

Avaliação da Fibrose Miocárdica pela Análise da Deformação Miocárdica à Ecocardiografia

Assessment of Myocardial Fibrosis by Myocardial Deformation Analysis via Echocardiography

Luiz Mário Baptista Martinelli,¹ Fábio Fernandes,¹ Juliano Novaes Cardoso,¹ Viviane Tiemi Hotta¹

Universidade de São Paulo, Instituto do Coração,¹ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

A fibrose do miocárdio (FM) é uma condição patológica comum a diversas doenças do coração, sejam elas primárias ou secundárias. A FM difusa está presente em quase todas as doenças cardíacas e tem papel fundamental no desenvolvimento da insuficiência cardíaca (IC). Diversos estudos demonstraram que a presença de FM é preditor de desfechos negativos em diversas cardiopatias, o que mostra a importância deste fator na prática clínica. Assim, métodos diagnósticos de FM ainda em fases subclínicas ou já com doenças do coração instaladas se tornam ferramentas importantes para o diagnóstico precoce, estratificação de riscos diversos e/ou seguimento de evolução das patologias. Apesar de ser o exame não invasivo de maior acurácia para a pesquisa de FM, a ressonância magnética do coração (RMC) é um exame pouco disponível e de alto custo. Uma alternativa de maior disponibilidade e baixo custo para avaliação das doenças do coração e pesquisa de FM é o ecocardiograma com avaliação da deformação do miocárdio ("strain") pela técnica de *Speckle Tracking* (STE). Estudos demonstram que valores reduzidos do "strain" (global e segmentar) em diversas patologias do coração têm relação com a presença e o grau de FM avaliado pela RMC ou pela análise histológica dos tecidos. A pesquisa de FM por ecocardiograma com análise da deformação do miocárdio pela STE tem ganhado mais espaço na rotina clínica e de pesquisa por ser um exame de fácil execução e baixo custo. Os resultados encontrados por esta técnica podem ter impacto diagnóstico, terapêutico e prognósticos relevantes para a prática clínica.

A fibrose do miocárdio (FM) é uma condição patológica comum a diversas doenças crônicas do coração, sejam elas primárias ou secundárias a doenças sistêmicas com acometimento cardíaco. A FM difusa está presente em quase todas as doenças do coração e tem papel fundamental no desenvolvimento da insuficiência cardíaca (IC).¹ A FM é comumente encontrada após um insulto isquêmico, porém outras causas como patologias que levam a sobrecarga de pressão

ou volume, Diabetes Mellitus, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada, miocárdio não compactado, displasia arritmogênica do ventrículo direito e doenças sistêmicas como sarcoidose são causas de FM.² Diversos estudos já demonstraram que a presença de FM é preditor de desfechos negativos em diversas cardiopatias e na IC, o que mostra a importância deste fator na prática clínica.¹⁻³

A FM ocorre a partir da deposição de matriz extracelular (MEC) no tecido miocárdico, levando ao excesso de colágeno em relação aos cardiomiócitos.² Em resposta a um evento agressor, há a ativação de células inflamatórias e citocinas que levam à proliferação de fibroblastos cardíacos que desempenham papel importante na produção elevada de colágeno e de outras proteínas da MEC. A expansão exagerada da MEC inicia um processo adaptativo do miocárdio que progressivamente gera distorção da arquitetura das fibras musculares, altera a fisiologia dos cardiomiócitos e leva à disfunção progressiva do músculo cardíaco com perda de complacência e/ou da contratilidade miocárdica.^{1,3-4} O processo de FM é o estágio final das miocardiopatias, o qual resulta em dano irreversível à estrutura do miocárdio e às funções celulares e elétricas, com consequente remodelamento das cavidades. O grau de FM está relacionado com a gravidade da disfunção ventricular.⁵

O diagnóstico de FM cada vez mais se mostra importante no contexto das miocardiopatias, já que traduz a evolução estrutural patológica relacionada à IC nas doenças do coração e corrobora a necessidade de integrar seu diagnóstico ao manejo clínico dos pacientes.³ Assim, métodos diagnósticos de FM ainda em fases subclínicas ou já com doenças do coração instaladas se tornam ferramentas importantes para o diagnóstico precoce, estratificação de riscos diversos e/ou seguimento de evolução das patologias.

