. Reasonable additional information, following human subjects confidentiality protocols, may be requested to researchers through The ELSA-study directive and publishing committees.

Study population:

The ELSA-Brasil is a cohort started in 2008 composed of 15,105 employees, aged 35–74 years, from six public universities and research institutions in Brazil. It aims to investigate the incidence and risk factors for chronic diseases, in particular cardiovascular diseases and diabetes. The study was approved by each investigation center institutional review board and written informed consent was obtained from all participants. The study design allows specific supplementary studies to be carried out on subsamples of interest within the cohort.

We tested our hypothesis in a cohort subsample including all the participants who performed echocardiography and computed tomography for CAC quantification within the study protocol and had measurable data for GLS and CAC (Figure 1). We excluded participants with prevalent cardiac disease at baseline defined as self-reported history of myocardial

infarction and/or revascularization, pathologic Q-waves on the ECG, self-reported heart failure, and those with significant structural and functional abnormalities identified by echocardiography (LV systolic dysfunction, definite wall motion abnormalities and moderate or severe valve disease).

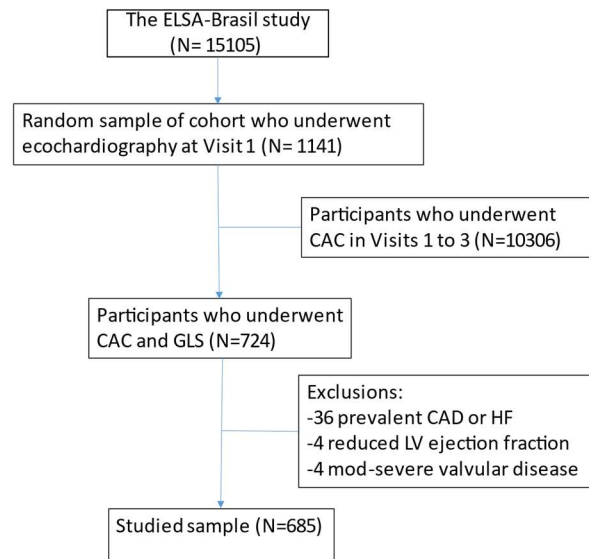


Figure 1. Flow diagram of the ELSA-Brasil cohort participants included in this study.

Echocardiography

Echocardiography was performed at cohort baseline visit (Visit1: 2008-2010) in all investigation centers, with priority for a predefined random sample of the cohort designed for future case-cohort studies ²⁶, comprising 10% of the entire cohort (N = 1500) and stratified by sex, age group and occupation category, and then to the participants older than 60 years-old. The remaining cohort participants performed echocardiography according to each investigation center plan, based on local available resources.

All echocardiograms were scheduled and performed in the investigation centers by trained cardiologists following the study protocol. All images were obtained with identical

equipment (Aplio XG, Toshiba Corporation, Toshihi, Japan) with a 2.5 MHz sector transducer, archived in the study PACS, and later read in the ELSA-Brasil echocardiography reading center using a dedicated workstation (ComPACS Review Station 10.5, Medimatic Solutions Srl, Italy). Qualitative and quantitative echocardiographic data were measured according to current clinical and research guidelines.²⁷ Reproducibility of bidimensional and Doppler parameters demonstrated intraclass correlation coefficients between 0.53 and 0.99.²⁸

The GLS was analyzed in the subset of participants from the random sample of the cohort. It was measured from bidimensional apical two- and four-chamber views cine loops, using commercially available software (2D Cardiac Performance Analysis, TomTec-Arena 1.2 Imaging Systems, Unterschleißheim, Germany), following the study protocol based on standard recommendations²⁹. The LV GLS was calculated as the average longitudinal strain across the apical two- and four-chamber views. The study GLS intra- and interobserver intraclass correlation coefficients were 0.86 (95% CI, 0.77-0.92) and 0.76 (95% CI: 0.61-0.86), respectively.³⁰

Coronary artery calcification

Coronary artery calcification assessment was performed in all participants who consented to be submitted to CT supplementary studies in 4 investigation centers: São Paulo (Visit 1: 2009-2010), Rio Grande do Sul (Visit 2: 2014-2016), Minas Gerais (Visit 2: 2014-2016), and Rio de Janeiro (Visit 3: 2018-2019).

CAC measurement was obtained using 64-row detectors computed tomographs, with noncontrast single-phase prospective ECG-gated acquisition following default vendor settings (slice thickness 2.5 or 3.0 mm; 120-130 Kv, and patient weight adjusted mA). The Agatston score was calculated in each center following standard criteria³¹ and the results being presented as the absolute value of the Agatston calcium score.³²

Clinical covariates

All relevant baseline anthropometric and clinical covariates were collected at scheduled ELSA visits and interviews, and were compiled from the study repository data.^{26,33} Briefly, hypertension was defined as systolic BP \geq 140 mmHg or diastolic BP \geq 90 mmHg, or use of medication. Diabetes was defined as fasting blood glucose \geq 126mg/dl, or oral glucose tolerance test \geq 200mg/dl, or glycated hemoglobin \geq 6.5%, or use of medication. Obesity was defined as body mass index (BMI) $>$ 30 Kg/m². Metabolic Syndrome was defined as the presence of 3 of the following criteria: a) fasting plasma glucose level \geq 100 mg/dL or medication use; b) raised triglyceride concentrations \geq 150 mg/dL or specific treatment; c) reduced high-density lipoprotein cholesterol concentrations $<$ 40 mg/dL for men and $<$ 50 mg/dL for women or medication use; d) abdominal obesity, as per the European origin definition (waist circumference \geq 94 cm for men and \geq 80 cm for women); and e) blood pressure \geq 130/85 mmHg, or medication use.

Statistical analysis

Data are presented as mean and standard deviation or median and interquartile range. Categorical variables are presented as frequency and percentages.

Patients were classified according to the presence of coronary calcification (CAC $>$ 0 Agatston units), and in three CAC ordinal categories (0, 1-100, $>$ 100 Agatston units).

ANOVA and Chi-square test were used to investigate differences between CAC categories. Spearman correlation was used to investigate the association of absolute CAC values with LV function parameters in the whole sample and in sex-stratified analysis.

Pearson correlation and Student's t test were used to investigate association of LV echocardiographic functional parameters and confounding factors.

Multivariable ANOVA tests were performed to investigate the association of echocardiographic parameters of LV function with the presence of coronary calcification (CAC > 0). We reported the crude associations and the associations adjusted for sex and age (Model 1), sex, age and investigation center (Model 2) and an additional model including, hypertension, smoke, diabetes, obesity, and LDL-cholesterol (Model 3), either in the whole sample, and in sex-stratified analysis.

