

Acometimento da Função Ventricular Direita em Pacientes com Esclerose Sistêmica e Doença Pulmonar Intersticial: Avaliação pelo Doppler Tecidual

Impairment of Right Ventricular Function in Patients with Systemic Sclerosis and Interstitial Lung Disease: Tissue Doppler Evaluation

Ana Clara Tude Rodrigues¹ ; Fernando U. Kay¹ ; Marina Roque¹ ; Thais Emerick Henriques Gripp¹ ; Derly Becker¹; Ana Lucia Arruda¹ ; Giovanni Guido Cerri¹ ; Percival D. Sampaio-Barros² 

InRad - HC- Universidade de São Paulo¹, São Paulo, SP, Brasil. Divisão de Reumatologia, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina², Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Resumo

Introdução: A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune do tecido conjuntivo que cursa com fibrose e disfunção microvascular. O envolvimento dos órgãos viscerais, incluindo os pulmões e o coração, é a principal causa de óbito na ES. Nesse contexto, analisamos a relação entre os parâmetros ventriculares direitos (VD) pela ecocardiografia com Doppler tecidual e o acometimento pulmonar em pacientes com ES.

Métodos: Os pacientes que preencheram os Critérios de Classificação da ES de 2013 foram submetidos à ecocardiografia com Doppler tecidual para avaliação da função sistólica (fração de ejeção) ventricular esquerda (VE), enquanto a função sistólica do VD foi avaliada por meio da fração de variação de área do VD (*fractional area change* — FAC), velocidade (sistólica) do Doppler tecidual, índice de desempenho miocárdico (IDM) e excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE). A pressão sistólica pulmonar foi estimada por insuficiência tricúspide. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax avaliou a presença de fibrose pulmonar. De acordo com os resultados da TCAR, os pacientes foram divididos em 2 subgrupos: Grupo I, incluindo pacientes com fibrose pulmonar (n=26), e Grupo II sem fibrose (n=17).

Resultados: Entre os 43 pacientes com ES, a maioria era do sexo feminino (86%) com idade de 51 ± 12 anos. Todos os pacientes apresentavam função ventricular sistólica normal, avaliada pela FEVE > 55% e FAC VD > 35%. Não houve diferença significativa em termos de idade ou duração da doença para os grupos. Exceto pela diminuição das velocidades do Doppler tecidual em pacientes com fibrose pulmonar, todos os índices de desempenho do VD foram semelhantes.

Conclusão: Em pacientes com ES e fibrose pulmonar, o Doppler tecidual identifica acometimento miocárdico longitudinal precoce do VD, apesar do desempenho sistólico radial preservado do VD.

Palavras-chave: Esclerose Sistêmica; Doppler tecidual; Fibrose Pulmonar.

Abstract

Introduction: Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune tissue connective disease that courses with fibrosis and microvascular dysfunction. Involvement of the visceral organs, including the lungs and heart, is the main cause of death among patients with SSc. In this context, here we analyzed the relationship between right ventricle (RV) parameters assessed by tissue Doppler echocardiography and lung involvement in patients with SSc.

Methods: Patients fulfilling the 2013 SSc Classification Criteria underwent tissue Doppler echocardiography for the assessment of left ventricular (LV) systolic function (ejection fraction) and RV fractional area change (FAC), tissue Doppler s' (systolic) velocity, myocardial performance index, and tricuspid annular plane systolic excursion for the assessment of RV systolic function. Pulmonary systolic pressure was estimated using tricuspid regurgitation. Chest high-resolution computed tomography was used to evaluate the presence of pulmonary fibrosis. The patients were divided into two subgroups accordingly: Group I, patients with pulmonary fibrosis (n=26); and Group II, those without fibrosis (n=17).

Correspondência: Ana Clara Tude Rodrigues. •

Instituto de Radiologia (InRad). Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 75.

CEP 05403-010, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil.