O padrão ouro para o diagnóstico de FM é a biópsia endomiocárdica.³ No entanto, por ser um exame invasivo com risco de complicações, tem suas indicações restritas a casos em que há IC de início recente com evolução insatisfatória, evoluindo com instabilidade hemodinâmica progressiva e/ou com arritmias ventriculares ou bloqueios atrioventriculares de segundo grau Mobitz II ou terceiro grau que não respondem satisfatoriamente às medidas usualmente adotadas.⁴ Desta forma, métodos diagnósticos não invasivos alternativos de FM são necessários para a prática clínica diária.³

Dentre os métodos diagnósticos não invasivos para o diagnóstico de FM estão a RMC com gadolínio para pesquisa de realce tardio, a tomografia de coração com contraste iodado, o PET CT e o SPECT cardíaco e o ecocardiograma com avaliação da deformação do miocárdio pela técnica de STE.^{2,4}

Palavras-chave

Fibrose endomiocárdica; Deformação Longitudinal Global; Ecocardiografia; Cardiomiopatias.

Correspondência: Luiz Mário Baptista Martinelli •

FMUSP, Unidade de Miocardiopatias, INCOR HCFMUSP, Avenida Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP: 01246-903. São Paulo, SP – Brasil
E-mail: luizmariom@usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20230083>

A RMC, dentre os métodos não invasivos de FM, é considerada a mais acurada por caracterizar melhor o tecido miocárdico.⁴ Por meio do uso de contraste à base de gadolínio e da pesquisa de realce tardio, é possível definir áreas de cicatriz/fibrose focais nos diversos segmentos do coração. Ainda por meio do mapeamento em sequência T1, o método tem o poder de detectar sinais de aumento do volume extracelular compatível com fibrose difusa do miocárdio.^{2,3} No entanto, devido à sua menor disponibilidade em centros periféricos e o alto custo, sua utilização na prática clínica se limita a casos selecionados.

Uma alternativa de maior disponibilidade e baixo custo para avaliação das doenças do coração é o ecocardiograma. A ecocardiografia bidimensional associada à avaliação de deformação do miocárdio pela STE tem se mostrado cada vez mais relevante na prática clínica como ferramenta diagnóstica e prognóstica em diversas patologias do coração.⁶

A STE se baseia na identificação, por software dedicado, de *Speckles* na imagem bidimensional do músculo cardíaco. *Speckle* é um agrupado de pontos na imagem bidimensional que ocorrem devido à interação das ondas de ultrassom com o tecido miocárdico. Estes pontos agrupados são selecionados pelo software e são acompanhados durante o processo de contração e relaxamento do miocárdio. Por meio de seu deslocamento e velocidade, pode-se estimar os valores de deformação ("strain") dos segmentos do miocárdio e de sua taxa de deformação ("strain rate"). A análise da deformação do miocárdio pode ser realizada nos eixos longitudinal, circunferencial e radial.⁶⁻⁸

Atualmente, a STE tem utilidade no diagnóstico e manejo de doenças do miocárdio (primárias ou sistêmicas), valvopatias, doença isquêmica do coração, IC, dissincronia do miocárdio, acometimentos relacionados ao diabetes mellitus e hipertensão arterial, além do diagnóstico e seguimento de cardiotoxicidade por quimioterápicos (indicação mais comum da técnica).⁶

Diversos estudos têm demonstrado que o valor reduzido do "strain" (global e segmentar) nas diversas patologias do coração tem relação com a presença e o grau de FM avaliado pela RMC ou pela análise histológica dos tecidos. A avaliação da deformação do miocárdio pela STE permite avaliar o impacto da doença subjacente na função do miocárdio.⁹