Analyses were performed in SPSS version 18.0 (IBM corporation, NY, USA) and STATA 12.1 (Statacorp. TX, US). The level of significance adopted was 5%.

The estimated statistical power to find a significant correlation of small magnitude (0.1 and more) with the available sample of 685 participants would be 74%.

Results

The final sample consisted of 685 participants. They were 51.2 ± 8.6 years-old and 358 (52.3%) were women. Their BMI was 26.6 ± 4.3 kg/m², 131 (19.1%) were obese (BMI>30kg/m²), 109 (15.9%) had diabetes, 207 (30.2%) had hypertension, and 293 (42.8%) fulfilled the metabolic syndrome criteria.

Median [IQR] coronary artery calcification was 0 [0–9.2] and it was detected in 237 (34.6%) participants. Those with more coronary calcification were more likely to be older, male, and had more cardiac risk factors (Table 1), with worse parameters of LV diastolic function, but with similar GLS (Table 2).

There was a weak correlation between absolute CAC values and GLS ($r=0.08$; $p=0.047$), which was not statistically significant in sex-specific analyses. There were significant correlations of CAC with LV diastolic parameters, mitral E/e' ratio, septal e' and lateral e', even when stratified by sex, with stronger correlations in men (Table 3).

We found that GLS and LV diastolic function parameters were significantly worse in those with cardiovascular or metabolic risk factors (Table 4).

In univariate analysis, the presence of CAC was associated with GLS, E/e', septal e' and lateral e'. Only the association between CAC and septal e' persisted significant after adjusting for demographic characteristics, investigation center, and cardiovascular risk factors (Table 5). In sex-specific analysis, the associations of CAC with E/e' and with septal e' persisted borderline significant in men (Table 6).

Discussion

We were able to demonstrate parallel increased prevalence of coronary artery calcification (CAC > 0) and worse echocardiographic derived subclinical parameters of LV function, represented by GLS, E/e' and e', in men and in older adults without clinically prevalent cardiovascular disease. Absolute CAC values correlated with LV diastolic function parameters in men and in women, while there was a weaker association between CAC and GLS. GLS did not differ among individuals with CAC > 0 when adjusted for age, sex and investigation center. However, in sex specific analysis, men demonstrated worse diastolic function parameters E/e' and septal e' when adjusted for age, sex and investigation center, but not when additionally adjusted for cardiovascular disease risk factors.

As we could see in our analyses, age and sex were important determinants of CAC, GLS, and LV diastolic parameters, justifying most of their associations. Noteworthy, these subclinical cardiac parameters are also partially determined by common traditional cardiovascular risk factors, including, hypertension, diabetes, obesity, dyslipidemia, smoking and metabolic syndrome.^{30,32,34-38} These associations raises the question whether they share a

common disease pathway or are only reflecting parallel, but causally unrelated phenomena mediated by the same risk factors.

There is also an enticing concept that the vasoactive and inflammatory effects of non-obstructive atherosclerosis may impact cardiac function parameters by local and/or systemic effects. Adaptative mechanisms mediated by endothelial dysfunction³⁹, inflammation^{14,40}, and microvascular dysfunction⁴¹ are involved in both CAD and HF pathophysiology, and, eventually, mediated by their common risk factors, such as hypertension, diabetes and obesity. This reinforces the existence of an association between preclinical markers of CAD and HF, as that LV dysfunction can occur before the clinical manifestation of CAD, as previously suggested.⁴²

Regarding LV functional parameters, we found more consistent associations with LV diastolic parameters than with GLS. Diastolic dysfunction is progressively present with aging and with the accumulation of cardiovascular risk factors, and has been proposed as an early marker of heart failure⁴³, with independent prognostic role⁴⁴. The diastolic phase of cardiac cycle is metabolically active⁴⁵, and could be more sensitive to these early metabolic and vascular phenomena. This could justify the associations, as demonstrated by Park et al., showing a trend towards LV hypertrophy and diastolic dysfunction among those with CAC > 0.⁴⁶ Our findings of borderline associations of CAC with diastolic parameters only in men, who presented with worse mean values in these parameters, may indicate that the associations are more evident only in more advanced stages of cardiac adaptation.

Study limitations

Although we could not demonstrate an independent association between subclinical atherosclerosis and these LV functional parameters, there were some limitations in our empirical model that did not permit to definitely refuse this hypothesis. We could infer that the

biomarkers chosen represented a very early stage of these chronic diseases, which are characterized by a very long installation period, and, consequently, not being sensitive enough to identify their interconnections at this early stage. The mean age of The ELSA study cohort, and the relatively low prevalence of cardiovascular disease - despite the high prevalence of metabolic risk factors, may indicate a relatively low-risk population, and thus, the magnitude of our associations might be weaker or diluted among the more traditional associations. This is elicited by the fact that only 12% of the participants demonstrated most significant coronary calcification ($CAC > 100$), and the mean values of LV functional parameters were within normal values for most of the sample. Another limitation to be considered is that we tested our hypotheses cross-sectionally. Echocardiographic parameters and clinical covariates were measured at baseline for all participants, but our exposure (CAC) was measured at different study visits, depending on each investigation center chronogram. CAC was repeated in one investigation center 5.1 ± 0.9 years after the first exam with 13.3% incidence of $CAC > 0$, and 50% of those with $CAC > 0$ at baseline showed a median increase of 10 AU/year.³² Incident coronary calcification is not negligible, and this time lag could mislead the associations. However, under a life course perspective, we presumed a much longer exposure time to permit an impact of these determinants in cardiovascular adaptive mechanisms, compared to the limited study time window. To be conservative on this potential limitation, we included in our adjustment models the study investigation center, which was the major determinant of differences in timing between CAC and echocardiographic functional parameters.

Conclusions

There is an association between subclinical coronary atherosclerosis and LV functional parameters measured by GLS, Mitral E/e' ratio, septal e' and lateral e'. However, these

associations are more likely attributed to individual demographic characteristics as age and sex, and to the presence of common cardiovascular risk factors.

Acknowledgments: The authors would like to acknowledge all ELSA-Brasil participants for their valuable contribution to this study.

Sources of Funding: This work was supported by the Brazilian Ministry of Health (Science and Technology Department), the Brazilian Ministry of Science, Technology and Innovation (Financiadora de Estudos e Projetos-grants 01 06 0010.00, 01 10 0643.00 RS, 01 06 0212.00 BA, 01 06 0300.00 ES, 01 06 0278.00 MG, 01 06 0115.00 SP, 01 06 0071.00 RJ), CNPq (the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development).

Disclosures: Conflicts of interest none.