E-mail: ana.rodrigues@hc.fm.usp.br

Artigo recebido em 28/7/2022; revisado em 4/8/2022; aceito em 8/8/2022

DOI: 10.47593/2675-312X/20223503eabc331



Results: Among the 43 patients with SSc, most were female (86%), and the mean age was 51 ± 12 years. All patients had normal systolic ventricular function as evidenced by an LV ejection fraction $> 55\%$ and an RV FAC $> 35\%$. No significant intergroup difference was noted in age or disease duration. Except for a decreased tissue Doppler s' velocity in patients with lung fibrosis, all indexes of RV performance were similar. Conclusion: In patients with SSc and pulmonary fibrosis, tissue Doppler identified early RV longitudinal myocardial involvement despite preserved RV radial systolic performance.

Keywords: Systemic Sclerosis; Tissue Doppler; Pulmonary Fibrosis.

Introdução

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune do tecido conjuntivo que cursa com disfunção endotelial resultando em lesões vasculares difusas, produção excessiva de colágeno e fibrose da pele e dos principais órgãos, incluindo pulmões, rins e coração.¹ Tendo em vista que as manifestações pulmonares fibróticas e vasculares da ES, incluindo hipertensão pulmonar e fibrose pulmonar, são as principais causas de óbito,² o reconhecimento precoce do acometimento pulmonar e cardíaco é essencial para o tratamento adequado desses pacientes. O acometimento cardíaco inclui disfunção cardíaca direita devido a hipertensão pulmonar, fibrose miocárdica e acometimento pericárdico, e geralmente está associado a mau prognóstico.³ Não está claro se o acometimento do ventrículo direito (VD) resulta de lesão direta do órgão ou indiretamente de doença pulmonar (hipertensão pulmonar e fibrose). A estimativa não invasiva da função do VD com imagens é um desafio devido à geometria complexa do VD. Como o Doppler tecidual e a ecocardiografia têm sido utilizados adequadamente para avaliar a função do VD e as pressões pulmonares, analisamos a relação entre o desempenho do VD e o acometimento pulmonar em pacientes com ES.

Métodos

Pacientes: Nossa população foi composta por pacientes ambulatoriais maiores de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de ES de acordo com os Critérios de Classificação de 2013.⁴ Apenas pacientes com função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) normal (fração de ejeção do VE $> 0,55$) e função VD preservada (avaliada por uma fração de área $> 35\%$) foram incluídos no estudo. Pacientes com janelas ecocardiográficas subótimas foram excluídos. Todos os pacientes deram consentimento informado por escrito para participar do estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional local.

Ecocardiografia: Um ecocardiografista experiente realizou um exame ecocardiográfico abrangente em todos os pacientes com um equipamento disponível comercialmente (Artida, Toshiba, Japão). Diâmetro, função sistólica (fórmula de Teichholz) e massa ventricular esquerda (VE) foram medidos a partir de imagens bidimensionais obtidas a partir do corte paraesternal eixo longo. O volume atrial esquerdo foi obtido a partir de cortes de duas e quatro câmaras usando o método biplanar de Simpson modificado. A função diastólica foi avaliada com Doppler transmitral, com o volume da amostra colocado nas extremidades da valva mitral do plano apical de quatro câmaras, para obter registros da velocidade da

onda precoce (E) e tardia (A) e do tempo de desaceleração da onda E. As velocidades do Doppler tecidual foram obtidas a partir do anel septal basal e mitral lateral para registrar as velocidades precoces (e') miocárdicas ao Doppler tecidual. As imagens foram obtidas ao final da expiração, e a média de três ciclos foi utilizada para análise.