Na CMH, estudos demonstram que o valor reduzido do "strain" global e regional tem relação com a detecção de FM à RMC.¹⁰ Popović et al.¹⁰ demonstraram que pacientes portadores de CMH com fibrose à RMC apresentavam valores de "strain" longitudinal reduzidos; demonstraram, ainda, que a presença de fibrose e a espessura diastólica final da parede do miocárdio foram preditores de valores menores de "strain" longitudinal segmentar. Kobayashi et al.¹¹ compararam os valores de "strain rate" do segmento septal de pacientes com CMH submetidos a miomectomia por obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo com a análise histopatológica e identificaram que valores menores de "strain rate" apresentavam correlação com a magnitude da hipertrofia dos miócitos, grau de fibrose, displasia de arteríolas coronarianas intramurais e desarranjo das fibras do miocárdio.

Gjesdal et al.¹² compararam a massa de tecido cicatricial pós-infarto na doença isquêmica crônica do coração

avaliada pela RMC com os valores encontrados na análise da deformação do miocárdio pela STE. Neste estudo, valores reduzidos de "strain" global longitudinal (SGL) apresentaram correlação inversa significativa com a quantidade de tecido cicatricial à RMC. O SGL foi ainda superior à medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo na identificação de infartos menores.

Recentemente, Nagata et al.¹³ publicaram um estudo avaliando a associação entre a mecânica miocárdica anormal relacionada ao prolapso da valva mitral (PVM), a presença de FM e a associação com arritmias. A publicação revelou que portadores de PVM com FM predominantemente nos segmentos basal e médio da parede inferolateral à RMC apresentaram valores reduzidos de "strain" no segmento basal ífero posterior. Evidenciaram ainda nestes pacientes um padrão anormal de "strain" com dois picos distintos, pré- e pós-sistólico, na parede ífero lateral, que ocorreu com menor frequência no grupo sem FM. Dentre outros, a presença de FM e o padrão anormal de duplo pico de "strain" à análise pela STE mostraram associação com arritmia ventricular.

Slimani et al.,¹⁴ ao estudarem a relação entre pós-carga, FM e "strain" do ventrículo esquerdo no pré- e pós-operatório de pacientes com estenose aórtica submetidos a troca valvar, demonstraram que valores reduzidos de SGL e "strain" global circunferencial (SGC) foram associados a valores maiores de estresse sistólico final da parede do ventrículo esquerdo. A análise da FM pelo estudo histopatológico mostrou que aqueles com estresse sistólico final da parede do VE aumentado apresentavam maior carga de FM e pior evolução no pós-operatório de troca de valva aórtica. Fabiani et al.¹⁵ também demonstraram a associação entre valores reduzidos de SGL e "strain" longitudinal do septo ventricular e a presença de FM em pacientes submetidos a troca valvar aórtica por estenose aórtica e a biópsia do miocárdio.

Em pacientes com IC submetidos a transplante cardíaco, a análise do SGL pela STE do coração do receptor antes do procedimento mostrou correlação com o grau de FM avaliado pela avaliação histopatológica do coração doente, mostrando valores menores de SGL nos corações com mais de 50% de FM. As análises do SGC e da torção do ventrículo esquerdo também mostraram correlação com a presença de FM, porém em menor grau.¹⁶

Kostakou et al.¹⁷ e Leitman et al.¹⁸ ao avaliarem pacientes com diagnóstico de miocardite observaram que estes indivíduos apresentavam valores de SGL reduzidos apesar da fração de ejeção preservada ao ecocardiograma convencional, além de valores reduzidos da deformação do miocárdio em segmentos que apresentavam fibrose ou edema na RMC.