Bibliography

1. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:368–378.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e56–e528.
3. Echouffo-Tcheugui JB, Erqou S, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Assessing the Risk of Progression From Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Overt Heart Failure: A Systematic Overview and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail.* 2016;4:237–248.
4. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart.* 2014;100:1673–1680.
5. Nauta JF, Hummel YM, van der Meer P, Lam CSP, Voors AA, van Melle JP. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1303–1311.
6. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2019;40(40):3297–317.

7. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;291:210–5.
8. Peters SAE, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KGM. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart*. 2012;98:177–184.
9. Jin H-Y, Weir-McCall JR, Leipsic JA, Son J-W, Sellers SL, Shao M, Blanke P, Ahmadi A, Hadamitzky M, Kim Y-J, et al. The Relationship Between Coronary Calcification and the Natural History of Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:233–242.
10. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2004;164:1285–1292.
11. Budoff MJ, Young R, Burke G, Jeffrey Carr J, Detrano RC, Folsom AR, Kronmal R, Lima JAC, Liu KJ, McClelland RL, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J*. 2018;39:2401–2408.
12. Li J-J, Zhu C-G, Yu B, Liu Y-X, Yu M-Y. The role of inflammation in coronary artery calcification. *Ageing Res Rev*. 2007;6:263–270.
13. Andrews J, Psaltis PJ, Bartolo BAD, Nicholls SJ, Puri R. Coronary arterial calcification: A review of mechanisms, promoters and imaging. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2018;28:491–501.
14. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:56.

15. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72:2625–2641.
16. Fernandes VRS, Polak JF, Edvardsen T, Carvalho B, Gomes A, Bluemke DA, Nasir K, O’Leary DH, Lima JAC. Subclinical Atherosclerosis and Incipient Regional Myocardial Dysfunction in Asymptomatic Individuals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:2420–2428.
17. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of Coronary Artery Calcium by Race, Gender, and Age: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006;113:30–37.
18. Collier JM, Gong FF, McGrady M, Jelinek MV, Castro JM, Boffa U, et al. Age-specific diastolic dysfunction improves prediction of symptomatic heart failure by Stage B heart failure. *ESC Heart Failure*. 2019;6(4):747–57.
19. Park J-H, Lee J-H, Lee SY, Choi J-O, Shin M-S, Kim M-J, Jung HO, Park JR, Sohn IS, Kim H, et al. Normal 2-Dimensional Strain Values of the Left Ventricle: A Substudy of the Normal Echocardiographic Measurements in Korean Population Study. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2016;24:285–293.
20. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K, Caballero L, Akhaladze N, Athanassopoulos GD, Barone D, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:833–840.
21. Nucifora G, Schuijf JD, Delgado V, Bertini M, Scholte AJHA, Ng ACT, van Werkhoven JM, Jukema JW, Holman ER, van der Wall EE, Bax JJ. Incremental value of subclinical left ventricular systolic dysfunction for the identification of patients with obstructive coronary artery disease. *American Heart Journal*. 2010;159:148–157.

22. Xing Y, Shi J, Yan Y, Liu Y, Chen Y, Kong D, Shu X, Pan C. Subclinical myocardial dysfunction in coronary slow flow phenomenon: Identification by speckle tracking echocardiography. *Microcirculation*. 2019;26:e12509.
23. Osawa K, Miyoshi T, Oe H, Sato S, Nakamura K, Kohno K, Morita H, Kanazawa S, Ito H. Association between coronary artery calcification and left ventricular diastolic dysfunction in elderly people. *Heart Vessels*. 2016;31:499–507.
24. Eleid MF, Appleton CP, Lopez AG, Cha S, Hurst RT. Coronary Artery Plaque Burden Does Not Affect Left Ventricular Diastolic Function in Asymptomatic Adults with Normal Ejection Fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;24:909–914.
25. Jamiel A, Ahmed AM, Farah I, Al-Mallah MH. Correlation Between Diastolic Dysfunction and Coronary Artery Disease on Coronary Computed Tomography Angiography. *Heart Views*. 2016;17:13–18.
26. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, Maestri MK, Ribeiro AL, Andreao RV, Dantas EM, et al. Afericoes e exames clinicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2013;47:54–62.
27. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28:1-39.e14.
28. Tognon AP, Foppa M, Luft VC, Chambless LE, Lotufo P, El Aouar LMM, Fernandes LP, Duncan BB. Reproducibility of left ventricular mass by echocardiogram in the ELSA-Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015;104(2):104-111.
29. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking

echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2015 Jan;16(1):1-11

30. Cañon-Montañez W, Santos ABS, Nunes LA, Pires JCG, Freire CMV, Ribeiro ALP, Mill JG, Bessel M, Duncan BB, Schmidt MI, Foppa M. Central Obesity is the Key Component in the Association of Metabolic Syndrome With Left Ventricular Global Longitudinal Strain Impairment. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2018;71:524–530.

31. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15:827–832.

32. Cardoso R, Generoso G, Staniak HL, Foppa M, Duncan BB, Pereira AC, Blaha MJ, Blankstein R, Nasir K, Bensenor IM, et al. Predictors of coronary artery calcium incidence and progression: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Atherosclerosis*. 2020;309:8–15.

33. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina MDC, Mota ELA, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. *American Journal of Epidemiology*. 2012;175:315–324.

34. Kuznetsova T, Herbots L, López B, Jin Y, Richart T, Thijs L, González A, Herregods M-C, Fagard RH, Díez J, Staessen JA. Prevalence of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a General Population. *Circ Heart Fail*. 2009;2:105–112.

35. Ng ACT, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, Nucifora G, Smit JWA, Diamant M, Romijn JA, et al. Findings from Left Ventricular Strain and Strain

Rate Imaging in Asymptomatic Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104:1398–1401.

36. Kouzu H, Yuda S, Muranaka A, Doi T, Yamamoto H, Shimoshige S, Hase M, Hashimoto A, Saitoh S, Tsuchihashi K, et al. Left Ventricular Hypertrophy Causes Different Changes in Longitudinal, Radial, and Circumferential Mechanics in Patients with Hypertension: A Two-Dimensional Speckle Tracking Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;24:192–199.

37. Almeida AL, Teixido-Tura G, Choi EY, Opdahl A, Fernandes VR, Wu CO, Bluemke DA, Lima JA. Metabolic syndrome, strain, and reduced myocardial function: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol*. 2014 Apr;102(4):327-35

38. Blomstrand P, Sjöblom P, Nilsson M, Wijkman M, Engvall M, Länne T, Nyström FH, Östgren CJ, Engvall J. Overweight and obesity impair left ventricular systolic function as measured by left ventricular ejection fraction and global longitudinal strain. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:113.