Avaliação da função do VD: O desempenho do VD foi avaliado por meio da fração de variação de área (*fractional area change* — FAC) do VD, definida como: $(\text{área diastólica final} - \text{área sistólica final}) / \text{área diastólica final} \times 100$. A partir do corte apical de 4 câmaras, as bordas endocárdicas da parede livre do VD e do septo foram traçadas para a obtenção da área diastólica final, identificada pelo início da onda R do ECG a partir de um eletrocardiograma registrado simultaneamente e da sístole final, considerada a menor cavidade ventricular direita antes da abertura da valva tricúspide. A velocidade sistólica (s') miocárdica ao Doppler tecidual foi obtida no corte apical quatro câmaras, com o volume da amostra posicionado na base lateral do anel tricúspide. O índice de desempenho miocárdico (IDM) foi obtido a partir de registros de Doppler tecidual medidos a partir da parede lateral do VD e calculado como $(a - b)/b$, onde (a) foi dado como o intervalo entre o final da velocidade anular diastólica tardia até o início da velocidade anular diastólica precoce, ao passo que (b) foi medido do início até o final da velocidade anular sistólica. A excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) foi adquirida posicionando-se um cursor de modo M através do anel tricúspide e medindo-se a distância do movimento longitudinal do anel durante o período sistólico. A pressão sistólica pulmonar foi medida a partir da velocidade do jato de regurgitação tricúspide e somada à pressão atrial direita estimada pelo diâmetro da veia cava inferior em repouso e após a excursão respiratória. O diagnóstico de hipertensão pulmonar foi considerado quando a pressão sistólica pulmonar estimada era > 36 mmHg pelo ecocardiograma com Doppler.

Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax: A TCAR de tórax foi realizada dentro do período de um mês após o ecocardiograma para avaliar a presença de fibrose pulmonar. Considerou-se a presença de doença pulmonar intersticial fibrótica com base nos seguintes achados: opacidades reticulares, bronquiolectasia de tração ou faveolamento (isolado ou em combinação). De acordo com os resultados da TCAR de tórax, os pacientes foram divididos em 2 grupos: Grupo I, composto por pacientes com ES com fibrose pulmonar; e Grupo II, composto por pacientes com ES sem fibrose pulmonar. Os estudos foram revisados em consenso por radiologistas cardiotorácicos com um (T.G.) e seis anos (E.K.) de experiência em TCAR. (Figura 1)

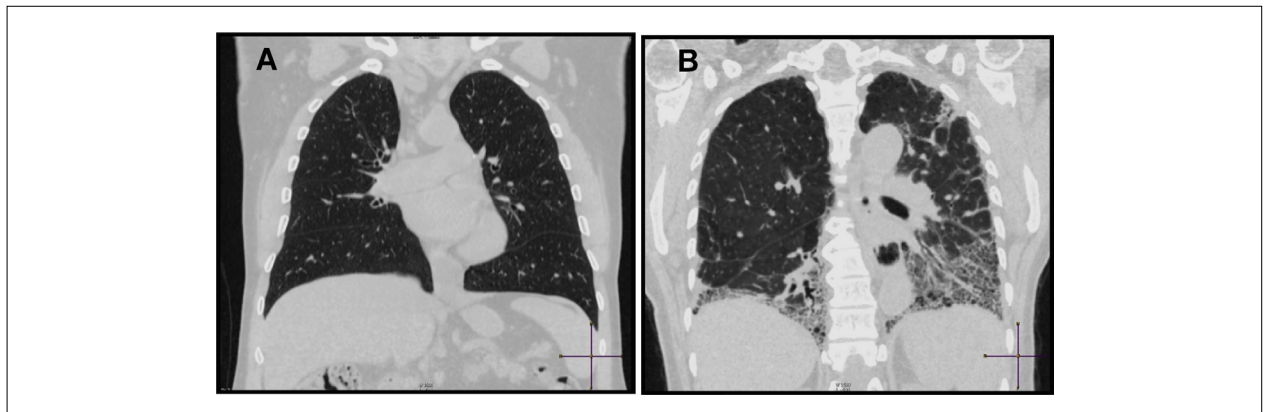


Figura 1 – Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução com pacientes com esclerose sistêmica mostrando: (A)- Reconstrução coronal de parênquima pulmonar normal e (B)- Reconstrução coronal de doença pulmonar intersticial fibrótica associada à ES, mostrando opacidades reticulares, bronquiectasia de tração e faveolamento.

Análise estatística: As variáveis contínuas são expressas em média $\pm$ desvio padrão e as variáveis categóricas são expressas em porcentagens. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student bilateral, e as variáveis categóricas foram testadas pelo teste do qui-quadrado ou de Fisher. Considerou-se $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

As medidas ecocardiográficas da função do VD (FAC, TAPSE, IDM, s') foram repetidas para 15 pacientes por dois leitores (ACR e MR) para avaliar a variabilidade intra e interobservador. A variabilidade foi calculada como a diferença entre as 2 observações dividida pela média das observações e expressa em porcentagem.

Resultados

Dentre os 51 pacientes que realizaram ecocardiograma, oito foram excluídos, cinco deles por não terem realizado TCAR de tórax, dois por apresentarem imagens ecocardiográficas subótimas e um por disfunção grave do VE, sendo o grupo final composto por 43 pacientes. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (86%), com idade média de 51 ± 12 anos e duração média da doença de $11,4 \pm 8,7$ anos (mediana de 9,5 anos). A FEVE média foi de $0,63 \pm 0,04$, enquanto o índice de massa do VE foi de 92 ± 28 g/m². Em relação à avaliação do VD, a medida da pressão sistólica da artéria pulmonar a partir da regurgitação tricúspide foi factível em 33 pacientes, com valores médios de 30 ± 14 mmHg. A hipertensão pulmonar mostrou-se incomum nesse grupo, com apenas cinco pacientes (15%) apresentando pressão sistólica pulmonar acima de 36 mmHg. Os demais índices de avaliação do desempenho do VD foram normais, conforme observado pela medida TAPSE (22 ± 4 mm) e onda s' do VD ($12,7 \pm 2,7$ cm/s). A FAC média foi de $47 \pm 7\%$. O índice de desempenho miocárdico (IDM) do VD ao Doppler tecidual para toda a população também estava dentro da faixa normal ($0,47 \pm 0,10$).

Análise da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax: De acordo com os resultados da TCAR, havia 26 pacientes no Grupo I (fibrose pulmonar) e 17 pacientes no grupo II (sem fibrose pulmonar). Não houve diferença significativa de idade ou sexo entre os grupos, mas a duração da doença foi maior para pacientes com fibrose pulmonar

($12,9 \pm 10$ anos vs. $8,1 \pm 4,9$ anos, $p < 0,03$). A função e a massa sistólica do ventrículo esquerdo também se mostraram semelhantes entre os grupos. Em relação à avaliação da função do VD, exceto pela diminuição significativa ($p = 0,02$) das velocidades s' ao Doppler tecidual em pacientes com fibrose pulmonar na TC de tórax, todos os índices de desempenho do VD foram semelhantes, conforme observado na Tabela 1.

Discussão

Como a fibrose pulmonar e a hipertensão pulmonar são as principais causas de óbito na ES,⁵ o pulmão foi o único acometimento visceral incluído nos Critérios de Classificação de 2013.⁴ O reconhecimento precoce do acometimento pulmonar é essencial, pois mais de dois terços dos pacientes terão alterações intersticiais na TCAR de tórax,⁶ uma ferramenta bem estabelecida como precisa e não invasiva para detectar e caracterizar a fibrose pulmonar.⁷ O padrão da TCAR em pacientes com ES é geralmente pneumonia

Tabela 1 - Variáveis clínicas e ecocardiográficas para pacientes com (Grupo I) e sem (Grupo II) fibrose pulmonar.

	Grupo I (n=26)	Grupo II (n=17)	p
Idade (anos)	53 $\pm$ 11	51 $\pm$ 12	NS
Sexo feminino (n%)	23 (88%)	16 (94%)	NS
Duração da doença (anos)	12,9 $\pm$ 10	8,1 $\pm$ 4,9	0,03
FEVE (%)	62 $\pm$ 2	64 $\pm$ 4	NS
Índice de massa do VE (g/m ²)	92 $\pm$ 18	89 $\pm$ 34	NS
Relação E/e' septal	11 $\pm$ 4	11 $\pm$ 3	NS
FAC (%)	48 $\pm$ 6	45 $\pm$ 6	NS
S' VD (cm/s)	11,9 $\pm$ 1,6	13,5 $\pm$ 2,4	0,02
IDMVD	0,48 $\pm$ 0,1	0,46 $\pm$ 0,1	NS
TAPSE (mm)	22,0 $\pm$ 3,2	23,3 $\pm$ 4,8	NS
PSAP (mmHg)	32 $\pm$ 16	28 $\pm$ 12	NS

VE: ventrículo esquerdo; FE: fração de ejeção; FAC: fração de variação de área; VD: ventrículo direito; onda s' ao Doppler tecidual sistólica de s' ; IDM: índice de desempenho miocárdico; TAPSE: Excursão sistólica do plano anular da valva tricúspide; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

intersticial inespecífica, com maior proporção de opacidades em vidro fosco e menor proporção de reticulação irregular.⁸ Estudamos dois grupos de pacientes com ES com TCAR, um com fibrose pulmonar e outro sem fibrose, e mostramos que pacientes com ES e fibrose pulmonar apresentam velocidades s' ao Doppler tecidual significativamente menores quando comparados com pacientes sem fibrose. Observou-se uma diminuição das velocidades ao Doppler tecidual em pacientes com ES, juntamente com o aumento do IDM, em associação com pior prognóstico,⁹ permitindo especular que a disfunção do VD poderia estar relacionada à fibrose do VD. Nossos achados são inéditos porque mostramos a associação de uma diminuição da função longitudinal do VD com a presença de fibrose pulmonar. Demonstrou-se que a fibrose miocárdica do VD ocorre concomitantemente com fibrose pulmonar em estudos patológicos, de modo que é concebível que a disfunção do VD (avaliada pelas velocidades s' do VD) resulte da fibrose do VD, particularmente nesta amostra, com baixa prevalência de hipertensão pulmonar (apenas cinco pacientes). Reconhecemos que esta hipótese é predominantemente especulativa, pois não foram realizadas biópsias endomiocárdicas para correlacionar achados histopatológicos com técnicas de imagem; entretanto, esses pacientes não apresentavam outra cardiopatia direita que explicasse totalmente a diminuição das velocidades ao Doppler tecidual. Além disso, a biópsia endomiocárdica também apresenta algumas desvantagens: a fibrose miocárdica pode ser encontrada em distribuição irregular por todo o miocárdio, limitando a precisão da biópsia, além de ser invasiva e não isenta de risco e de não haver estudos com cardiopatia subclínica. Estudos histopatológicos comparando pacientes com ES e hipertensão pulmonar idiopática mostraram quantidade semelhante de fibrose miocárdica do VD, mas mais inflamação em pacientes com ES.¹⁰ O Doppler tecidual foi capaz de identificar disfunção incipiente do VD melhor do que outros parâmetros convencionais de desempenho do VD. As velocidades do Doppler tecidual são reduzidas nas cardiomiopatias e têm sido utilizadas para detecção pré-clínica de diversas doenças. Também não encontramos associação com TAPSE, principalmente ligada à hipertensão pulmonar.¹¹ A avaliação da função do VD é fundamental nesses pacientes, pois estudos que analisam a sobrevida com ES mostraram pior sobrevida em pacientes com pressão atrial direita média elevada e índice cardíaco baixo. Um estudo comparando pacientes com ES com um grupo controle utilizando ecocardiograma com Doppler tecidual observou diminuição da disfunção biventricular sistólica e diastólica nesses pacientes; após três anos de seguimento, também foi evidenciada deterioração desses índices.¹²

Referências

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9.
2. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RC, Rocha LF, Del Rio AP, Samara AM, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol*. 2012 Oct;39(10):1971-8. doi: 10.3899/jrheum.111582.
3. Bruni C, Ross L. Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the

A prevalência de HP na ES é variável e depende do método de detecção e da população estudada. Embora o cateterismo cardíaco seja considerado o padrão-ouro para a investigação da HP, o ecodopplercardiograma tem funcionado como importante fator de triagem na prática reumatológica diária.¹³ Utilizando o ecodopplercardiograma transtorácico, observou-se uma prevalência de HAP em 13% a 35%.¹⁴ Este estudo apresentou baixa prevalência de HP provavelmente devido à exclusão de pacientes com disfunção miocárdica direita e esquerda. Além disso, não houve diferença significativa quanto à presença de HP dentro dos subgrupos.

A velocidade s' ao Doppler tecidual poderia, assim, ser utilizada como possível preditor de disfunção do VD e possível fibrose pulmonar em pacientes com ES. O Doppler tecidual tem a vantagem de ser menos dependente da carga do que os índices usuais utilizados para avaliar o desempenho miocárdico do VD e pode ser usado para monitorar serialmente o desempenho do VD em pacientes com ES. A velocidade s' do VD representa a integral da velocidade de encurtamento miocárdico da base ao ápice e, portanto, fornece informações sobre a função ventricular global, e não regional.

Limitações: Como dito acima, a presença de fibrose miocárdica do VD só pode ser especulada, uma vez que não foi realizada biópsia endomiocárdica nessa população; além disso, a ressonância magnética com realce tardio tem sido utilizada para avaliar a presença de fibrose miocárdica no ventrículo esquerdo,¹⁵ portanto, mais estudos seriam necessários para identificar o padrão e a presença de fibrose do VD em associação com fibrose pulmonar na ES.

Em conclusão, o presente estudo mostrou que as velocidades sistólicas ao Doppler tecidual podem ser um indicador precoce de envolvimento miocárdico do VD em pacientes com ES e fibrose pulmonar, podendo talvez monitorar o desempenho do VD nessa população.

Contribuição dos autores

Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento deste artigo. Rodrigues ANT: concepção e redação do manuscrito; Kay FU: avaliação da tomografia; Roque MCF e Becker D: realização de exames e medidas; Gripp TEH: avaliação da tomografia; Arruda AL: redação do manuscrito; Cerri GG e Sampaio-Barros PD: revisão do manuscrito.

Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

5. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1897-1905. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211448.
6. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2021 Feb;80(2):219-227. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217455.
7. Khanna SA, Nance JW, Suliman SA. Detection and Monitoring of Interstitial Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2022 May;24(5):166-173. doi: 10.1007/s11926-022-01067-5.
8. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020 Mar;8(3):304-320. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30480-1.
9. Hsiao SH, Lee CY, Chang SM, Lin SK, Liu CP. Right heart function in scleroderma: insights from myocardial Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(5):507-14. doi: 10.1016/j.echo.2005.12.003.
10. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation*. 2001 Jul 10;104(2):128-30. doi: 10.1161/01.cir.104.2.128.
11. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Nov 1;174(9):1034-41. doi: 10.1164/rccm.200604-547OC.
12. D'Alto M, Cuomo G, Romeo E, Argiento P, Iudici M, Vettori S, et al. Tissue Doppler imaging in systemic sclerosis: a 3-year longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):673-80. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.004.
13. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, Jaïs X, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev*. 2019; 28(153):190023. doi: 10.1183/16000617.0023-2019.
14. Ramirez A, Varga J. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: clinical manifestations, pathophysiology, evaluation, and management. *Treat Respir Med*. 2004;3(6):339-52. doi: 10.2165/00151829-200403060-00002.
15. Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, Mitseas P, Economopoulos N, Kampolis C, et al. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2007 Nov;56(11):3827-36. doi: 10.1002/art.22971.