Valores reduzidos de "strain" pela STE do átrio esquerdo e do ventrículo direito também são associados ao achado histopatológico de FM com impactos prognósticos. Lisi et al.⁵ citam em sua revisão sobre a detecção de FM pela STE um estudo do grupo que demonstrou a relação com SGL da parede livre do ventrículo direito e a presença de FM à análise histológica. Referem também estudos que mostram a relação entre SGL reduzido do ventrículo direito com pior prognóstico em doenças como hipertensão pulmonar e IC esquerda. Ainda nesta revisão, citam trabalhos do grupo relacionados

à análise do átrio esquerdo pela STE, os quais demonstraram a associação de valores reduzidos do SGL de pico (SGLP) do átrio esquerdo com a presença de FM em pacientes portadores de insuficiência mitral importante submetidos a reparo valvar por PVM. Citam, ainda, que valores reduzidos do SGLP do átrio esquerdo foram preditores de pior prognóstico (IC e mortalidade) em dois anos.

Apesar de pouco frequente na literatura, alguns estudos também mostraram correlação entre valores reduzidos de “strain” pela técnica de STE e presença de fibrose à RMC em pacientes chagásicos. Gomes et al.¹⁹ demonstraram que, em pacientes com cardiopatia chagásica no estágio A (assintomáticos, com sorologia positiva, sem alterações ao eletrocardiograma e a radiografia de tórax) que apresentavam fibrose miocárdica à RMC, a análise da deformação pela técnica de STE detectou valores reduzidos de “Strain” global longitudinal, circunferencial e radial quando comparados com pacientes que não apresentavam fibrose. Uma metanálise publicada recentemente apurou que pacientes com doença de Chagas forma indeterminada não apresentaram valores de SGL diferentes quando comparados com controles saudáveis. Porém, à análise segmentar, os portadores da DC apresentaram valores reduzidos de

deformação do miocárdio nos segmentos basal e médio da parede septal inferior.²⁰ A aplicação da STE talvez possa ser uma ferramenta complementar para diagnosticar precocemente alterações do miocárdio não detectadas pelos métodos convencionais, eventualmente com implicações clínicas e prognósticas.

A Unidade de Miocardiopatias do Instituto do Coração/HC-FMUSP vem conduzindo um estudo em pacientes chagásicos, sem disfunção ventricular, com fibrose ou edema à RMC que foram submetidos ao tratamento com colchicina durante o período de um ano. Todos os pacientes realizaram ecocardiograma transtorácico com análise da deformação do miocárdio pela STE antes e após o tratamento. Os resultados desta análise são aguardados com a perspectiva que a STE seja capaz de detectar segmentos acometidos por fibrose/edema à RMC.

A pesquisa de FM ao ecocardiograma com análise da deformação do miocárdio pela STE tem cada vez mais ganhado espaço na rotina clínica e de pesquisa por ser um exame de fácil execução e baixo custo. Os resultados encontrados por esta técnica podem ter impacto diagnóstico, terapêutico e prognósticos relevantes para a prática clínica.