39. Kojda G. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovascular Research*. 1999;43:562–571.

40. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation - Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14:251–265.

41. Zhou W, Brown JM, Bajaj NS, Chandra A, Divakaran S, Weber B, Bibbo CF, Hainer J, Taqueti VR, Dorbala S, et al. Hypertensive coronary microvascular dysfunction: a subclinical marker of end organ damage and heart failure. *European Heart Journal*. 2020;41:2366–2375.

42. Bakhshi H, Ambale-Venkatesh B, Yang X, Ostovaneh MR, Wu CO, Budoff M, Bahrami H, Wong ND, Bluemke DA, Lima JAC. Progression of Coronary Artery Calcium

and Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2017 Apr 20;6(4):e005253.

43. Kosmala W, Marwick TH. Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction.

JACC: Cardiovascular Imaging. 2020;13:215–227.

44. Playford D, Strange G, Celermajer DS, Evans G, Scalia GM, Stewart S, Prior D, the

NEDA Investigators. Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: the

National Echo Database Australia (NEDA). *European Heart Journal - Cardiovascular*

Imaging. 2021;22:505–515.

45. Nagueh SF. Left Ventricular Diastolic Function. *JACC: Cardiovascular Imaging.*

2020;13:228–244.

46. Park SK, Kang JG, Seok HS, Jung JY. Echocardiographic parameters of left

ventricular structure and diastolic function and their relation to coronary artery calcification.

Int J Cardiovasc Imaging. 2021;37:2861–2869.

Table 1. Demographic and clinical parameters across CAC categories

	CAC = 0 N=448 (65%)	CAC 1-100 N=158 (23%)	CAC >100 N=79 (12 %)	P-value
Men	175 (39.1)	94 (59.5)	58 (73.4)	<0.001
Race/ skin color				0.436
White	252 (56.4)	83 (53.2)	49 (62)	
Black	77 (17.2)	16 (10.3)	7 (8.9)	
Brown	105 (23.5)	50 (32.1)	16 (20.3)	
Asian	10 (2.2)	4 (2.6)	5 (6.3)	
Indigenous	3 (0.7)	3 (1.9)	2 (2.5)	
Age, y	48.8 ± 7.6	54.4 ± 8.9	58.4 ± 7.8	<0.001
LDL, mg/dl	128.0 ± 34.6	134.8 ± 37.4	129.0 ± 36.5	0.118
Hypertension	104 (23.2)	54 (34.2)	49 (62)	<0.001
Diabetes	53 (11.8)	29 (18.4)	27 (34.2)	<0.001
Current/former smoker	181 (40.4)	72 (45.6)	47 (59.5)	0.006
Obesity (BMI>30kg/m ²)	81 (18.1)	32 (20.3)	18 (22.8)	0.568
Metabolic syndrome	163 (36.4)	79 (50.0)	51 (64.6)	<0.001

Values are number (%), mean ± SD (standard deviation).

BMI: body mass index

Table 2. Echocardiographic parameters across CAC categories

	CAC = 0 N=448 (65%)	CAC 1-100 N=158 (23%)	CAC >100 N=79 (12 %)	P-value
LV diastolic diameter, cm	4.45 ± 0.4	4.55 ± 0.4	4.50 ± 0.4	0.057
LV systolic diameter, cm	2.80 ± 0.4	2.81 ± 0.3	2.81 ± 0.4	0.919
LV mass index, g/m ²	70.9 ± 14.6	78.6 ± 16.3	80.9 ± 16.3	<0.001
Relative wall thickness	0.40 ± 0.1	0.41 ± 0.1	0.43 ± 0.1	<0.001
LA diameter, mm	3.47 ± 0.4	3.57 ± 0.4	3.58 ± 0.4	0.006
LA index volume, ml/m ²	26.14 ± 6.4	27.0 ± 6.8	26.3 ± 6.2	0.394
LV ejection fraction, %	66.7 ± 6.9	67.7 ± 6.4	67.2 ± 6.7	0.324
Mitral E:A ratio	1.26 ± 0.4	1.08 ± 0.4	0.92 ± 0.3	<0.001
Mitral E:e' ratio	6.9 ± 1.7	7.3 ± 1.9	8.00 ± 2.1	<0.001
Septal e'	9.6 ± 2.3	8.5 ± 1.9	7.9 ± 1.7	<0.001
Lateral e'	12.1 ± 3.0	10.7 ± 2.7	9.4 ± 2.2	<0.001
Global longitudinal strain	-18.7 ± 2.5	-18.3 ± 2.2	-18.4 ± 2.7	0.099

Values are mean ± SD

LV= left ventricle; LA = left atrium

Table 3. Spearman correlation coefficients of CAC and LV functional parameters in the total sample and stratified by sex

	GLS	Mitral E/e`	Septal e`	Lateral e`
Total sample	0.08**	0.18*	-0.29*	-0.31*
Men	-0.03	0.29*	-0.31*	-0.33*
Women	0.06	0.15**	-0.21*	-0.28*

* p< 0.001; ** p<0.05

Table 4. Association of LV echocardiographic functional parameters and confounding factors

	GLS (%)	P	Mitral E/e' ratio	P	Septal e' (cm/s)	P	Lateral e' (cm/s)	P
Age, y [#]	-0,03	0.369	0.38	<0.001	-0.44	<0.001	-0.57	<0.001
LDL, mg/dl [#]	0.17	0.657	0.007	0.853	-0.41	0.287	-0.104	0.007
Gender*		<0.001		0.001		<0.001		0.132
Men	-17.9 ± 2.32		6.9 ± 1.84		8.8 ± 2.08		11.3 ± 2.89	
Women	-19.2 ± 2.36		7.4 ± 1.83		9.5 ± 2.34		11.6 ± 3.01	
Skin color*		0.516		0.054		0.022		0.045
White	-18.7 ± 2.41		7.0 ± 1.80		9.4 ± 2.30		11.7 ± 2.93	
Other	-18.5 ± 2.47		7.3 ± 1.91		9.0 ± 2.17		11.2 ± 2,96	
Hypertension*		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
Yes	-18.2 ± 2.58		7.9 ± 2.00		8.1 ± 1.96		10.0 ± 2.56	
No	-18.8 ± 2.35		6.8 ± 1.68		9.6 ± 2.20		12.1 ± 2.90	
Diabetes*		0.004		0.003		<0.001		<0.001
Yes	-18.0 ± 2.67		7.6 ± 1.96		8.4 ± 1.94		10.4 ± 2.76	
No	-18.7 ± 2.37		7.0 ± 1.81		9.3 ± 2.27		11.7 ± 2.95	
Current or former smoker*		0.038		0.016		0.001		0.001
Yes	-18.4 ± 2.48		7.3 ± 1.84		8.9 ± 2.18		11.0 ± 2.61	
No	-18.8 ± 2.39		7.0 ± 1.85		9.4 ± 2.27		11.8 ± 3.16	
Obesity*		0.018		0.001		0.003		<0.001
Yes	-18.1 ± 2.69		7.6 ± 1.85		8.6 ± 2.16		10.6 ± 2.77	
No	-18.7 ±		7.0 ±		9.3 ± 2.25		11.6 ± 2.97	
Metabolic syndrome*		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
Yes	-18.0 ± 2.42		7.6 ± 1.90		8.3 ± 2.0		10.4 ± 2.73	
No	-19.0 ± 2.35		6.8 ± 1.73		9.8 ± 2.16		12.2 ± 2.89	

* Values are mean ± SD

Values are r (Pearson correlation)

Table 5. Crude and adjusted associations of CAC and LV functional parameters

	CAC = 0 N = 448	CAC > 0 N = 237	P-value
GLS			
Crude	-18.74 ± 0.12	-18.32 ± 0.16	0.032
Model 1	-18.66 ± 0.12	-18.48 ± 0.16	0.403
Model 2	-18.66 ± 0.13	-18.37 ± 0.17	0.207
Model 3	-18.62 ± 0.13	-18.41 ± 0.17	0.373
Mitral E/e'			
Crude	6.93 ± 0.09	7.53 ± 0.12	<0.001
Model 1	7.06 ± 0.08	7.28 ± 0.12	0.174
Model 2	6.95 ± 0.10	7.18 ± 0.12	0.166
Model 3	6.98 ± 0.10	7.12 ± 0.12	0.385
Septal e'			
Crude	9.63 ± 0.10	8.32 ± 0.14	<0.001
Model 1	9.33 ± 0.10	8.88 ± 0.14	0.014
Model 2	9.38 ± 0.12	8.86 ± 0.15	0.009
Model 3	9.34 ± 0.11	8.93 ± 0.14	0.035
Lateral e'			
Crude	12.06 ± 0.14	10.30 ± 0.18	<0.001
Model 1	11.59 ± 0.12	11.18 ± 0.17	0.061
Model 2	11.68 ± 0.14	11.28 ± 0.18	0.097
Model 3	11.62 ± 0.14	11.38 ± 0.17	0.307

Values are mean ± SE

Model 1: adjusted by age and sex.

Model 2: adjusted by age, sex and investigation center.

Model 3: adjusted by age, sex, center, diabetes, obesity, hypertension, smoke and LDL.

Table 6. Crude and adjusted associations of CAC and LV functional parameters, stratified by sex

	Men			Women		
	CAC = 0	CAC > 0	P-value	CAC = 0	CAC > 0	P-value
	N = 175	N = 152		N = 273	N = 85	
GLS						
Crude	-17.83 ± 0.18	-17.96 ± 0.19	0.621	-19.32 ± 0.14	-18.97 ± 0.26	0.229
Model 1	-17.81 ± 0.18	-17.99 ± 0.20	0.515	-19.38 ± 0.14	-18.78 ± 0.27	0.059
Model 2	-17.83 ± 0.18	-17.96 ± 0.19	0.882	-19.32 ± 0.14	-18.97 ± 0.26	0.038
Model 3	-17.86 ± 0.22	-17.95 ± 0.21	0.777	-19.32 ± 0.17	-18.70 ± 0.28	0.068
Mitral E/e'						
Crude	6.45 ± 0.14	7.37 ± 0.15	<0.001	7.23 ± 0.11	7.81 ± 0.20	0.010
Model 1	6.66 ± 0.14	7.14 ± 0.15	0.026	7.39 ± 0.10	7.30 ± 0.19	0.690
Model 2	6.57 ± 0.16	7.02 ± 0.15	0.049	7.28 ± 0.12	7.25 ± 0.20	0.897
Model 3	6.57 ± 0.16	7.00 ± 0.15	0.059	7.32 ± 0.12	7.17 ± 0.20	0.550
Septal e'						
Crude	9.39 ± 0.15	8.18 ± 0.16	<0.001	9.78 ± 0.14	8.57 ± 0.25	<0.001
Model 1	9.11 ± 0.15	8.50 ± 0.16	0.008	9.55 ± 0.13	9.29 ± 0.24	0.345
Model 2	9.02 ± 0.18	8.52 ± 0.17	0.051	9.61 ± 0.14	9.26 ± 0.25	0.228
Model 3	9.03 ± 0.18	8.54 ± 0.17	0.052	9.57 ± 0.14	9.35 ± 0.24	0.449
Lateral e'						
Crude	12.06 ± 0.21	10.38 ± 0.23	<0.001	12.07 ± 0.18	10.15 ± 0.32	<0.001
Model 1	11.51 ± 0.20	10.99 ± 0.21	0.090	11.69 ± 0.15	11.36 ± 0.28	0.298
Model 2	11.51 ± 0.24	11.18 ± 0.22	0.328	11.78 ± 0.17	11.32 ± 0.29	0.191
Model 3	11.48 ± 0.23	11.24 ± 0.22	0.456	11.72 ± 0.16	11.45 ± 0.28	0.421

Values are mean ± SE

Model 1: adjusted by age.

Model 2: adjusted by age and investigation center.

Model 3: adjusted by age, investigation center, diabetes, obesity, hypertension, smoke and LDL.

7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Hipotetizamos que DAC subclínica já está associada a alterações em parâmetros de função sistólica e diastólica ventricular esquerda, mesmo antes da manifestação clínica dessas doenças. Para isso investigamos na coorte ELSA-Brasil, indivíduos sem doença cardiovascular que realizaram tomografia com escore de cálcio coronariano e ecocardiograma. Observamos uma associação entre aterosclerose subclínica ($CAC > 0$) e os parâmetros funcionais do ventrículo esquerdo, porém grande parte dessas associações foram explicadas por idade e o sexo, determinantes importantes do CAC, do GLS e dos parâmetros diastólicos do VE. Além disso, outros fatores de risco cardíacos, como raça branca, hipertensão, diabetes, índice de massa corporal, LDL, tabagismo e síndrome metabólica também estão associados ao CAC e aos parâmetros funcionais ecocardiográficos, contribuindo com as associações encontradas.

O racional teórico para nossa hipótese é que disfunção endotelial, inflamação e disfunção microvascular estão envolvidos tanto na patogênese da aterosclerose quanto da insuficiência cardíaca e que, portanto, poderiam justificar uma associação entre as formas subclínicas dessas patologias. Além disso, fatores de risco em comum atuam de forma sinérgica nessas doenças.

Os resultados apresentados não permitiram corroborar nossa hipótese de uma associação direta entre CAC e parâmetros funcionais VE, porém a maioria da população avaliada é relativamente saudável e não apresentava sinais de aterosclerose medido pelo CAC. À partir disso, poderíamos justificar a necessidade de uma carga aterosclerótica mínima ou com um curso mais prolongado até o aparecimento de alterações dos parâmetros funcionais do VE, mesmo na sua forma subclínica.

O fato de a ecocardiografia ter sido realizada na coorte em onda anterior à tomografia em três centros pode ter influenciado nos resultados, podendo-se aventar que a história natural da aterosclerose e da disfunção cardíaca tenham cursos temporais diversos ou que seus fatores de risco atuem de forma diferente nesses estágios.

Não obstante, a refutação da nossa hipótese pode estar corretamente indicando a independência da apresentação dessas duas doenças. A IC pode ser a apresentação clínica final de outros mecanismos de injúria além da isquemia, como hipertensão, valvulopatias e outras causas conhecidas de IC. Neste caso, reforça-se a ideia da importância da prevenção primordial dos fatores de risco, oportunizando a promoção da saúde global antes da instalação dos mecanismos adaptativos e de injúria cardiovascular.

A questão de pesquisa continua em aberto e novos modelos empíricos poderiam ajudar a esclarecê-la, entre eles: a) aumentar a amostra e o número de desfechos, permitindo melhor avaliar o impacto de covariáveis. b) realização dos exames de forma contemporânea. c) avaliação longitudinal dos desfechos, seguindo a evolução temporal desses marcadores subclínicos e a instalação da manifestação clínica das doenças d) usar outros biomarcadores das doenças subclínicas para testar a mesma hipótese, como BNP, marcadores de inflamação e avaliação da função endotelial.

Em resumo, embora DAC e disfunção ventricular subclínicas compartilhem mecanismos e fatores de risco em comum, no presente estudo não observamos associação independente entre as duas condições. A detecção de doença cardiovascular subclínica pode ajudar no reconhecimento das suas alterações fisiopatológicas, e talvez represente uma janela de oportunidade para implementação de intervenções. Mais estudos buscando marcadores simples de avaliar na prática clínica são de grande importância para auxiliar no tratamento mais efetivo das doenças cardíacas.

8. ASPECTOS ÉTICOS E REGULATÓRIOS

O estudo ELSA-Brasil é uma coorte multicêntrica financiada pelo governo federal através dos Ministérios da Saúde e Ministérios da Ciência, Tecnologia e Inovação (FINEP 01 06 0010.00, 01 10 0643.00 RS, 01 06 0212.00 BA, 01 06 0300.00 ES, 01 06 0278.00 MG, 01 06 0115.00 SP, 01 06 0071.00 RJ) e CNPq.

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Pesquisa e Ética das instituições envolvidas e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Todos os participantes forneceram por escrito o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os manuais e protocolos encontram-se arquivados no estudo e disponíveis através dos pesquisadores e Comitê Diretivo. Esta proposta específica foi previamente submetida e aprovada pelo Comitê de Publicações do ELSA.

9. APÊNDICE A

Associação de CAC com parâmetros funcionais do VE:

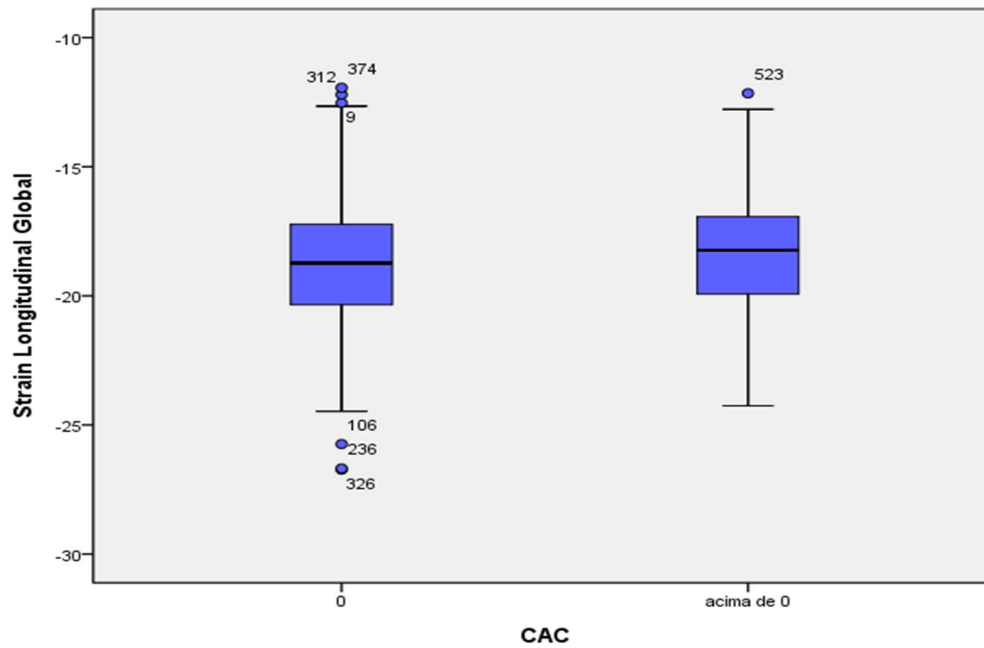


Figura 2: Associação CAC e GLS

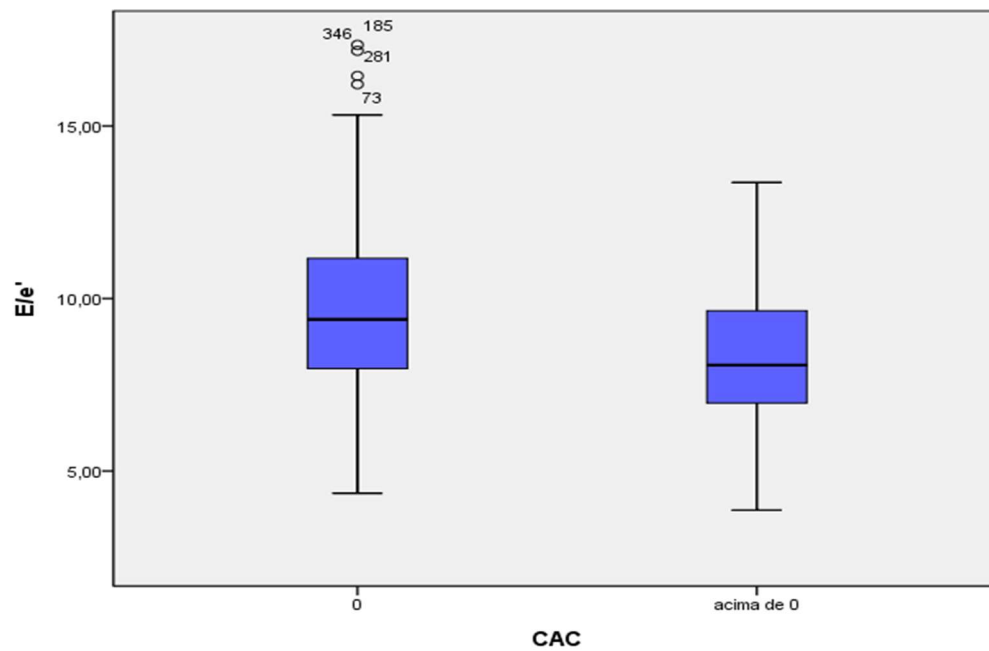


Figura 3. Associação CAC e relação E/e'

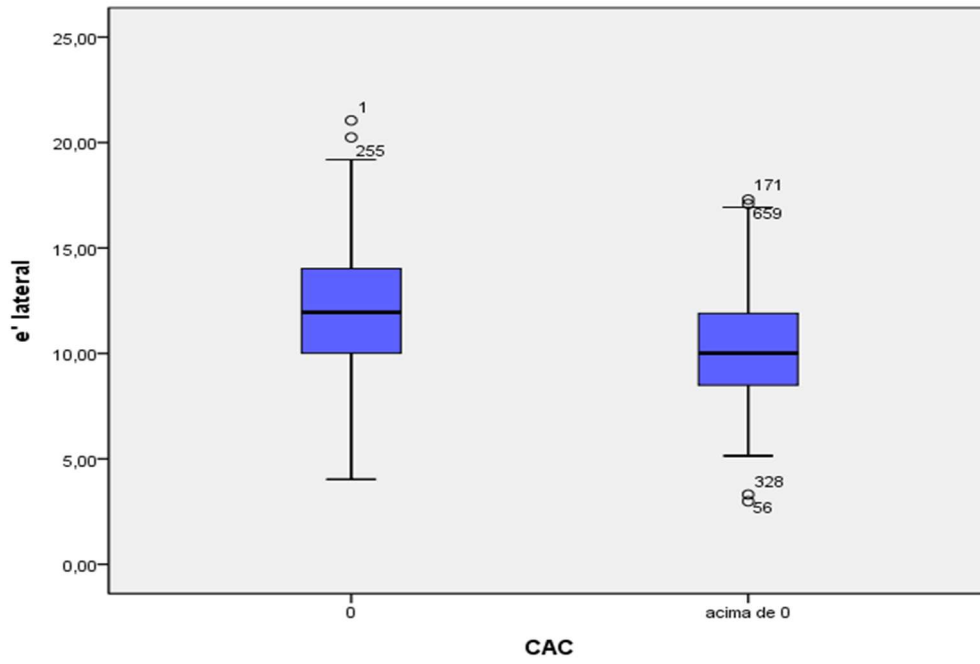


Figura 4. Associação CAC e e' lateral

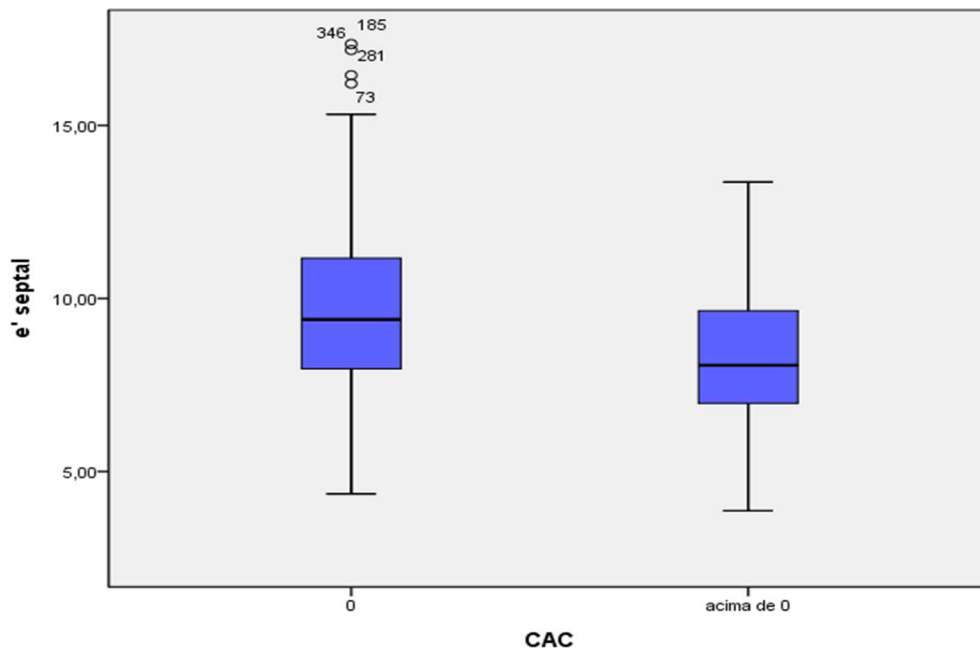


Figura 5. Associação CAC e e' septal

10. APÊNDICE B

Associação de CAC com parâmetros funcionais do VE estratificado por sexo:

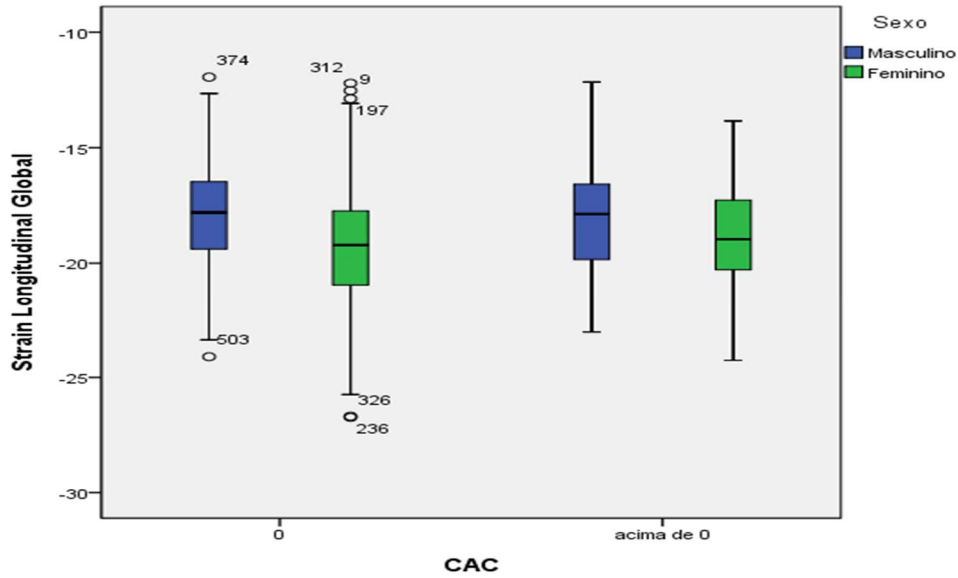


Figura 6. Associação CAC e GLS

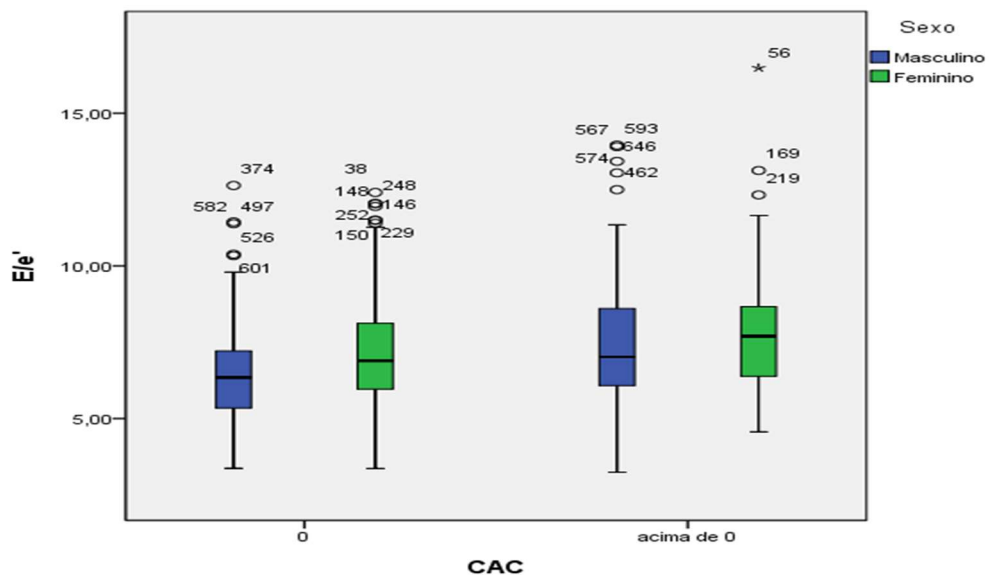


Figura 7. Associação CAC e relação E/e'

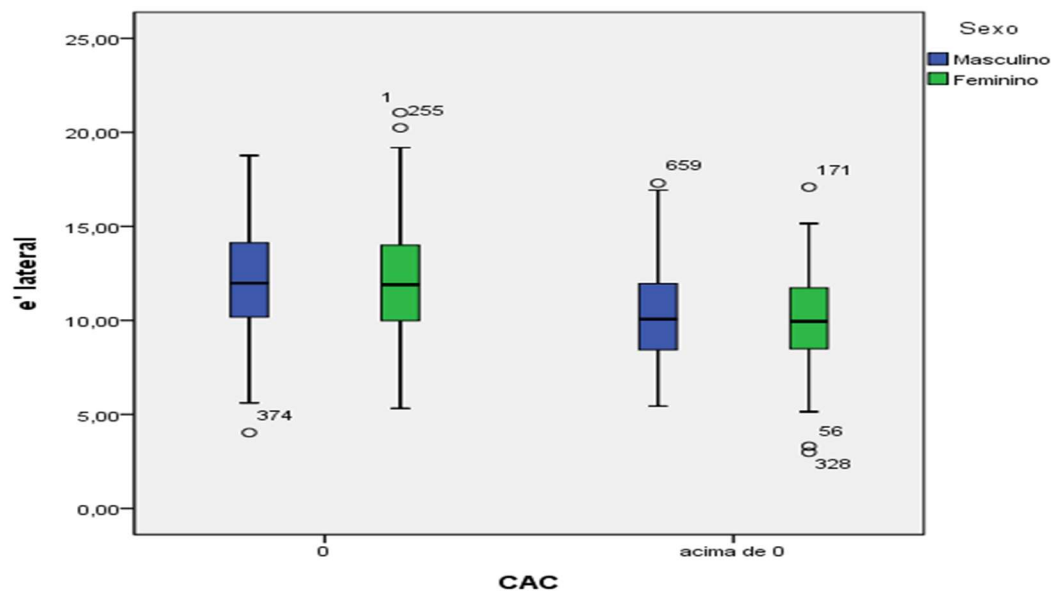


Figura 8. Associação CAC e e' lateral

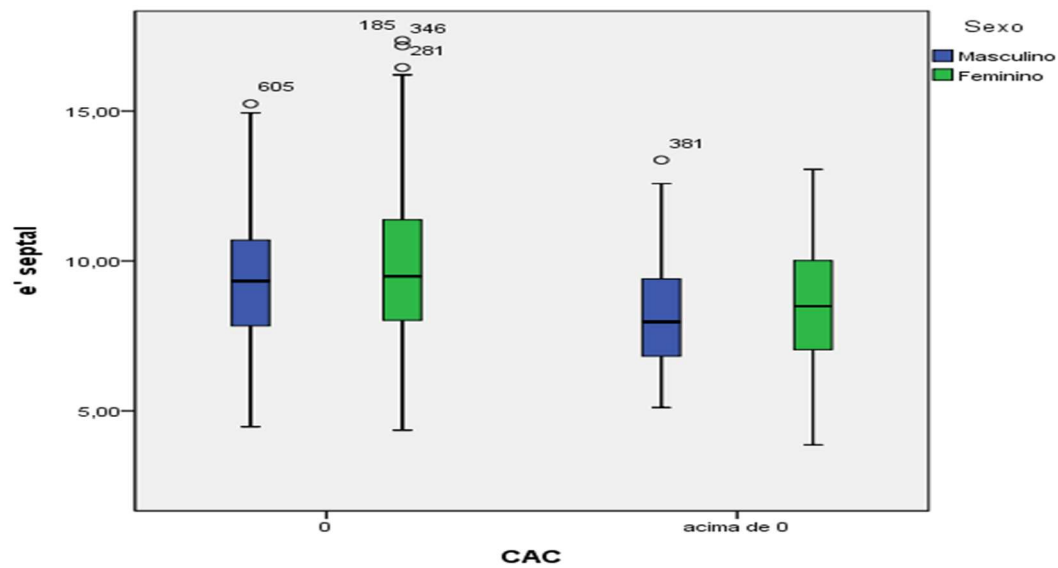


Figura 9. Associação CAC e e' septal