Referências

1. López B, Ravassa S, Moreno MU, José GS, Beaumont J, González A, et al. Diffuse Myocardial Fibrosis: Mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Approaches. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(7):479-98. doi: 10.1038/s41569-020-00504-1.
2. Gupta S, Ge Y, Singh A, Gräni C, Kwong RY. Multimodality Imaging Assessment of Myocardial Fibrosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(12):2457-69. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.01.027.
3. González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(15):1696-706. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.021.
4. Mandoli GE, D'Ascenzi F, Vinco G, Benfari G, Ricci F, Focardi M, et al. Novel Approaches in Cardiac Imaging for Non-invasive Assessment of Left Heart Myocardial Fibrosis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:614235. doi: 10.3389/fcvm.2021.614235.
5. Lisi M, Cameli M, Mandoli GE, Pastore MC, Righini FM, D'Ascenzi F, et al. Detection of Myocardial Fibrosis by Speckle-Tracking Echocardiography: from Prediction to Clinical Applications. *Heart Fail Rev*. 2022;27(5):1857-67. doi: 10.1007/s10741-022-10214-0.
6. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, et al. Speckle-Tracking Echocardiography: a New Technique for Assessing Myocardial Function. *J Ultrasound Med*. 2011;30(1):71-83. doi: 10.7863/jum.2011.30.1.71.
7. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):1043-56. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.012.
8. Almeida ALC, Gjesdal O, Mewton N, Choi E, Teixido-Tura G, Yoneyama K, et al. Speckle Tracking by Bidimensional Echocardiography - Clinical Applications. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2013;26(1):38-49.
9. Moharram MA, Lamberts RR, Whalley G, Williams MJA, Coffey S. Myocardial Tissue Characterisation Using Echocardiographic Deformation Imaging. *Cardiovasc Ultrasound*. 2019;17(1):27. doi: 10.1186/s12947-019-0176-9.
10. Popović ZB, Kwon DH, Mishra M, Buakhamsri A, Greenberg NL, Thamarasan M, et al. Association Between Regional Ventricular Function and Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy Assessed by Speckle Tracking Echocardiography and Delayed Hyperenhancement Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(12):1299-305. doi: 10.1016/j.echo.2008.09.011.
11. Kobayashi T, Popovic Z, Bhonsale A, Smedira NG, Tan C, Rodriguez ER, et al. Association Between Septal Strain Rate and Histopathology in Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy Patients Undergoing Septal Myectomy. *Am Heart J*. 2013;166(3):503-11. doi: 10.1016/j.ahj.2013.06.011.
12. Gjesdal O, Vartdal T, Hopp E, Lunde K, Brunvand H, Smith HJ, et al. Left Ventricle Longitudinal Deformation Assessment by Mitral Annulus Displacement or Global Longitudinal Strain in Chronic Ischemic Heart Disease: are They Interchangeable? *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(7):823-30. doi: 10.1016/j.echo.2009.04.023.
13. Nagata Y, Bertrand PB, Baliyan V, Kochav J, Kagan RD, Ujka K, et al. Abnormal Mechanics Relate to Myocardial Fibrosis and Ventricular Arrhythmias in Patients with Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2023;16(4):e014963. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.122.014963.
14. Slimani A, Melchior J, Meester C, Pierard S, Roy C, Amzulescu M, et al. Relative Contribution of Afterload and Interstitial Fibrosis to Myocardial Function in Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(2 Pt 2):589-600. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.05.020.
15. Fabiani I, Scatena C, Mazzanti CM, Conte L, Pugliese NR, Franceschi S, et al. Micro-RNA-21 (Biomarker) and Global Longitudinal Strain (Functional Marker) in Detection of Myocardial Fibrotic Burden in Severe Aortic Valve Stenosis: a Pilot Study. *J Transl Med*. 2016;14(1):248. doi: 10.1186/s12967-016-1011-9.
16. Cameli M, Mondillo S, Righini FM, Lisi M, Dokollari A, Lindqvist P, et al. Left Ventricular Deformation and Myocardial Fibrosis in Patients with Advanced Heart Failure Requiring Transplantation. *J Card Fail*. 2016;22(11):901-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.02.012.

17. Kostakou PM, Kostopoulos VS, Tryfou ES, Giannaris VD, Rodis IE, Olympios CD, et al. Subclinical Left Ventricular Dysfunction and Correlation with Regional Strain Analysis in Myocarditis with Normal Ejection Fraction. A New Diagnostic Criterion. *Int J Cardiol.* 2018;259:116-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.058.
18. Leitman M, Vered Z, Tyomkin V, Macogon B, Moravsky G, Peleg E, et al. Speckle Tracking Imaging in Inflammatory Heart Diseases. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(5):787-92. doi: 10.1007/s10554-017-1284-y.
19. Gomes VA, Alves GF, Hadlich M, Azevedo CF, Pereira IM, Santos CR, et al. Analysis of Regional Left Ventricular Strain in Patients with Chagas Disease and Normal Left Ventricular Systolic Function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(7):679-88. doi: 10.1016/j.echo.2016.03.007.
20. Gómez-Ochoa SA, Rojas LZ, Hernández-Vargas JA, Largo J, Muka T, Echeverría LE. Longitudinal Speckle Tracking Strain Abnormalities in Chagas Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(3):769. doi: 10.3390/jcm11030769.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons