



Universidade de Brasília

Faculdade de Medicina

**Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu - Ciências Médicas -
Doutorado**

SANDRA DE BARROS COBRA NEGREIROS

**ANÁLISE DA CONTRATILIDADE VENTRICULAR DIREITA EM REPOUSO
E DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR
IDIOPÁTICA NÃO AVANÇADA: UMA ABORDAGEM PELA ECOCARDIOGRAFIA
COM *SPECKLE TRACKING***

BRASÍLIA

2020

SANDRA DE BARROS COBRA NEGREIROS

**ANÁLISE DA CONTRATILIDADE VENTRICULAR DIREITA EM REPOUSO
E DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR
IDIOPÁTICA NÃO AVANÇADA: UMA ABORDAGEM PELA ECOCARDIOGRAFIA
COM *SPECKLE TRACKING***

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UnB, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. César Augusto Melo e Silva

Co- Orientador: Prof. Dr. Marcelo Palmeira Rodrigues

BRASÍLIA

2020

SANDRA DE BARROS COBRA NEGREIROS

**ANÁLISE DA CONTRATILIDADE VENTRICULAR DIREITA EM REPOUSO
E DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM FIBROSE PULMONAR
IDIOPÁTICA NÃO AVANÇADA: UMA ABORDAGEM PELA ECOCARDIOGRAFIA
COM *SPECKLE TRACKING***

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UnB, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutor.

Data da aprovação: **03/12/2020**

BANCA AVALIADORA

Prof. Dr. Alexandre Anderson de Sousa Munhoz Soares

Prof. Dr. Carlos Eduardo Ventura Gaio dos Santos

Prof^a Dr^a Clarice Guimarães de Freitas

Prof. Dr. Sérgio Leite Rodrigues

“ Os homens da ciência só ajudarão realmente a humanidade, se conservarem o sentido da transcendência do homem sobre o mundo e de Deus sobre o homem” (Jõao Paulo II)

Dedico

À minha mãe amada, que sempre soube me compreender e que me incentivava com palavras de apoio e orações durante toda minha caminhada ao longo desses 18 anos de formação, minha eterna gratidão.

Ao meu amado pai, um exemplo de força, abnegação, honestidade e luta pela sobrevivência. Sigo seu exemplo em todos os momentos da minha vida.

À minha filha, meu maior significado de amor, que será sempre minha alegria de viver e o motivo de minhas súplicas a Deus para que guie seus caminhos.

À minha querida irmã, que me impulsiona com sua amizade e amor, sou muito feliz por Deus ter me escolhido para ser sua irmã, a vida não teria sentido sem ela

Ao meu esposo, companheiro de vida a quem agradeço sua cumplicidade, parceria, compreensão e amor. O maior incentivador de meus sonhos, sem sua fiel participação nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

O meu maior agradecimento é para esse grande mestre Prof. Dr. Marcelo Palmeira Rodrigues. Sua sabedoria e bondade são qualidades designadas por Deus. Em minha memória irão ficar guardados todos os momentos, todas as conversas, suas explicações dotadas de enorme paciência e sua ajuda incondicional. Agradeço a Deus por ter sido premiada com esse amigo/irmão, que me ensinou a trilhar os caminhos da ciência e principalmente os caminhos da fé. Muito obrigada querido mestre, estar ao seu lado nessa caminhada foi o meu maior presente, oro à Nossa Senhora para que guarde sua vida!

Ao Prof. Dr. César Augusto Melo e Silva por seus ensinamentos, sua dedicação e sua disponibilidade. Tive o privilégio de ser direcionada por seus conhecimentos, sempre solícito, disponível, um grande profissional dedicado paciente e dotado de um enorme conhecimento dos caminhos árduos da ciência. Sobretudo um ser humano admirável. Obrigada de coração.

Agradeço ao Dr. Felipe Xavier de Melo pela ajuda fundamental, sem ele não teria sido possível a execução do estudo. Sua parceria, seu comprometimento e sua disponibilidade incondicionais foram essenciais. Todo sucesso é fruto de um trabalho em equipe.

Às queridas Dra Nathali Mireise Costa Ferreira e Dra Viviane Vieira Passini, pelo apoio, pelo comprometimento e participação em todas as etapas dessa trajetória. Serei eternamente grata à vocês.

À Universidade de Brasília por tornar possível esse projeto.

Agradeço infinitamente a Deus, por me fazer seguir em frente, 2020 ficará na memória de todos.

RESUMO

Análise da contratilidade ventricular direita em repouso e durante o exercício em pacientes com fibrose pulmonar idiopática não avançada: uma abordagem pela ecocardiografia com *speckle tracking* [tese]. Brasília: Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília; 2020.

Introdução: hipertensão pulmonar (HP) é frequentemente encontrada nos estágios avançados da fibrose pulmonar idiopática (FPI) e está classicamente relacionada à insuficiência respiratória crônica e a um prognóstico pior. No entanto, pouco se sabe sobre a ocorrência e a consequente disfunção do ventrículo direito (VD), em estágios mais precoces da FPI, quando pouca ou nenhuma hipoxemia é observada em repouso. **Objetivo:** avaliar a contratilidade do VD em repouso e durante o esforço nos pacientes com FPI não avançada e sem hipoxemia grave em repouso, relacionando-as à pressão média da artéria pulmonar (PMAP) estimada de maneira não invasiva. **Métodos:** 123 pacientes com FPI foram selecionados, incluindo-se numa primeira etapa 27 pacientes com SpO₂ em repouso $\geq 92\%$, sem história de oxigenoterapia, *Gender-Age-Physiology Index* (GAP) ≤ 5 e mMRC até 3, todos submetidos à ecocardiografia transtorácica no repouso e no esforço, associada ao teste ergoespirométrico cardiopulmonar (TECP). A análise da função ventricular foi realizada pela medida dos parâmetros convencionais e medida da deformação global longitudinal do VD (SGLVD) pelo *speckle tracking* bidimensional (STE) no repouso. Uma segunda etapa foi delineada especificamente para avaliar o (SGLVD) no pico do esforço, envolvendo 20 pacientes com FPI e 10 indivíduos controles, todos igualmente avaliados com ecocardiografia e ergoespirometria. **Resultados:** na primeira etapa o STE indicou disfunção do VD em 37% dos 27 pacientes analisados; a média da PMAP em repouso foi de $21,6 \pm 5,5$ mmHg e no pico do esforço de $42,2 \pm 14,1$ mmHg; o subgrupo com disfunção do VD, comparado ao subgrupo sem disfunção, apresentou no repouso PMAP de $26,0 \pm 4,8$ e $19,1 \pm 4,2$ mmHg ($p=0,001$) e no pico do esforço $51,3 \pm 6,4$ mmHg contra $36,9 \pm 14,7$ mmHg ($p=0,002$); respectivamente. Na segunda etapa os dados analisados mostraram que o grupo controle apresentava valores de SGLVD maiores em módulo que os dos pacientes, não significativo no repouso e significativo no pico do exercício (-

23,6%±2,16 versus -21,1%±3,8; p=0,068; -26,8% ± 3,1 versus -17,0% ± 4,5; p<0,001; respectivamente). No pico do esforço, as medidas se tornaram ainda mais negativas no grupo controle (-23,6%±2,16 e -26,8%±3,1; respectivamente; p<0,001), enquanto que nos pacientes com FPI, os valores decresceram em módulo (-21,1% ± 3,8 em repouso para -17,0% ± 4,5 no pico (p<0,001). A média dos valores do SGL do repouso para o exercício, portanto, mudou em direções opostas. Os pacientes com FPI reduziram a contratilidade, enquanto os controles a melhoraram **Conclusões:** a disfunção do VD em repouso foi detectada em 37% dos pacientes com FPI não avançada e está associada à elevação da PMAP em repouso e durante o esforço. A contratilidade do VD piora durante o esforço nos pacientes com FPI não avançada tornando a disfunção do VD mais facilmente identificável nessa condição.

Palavras chave: fibrose pulmonar idiopática, ventrículo direito, ecocardiografia, *speckle tracking strain*, hipertensão pulmonar.

ABSTRACT

Background: Pulmonary hypertension worsens the prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and is associated with chronic respiratory failure in advanced disease. However, little is known about the occurrence of pulmonary hypertension and subsequent right ventricular dysfunction in non-advanced IPF patients without severe hypoxemia at rest. **Objective:** We evaluated right ventricular (RV) dysfunction in non-advanced IPF patients and examined the association of right ventricular dysfunction with mean pulmonary artery pressure (mPAP) at rest and during exercise. **Methods:** 123 IPF patients were evaluated and 27 were finally included in the first step with the following criteria: blood oxygen saturation levels $\geq 92\%$ at rest, Gender-Age-Physiology Index score ≤ 5 , modified Medical Research Council dyspnea scale score ≤ 3 , and no history of oxygen therapy. Patients underwent transthoracic echocardiography at rest and during cardiopulmonary exercise. Ventricular function was analyzed by measuring conventional parameters and right ventricular global longitudinal strain (RVLS) using two-dimensional speckle-tracking echocardiography (STE). The second step was specifically designed to study RVLS at the peak of effort and enrolled 20 IPF patients with above-mentioned criteria and 10 healthy controls. **Results:** in the first stage of the study, abnormal speckle-tracking echocardiography findings were identified in 10/27 patients (37%), indicating RV dysfunction (mean mPAP: 21.6 ± 5.5 mmHg at rest, 42.2 ± 14.1 mmHg during maximal exercise). Significant differences in mPAP were observed between patients with RV dysfunction and those without dysfunction (at rest: 26.0 ± 4.8 vs. 19.1 ± 4.2 mmHg, $p = 0.001$; during exercise: 51.3 ± 6.4 vs. 36.9 ± 14.7 mmHg, $p = 0.002$). In the second step, it was found normal in the control group, normal values of RVLS at rest and at peak exercise, the latter being more negative ($-23.6 \pm 2.2\%$ and $-26.8 \pm 3.1\%$, respectively; $p < 0.001$). By contrast, RVLS values in the idiopathic pulmonary fibrosis group increased from $-21.1 \pm 3.8\%$ at rest to $-17.0 \pm 4.5\%$ at peak exercise ($p < 0.001$). The exercise revealed a difference between the two groups as the mean RVLS values moved during peak exercise in opposite directions. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis got worse, whereas control patients improved RV contractility. **Conclusions:** RV dysfunction was detected in 37% of non-advanced IPF patients

and was associated with increased mPAP at rest and during exercise. RV contractility decreases during the exercise, which makes RV dysfunction easier to diagnose during effort.

Keywords: Right ventricular contractility; exercise; idiopathic pulmonary fibrosis; speckle-tracking echocardiography; pulmonary hypertension.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	20
1.1. Conceituação.....	20
1.1.1. Fatores relacionados a patogenicidade na fibrose Pulmonar Idiopática	20
1.1.2. Características histopatológicas.....	21
1.1.3. Características radiológicas.....	23
1.1.4. Dados epidemiológicos.....	24
1.1.5. Hipertensão pulmonar na fibrose pulmonar idiopática.....	24
1.1.6. Justificativa para o estudo das consequências da hipertensão pulmonar na fibrose pulmonar idiopática.....	25
1.1.6.1. Ecocardiografia para avaliação da função ventricular direita.....	26
1.1.6.2. Análise da deformação longitudinal do ventrículo direito.....	28
2. OBJETIVOS.....	31
2.1. Geral.....	31
2.2. Específicos.....	31
3. MÉTODOS.....	32
3.1. Critérios de Inclusão e Exclusão.....	32
3.1.1. Desenvolvimento do Estudo.....	33
3.2. Ecodopplercardiografia transtorácica.....	35
3.2.1. Avaliação da função sistólica do ventrículo direito pela ecodopplercardiografia transtorácica convencional.....	35
3.2.2. Estimativa pressão pulmonar por critérios de Doppler no repouso e durante o esforço físico.....	38
3.2.3. Avaliação função sistólica do ventrículo direito pela análise da deformação longitudinal no repouso e no esforço físico.....	42
3.3. Teste ergoespirométrico cardiopulmonar.....	45
3.4. Análise Estatística.....	47
4. RESULTADOS.....	48
4.1. Dados demográficos dos pacientes com fibrose pulmonar idiopática selecionados para o estudo.....	48
4.1.1. Resultados referentes à primeira etapa do estudo.....	49

4.1.1.1. Análise da função do VD relacionada as estimativas de pressões pelo Doppler.....	49
4.1.1.2. Análise da função do VD e as estimativas das pressões pulmonares durante o teste ergométrico cardiopulmonar.....	53
4.1.2. Resultados referentes a segunda etapa do estudo.....	57
4.1.2.1. Dados relacionados a estimativa da pressão pulmonar em ambos os grupos.....	58
4.1.2.2. Função sistólica do ventrículo direito no grupo de fibrose pulmonar idiopática versus grupo controle.....	59
4.1.2.3. Subgrupos de pacientes com fibrose pulmonar idiopática versus grupo controle.....	60
4.1.2.4. Análise das correlações entre o teste ergoespirométrico cardiopulmonar e o “ <i>strain</i> ” global longitudinal do ventrículo direito.....	62
5. DISCUSSÃO.....	64
5.1. Interpretação dos resultados relacionados à primeira etapa do estudo...	64
5.2. Interpretação dos resultados relacionados à segunda etapa do estudo obtidos da avaliação da função ventricular direita no pico do exercício físico.....	67
5.3. Limitações.....	70
6. CONCLUSÕES.....	72
7. REFERÊNCIAS.....	73
8. ANEXOS.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD:	Átrio direito
AFI:	“ <i>Automated Function Imaging</i> ”
ATS:	American Thoracic Society
CO₂:	Dióxido de carbono
CO:	Monóxido de Carbono
CVF%:	Capacidade vital forçada expressa em percentagem do valor predito
CPT%:	Capacidade pulmonar total como percentagem do previsto
D_LCO%:	Capacidade de difusão do monóxido de carbono pelo pulmão
Dp:	Desvio padrão
DT:	Doppler tecidual
DTVDS':	Doppler tecidual da velocidade de pico sistólico do VD
E/e':	Relação entre o pico de velocidade de enchimento diastólico e a velocidade miocárdica diastólica precoce
ETT:	Ecocardiografia transtorácica
ETT 2D:	Ecocardiografia transtorácica bidimensional
FAC%:	Variação fracional da área do ventrículo direito
FPI:	Fibrose pulmonar idiopática
HP:	Hipertensão pulmonar
mMRC:	Escala “ <i>Modified Medical Research Council</i> ”
PETCO₂:	Pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração
PMAP:	Pressão media da artéria pulmonar
PSAP:	Pressão sistólica da artéria pulmonar
PSVD:	Pressão sistólica do ventrículo direito%

ROI: Região de interesse

SGL: Strain global longitudinal

SGLVD: Strain global longitudinal do ventrículo direito

SpO₂(%): Saturação periférica da oxihemoglobina

STE: Ecocardiografia com "*Speckle-tracking*"

TAPSE: Excursão sistólica do plano do anel da valva tricúspide em direção ao ápice

TCAR : Tomografia computadorizada de alta resolução

TECP: Teste ergoespirométrico cardiopulmonar

VCO₂: Valor de extração de dióxido de carbono

VD: Ventrículo direito

VE: Volume expirado/minuto

VE/MVV: Volume expirado por minuto/ventilação máxima voluntária

VE/VCO₂: Índice do volume expiratório/débito do dióxido de carbono

VEF1(%): Volume expiratório forçado em 1s como a porcentagem do valor predito

VEF1/CVF: Índice do volume expiratório forçado em 1s/capacidade vital forçada

VO₂: Valor de extração de oxigênio

VSVD: Via de saída do ventrículo direito

LISTA DE SÍMBOLOS

>	maior
%	porcentagem
<	menor
≥	maior ou igual
cm	centímetro
cm²	centímetro quadrado
cm/s	centímetro por segundo
kg	quilograma
m²	metro quadrado
MHz	mega-hertz
ml/m²	mililitros por metro quadrado
ml/bpm	mililitros por batimento por minuto
mm	milímetro
mmHg	milímetros de mercúrio
ms	milissegundo
m/s	metros por segundo
s	segundo

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Observa-se intensa destruição da arquitetura do lóbulo com fibrose concentrada na periferia; na área de transição entre a extensa fibrose e septos alveolares normais concentram-se focos fibroblásticos. 22
- Figura 2:** Reticulado periférico com faveolamento, achados típicos do padrão de pneumonia intersticial usual..... 23
- Figura 3:** Fluxograma para seleção de pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática, primeira etapa..... 34
- Figura 4:** Fluxograma para seleção do grupo controle, segunda etapa..... 35
- Figura 5:** Variação fracional da área do ventrículo direito..... 36
- Figura 6:** Deslocamento sistólico do anel tricúspide em direção ao ápice do ventrículo direito.....37
- Figura 7:** Doppler tecidual do anel lateral da tricúspide para a análise do deslocamento sistólico do anel.....38
- Figura 8:** Doppler contínuo posicionado na via de entrada do ventrículo direito para medir o gradiente de pressão entre o ventriculo direito e o átrio direito.....39
- Figura 9:** Medida do diâmetro da veia cava inferior e da porcentagem e colabamento inspiratório.....40
- Figura 10:** Posicionamento do transdutor na linha médio claviclar e posicionamento do examinador para a aquisição do refluxo tricuspideo.....41
- Figura 11:** Traçado de Doppler contínuo adquirido durante o exercício físico ergoespirométrico.....42

Figura 12: Doppler pulsado posicionado na via de saída do ventrículo direito para marcar o início e o final da sístole ventricular direita.....	43
Figura 13: Avaliação da deformação longitudinal da parede livre do ventrículo direito com o paciente em repouso.....	44
Figura 14: Avaliação da deformação longitudinal da parede livre do ventrículo direito durante o pico do exercício ergoespiométrico.....	45
Figura 15: Posicionamento e monitorização do examinado no cicloergômetro.....	46

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1:** Pressão média da artéria pulmonar estimada durante o exercício, entre pacientes com e sem disfunção do ventrículo direito , na amostra global da primeira etapa. Pressão média da artéria pulmonar 52
- Gráfico 2:** Pressão média da artéria pulmonar estimada durante o exercício, entre pacientes com e sem disfunção do ventrículo direito, no subgrupo com pressão sistólica da artéria pulmonar normal no repouso. 53
- Gráfico 3:** Avaliação do “*Strain*” global longitudinal da sístole ventricular direita nos pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática: repouso versus teste ergoespirométrico cardiopulmonar 61
- Gráfico 4:** Avaliação do “*Strain*” global longitudinal da sístole ventricular direita nos indivíduos do grupo controle: repouso versus teste ergoespirométrico cardiopulmonar 61

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Dados demográficos e características funcionais da amostra de pacientes.....48
- Tabela 2** - Parâmetros ecocardiográficos basais e suas relações com a função ventricular direita avaliada pela técnica “*speckle tracking strain*”51
- Tabela 3** - Dados do teste ergoespirométrico cardiopulmonar relacionados a função do ventrículo direito.....55
- Tabela 4** - Dados do TECP relacionados a função ventricular direita de acordo com os subgrupos com $SpO_2 \geq 95\%$ e $SpO_2 < 95\%$56
- Tabela 5** - Dados demográficos e ecocardiográficos em repouso dos pacientes com FPI e do grupo controle.....57
- Tabela 6** - Dados ecocardiográficos em repouso e seus correspondentes no exercício.....59
- Tabela 7** - Coeficientes de correlação de Pearson entre os dados do teste ergoespirométrico cardiopulmonar e os valores de “*strain*” global longitudinal do ventrículo direito63

1. INTRODUÇÃO

1.1. Conceituação

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença crônica e progressiva que se caracteriza pela contínua deposição de matriz colágena no parênquima pulmonar (1). O diagnóstico da FPI, depende da exclusão de outras formas de pneumonia intersticial como as doenças pulmonares intersticiais idiopáticas, as associadas a doenças sistêmicas, ambientais ou medicamentosas (2). Sua prevalência aumenta com o avançar da idade, principalmente a partir da 6ª e da 7ª décadas de vida e evolui usualmente de forma progressiva e inexorável para o óbito (3).

1.1.1. Fatores relacionados a patogenicidade na FPI

Os mecanismos patôgenicos da FPI ainda são elusivos e historicamente se assumia que a anormalidade era provocada por um processo inflamatório crônico no qual as células inflamatórias e as citocinas liberadas nesse processo seriam as responsáveis pela proliferação dos fibroblastos e pela deposição aberrante de matriz extracelular (4). No entanto, o corpo de evidências atuais já demonstrou que as alterações no pulmão com FPI não respondem à terapia antiinflamatória (5) e que a inflamação não é o evento preponderante, mas pode estar presente como um evento secundário (6).

Atualmente, considera-se que alguns fatores genéticos e epigenéticos individuais possam contribuir para o desenvolvimento do processo fibrótico e de suas complicações. Existe um amplo e atual espectro de evidências que supõem que a idade, bem como as várias exposições ambientais e microbianas, teria papéis importantes na patogênese da FPI (7) .

A instabilidade do genoma, o atrito do telômero, a disfunção endotelial entre outros, levariam à senescência celular do epitélio alveolar (4). O envelhecimento celular por sua vez, induz a fibrose pulmonar através de um padrão

secretor desregulado do epitélio pulmonar e do aumento da resistência à apoptose dos miofibroblastos (7). Postula-se que o epitélio alveolar na FPI seja disfuncional e após a exposição repetida a microlesões ficaria susceptível a um processo de reparo inadequado, levando à perda das células do epitélio alveolar do tipo I e à proliferação das células do epitélio alveolar do tipo II (8) desencadeando assim, o processo de reepitelização de forma aberrante (9). Vários são os mecanismos adicionais implicados na patogênese da FPI, dentre eles pode se destacar o papel da superexpressão de citocinas pró-fibróticas e de fatores de crescimento tais como o fator de crescimento transformador-beta (*TGF*-beta) que é um dos mais potentes reguladores da síntese do tecido conjuntivo entre outros (10).

1.1.2. Características histopatológicas

A FPI tem o aspecto histológico caracterizado como padrão de pneumonia intersticial usual, determinados por densa fibrose e distorção arquitetural, por vezes faveolamento, distribuição lobular subpleural ou parasseptal, heterogeneidade espacial (presença de áreas normais em meio às alteradas) e temporal (áreas de colágeno jovem e velho) (1). Nestas últimas observa-se a formação de focos de fibroblastos e miofibroblastos, local de produção recente de matriz colágena (Figura 1).

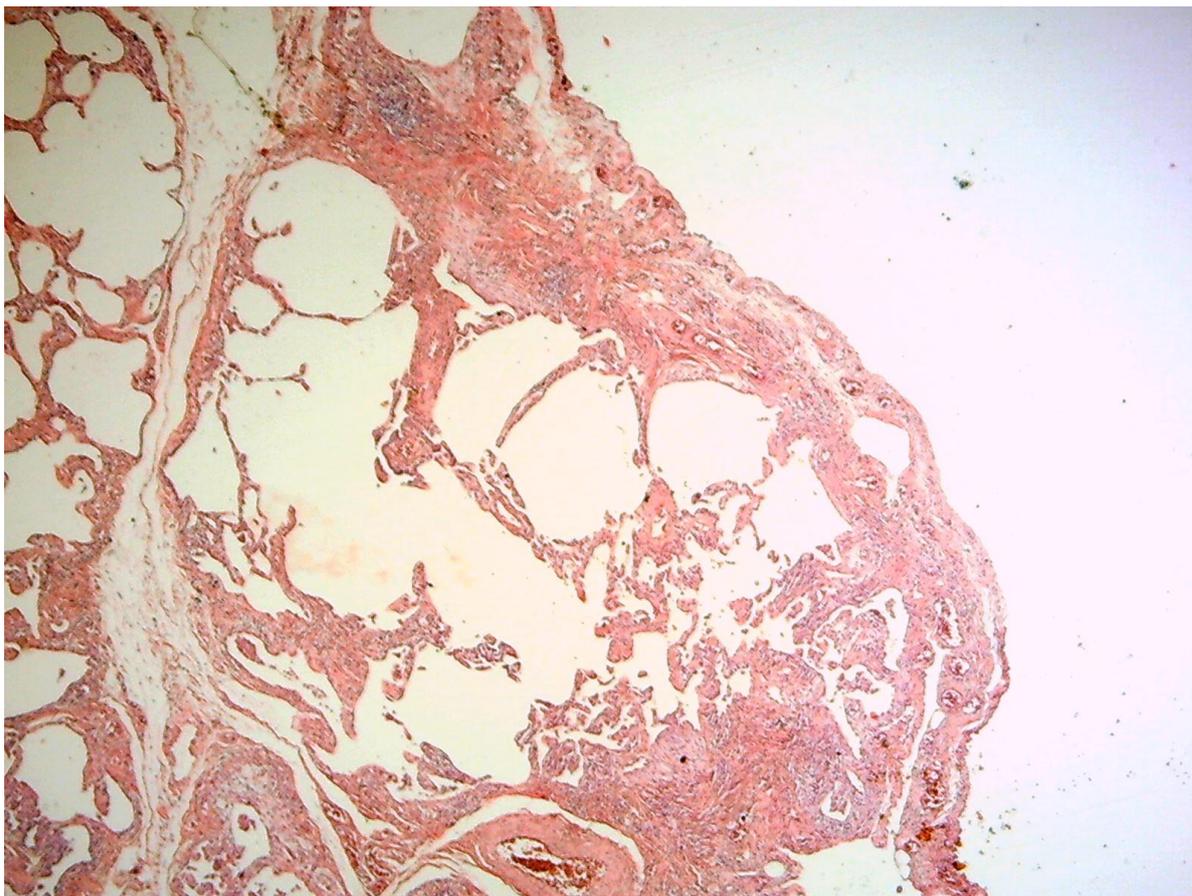


Figura 1. Observa-se intensa destruição da arquitetura do lóbulo com fibrose concentrada na periferia; na área de transição entre a extensa fibrose e septos alveolares normais concentram-se focos fibroblásticos. Imagem retirada de arquivo de pacientes com fibrose pulmonar idiopática pertencentes ao ambulatório de doenças intersticiais do Hospital Universitário de Brasília.

A lesão do epitélio alveolar induz a atividade dos fibroblastos, que são células mesenquimais do tecido destinadas a restabelecer a normalidade da matriz extracelular (essencial no processo de reparo cicatricial). No entanto, esses fibroblastos na FPI apresentam propriedades únicas e se diferenciam em miofibroblastos que por sua vez, sintetizam mais matriz extracelular (7).

Assim, os focos de fibroblastos e miofibroblastos levariam à uma produção perpetuada e exagerada de matriz extracelular, promovendo então um

desequilíbrio entre a deposição e a degradação do colágeno. Vale ressaltar que os estudos ainda são insuficientes para afirmar o real papel da degradação do colágeno na patogênese da FPI.

1.1.3. Características radiológicas

O exame radiológico dá suporte ao diagnóstico e a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), deve ser obtida em todos os pacientes com suspeita de FPI (1).

O exame radiológico pode ser entendido como a “macroscopia” do pulmão. O padrão radiológico se expressa por opacidades predominantemente periféricas e basilares, associadas a imagem de faveolamento e bronquiectasias de tração. O faveolamento se refere a aglomerados de espaços aéreos císticos de 3-10mm de diâmetro, que apresentam localização subpleural (Figura 2) (11)

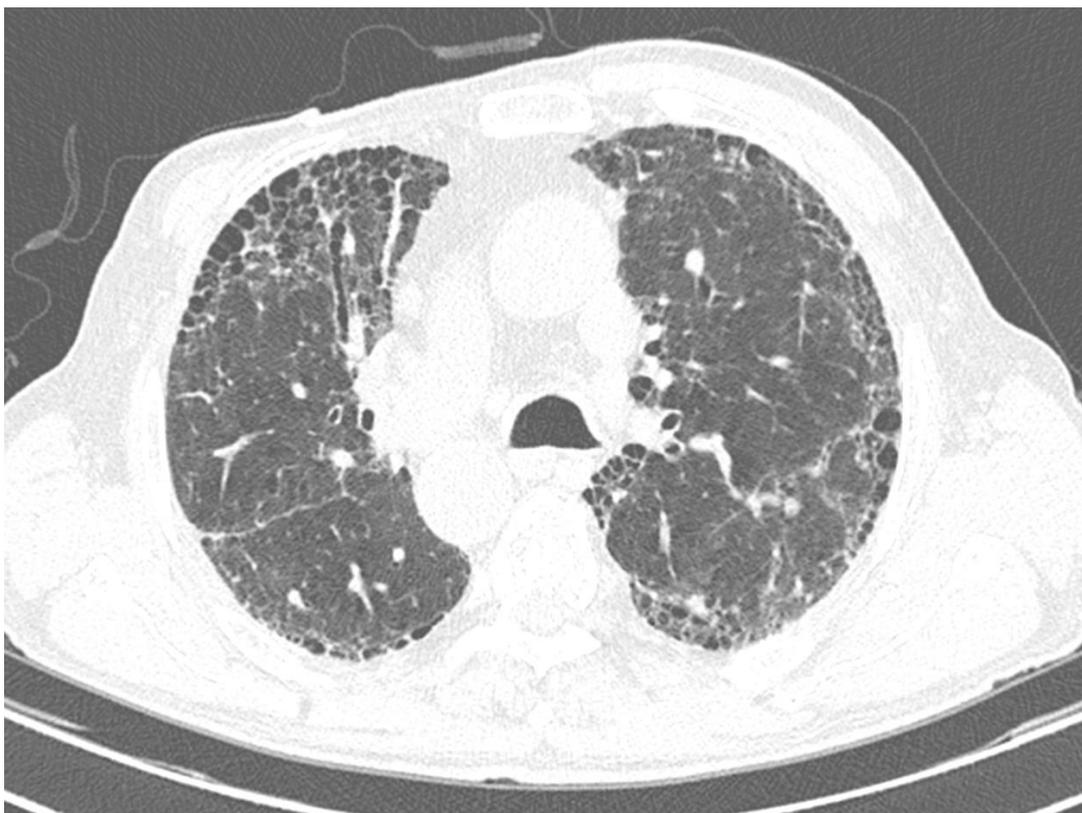


Figura 2. Reticulado periférico com faveolamento, achados típicos do padrão de pneumonia intersticial usual. Imagem retirada de arquivo de pacientes com fibrose pulmonar idiopática pertencentes ao ambulatório de doenças intersticiais do Hospital Universitário de Brasília.

1.1.4. Dados epidemiológicos

A sobrevida média desses pacientes, tem variado em torno de 2,5 a 3,5 anos, após ter sido estabelecido o diagnóstico (3, 12) e as taxas de sobrevida são influenciadas por diversos fatores incluindo o índice de progressão, episódios de exacerbações agudas e associações com outras doenças (13).

Sabe-se que um dos principais preditores de mortalidade na FPI é a hipertensão pulmonar (HP) (3, 12, 14). Classificada como pertencente ao grupo III pela “World Health Organization” essa complicação está associada a uma redução ainda mais expressiva na expectativa de vida (14).

A prevalência de HP entre esse pacientes é variável e depende da gravidade da FPI. Nos estágios iniciais, afeta <10% dos pacientes (15) e à medida que a doença avança a prevalência pode variar de 32 – 50%. (16) (17). Trata-se portanto, de uma complicação comum nos estágios avançados da doença (3) (14) elevando o risco de morte para aproximadamente três vezes (16). A diversidade nos dados de prevalência é na maioria das vezes, causada pelas discrepâncias na definição da severidade e nas metodologias de medida da HP. A prevalência varia entre 3-86%, tendendo a ser entre 30-50% (18).

1.1.5. Hipertensão pulmonar na fibrose pulmonar idiopática

A HP é uma complicação habitualmente presente na FPI e seu desenvolvimento implica uma significativa piora na qualidade de vida desses pacientes. A patogênese da HP na FPI ainda não está completamente elucidada, vários são os mecanismos implicados no seu desenvolvimento. Nesse cenário de

fibrose progressiva do parênquima pulmonar, pressupõe-se que o mecanismo inicial seja a destruição do leito capilar pulmonar por tecido fibrótico. Nas áreas onde a fibrose é densa e dentro dos focos de fibroblastos, há uma intensa remoção desses vasos contribuindo para uma diminuição expressiva na sua quantidade. Essa redução por sua vez, também colaboraria com o aumento na resistência vascular pulmonar (19).

Usualmente, a gravidade da FPI é associada ao grau de HP que também se relaciona diretamente com a mortalidade nesse grupo. Entretanto, os valores das medidas da capacidade vital forçada (CVF) não diferiram entre os sobreviventes e os não sobreviventes (20). Sendo assim ainda existe uma lacuna entre a obrigatoriedade da coexistência de disfunção ventilatória restritiva pulmonar e a HP.

Fatores adicionais como a disfunção endotelial e o desequilíbrio entre a angiogênese e a angiostase podem estar presentes e representarem um outro mecanismo de desenvolvimento de HP na FPI (19). A angiogênese favoreceria a normotensão pulmonar e a angiostase mudaria o equilíbrio para uma fisiologia hipertensiva. Todavia, mesmo a angiogênese se mostrou diferente nesse grupo. Esses novos vasos desenvolvidos não contariam com uma camada de elastina o que contribuiria ainda mais para a redução da complacência vascular, corroborando com o desenvolvimento da HP(21).

O remodelamento vascular pulmonar decorrente da vasoconstrição hipóxica é um mecanismo que desempenha sem dúvida, um papel fundamental no desenvolvimento da HP. Para além hipóxia alveolar em repouso, outras condições como a hipóxia noturna intermitente e a dessaturação induzida pelo exercício físico, que também podem estar presentes nos pacientes com FPI, mesmo naqueles com pouco grau de hipoxemia em repouso, podem agregar um peso no desenvolvimento de HP nesses pacientes.

Além disso, muitos mediadores têm sido implicados na patogênese da HP nesse grupo. A endotelina-1 por exemplo, é um potente vasoconstritor que estimula a proliferação de células da musculatura lisa vascular (22). A expressão variável

desses mediadores e de outros que agravariam o remodelamento vascular e poderia justificar o padrão heterogêneo de ocorrência da HP entre pacientes com FPI.

1.1.6. Justificativa para o estudo das consequências da HP na FPI

Vale ressaltar que a HP ainda é pouco estudada nos pacientes em estágios iniciais de FPI, pois o cateterismo cardíaco, padrão ouro para o diagnóstico definitivo de alterações na circulação pulmonar e suas repercussões nas câmaras direitas,(23) não costuma ser realizado na rotina para o acompanhamento clínico. Além disso, sinais e sintomas clínicos têm valor limitado para o diagnóstico dessa comorbidade nesses pacientes (24, 25).

Habitualmente, alguns desfechos da FPI também estão relacionados à adaptação do VD às alterações na pós carga. Nesses casos, a falência dessa câmara também é um indicador de mortalidade (26). Apesar de sua relevância crítica, a avaliação da função ventricular direita permanece pouco explorada nesses pacientes, particularmente naqueles que não apresentam hipoxemia acentuada sob condições de repouso.

Dessa forma, esses pacientes que se encontram em um estágio menos avançado de comprometimento pulmonar e que podem ou não apresentar HP em condições de repouso, são provavelmente, os melhores candidatos para se agregar conhecimento acerca da existência de quadros de HP desproporcionais sobretudo no que se refere à fase não avançada da FPI. O desacoplamento ventrículo arterial, ou seja, a incompatibilidade entre a contratilidade ventricular direita e a pós carga, seria a longo prazo uma consequência fisiológica da falência na adaptação do VD. Essa alteração estaria presente já nas fases mais avançadas da doença.

Se, por um lado, a avaliação acurada da HP e do acoplamento ventrículo arterial depende de métodos invasivos, por outro, a procura de alterações que sugiram tal complicação pode ser realizada de maneira não invasiva. Todavia, quando essa avaliação é realizada nos estágios iniciais da doença, os pacientes

podem apresentar uma característica hemodinâmica normalmente estando em repouso e desenvolver HP significativa apenas durante o exercício.

1.1.6.1. Ecocardiografia para avaliação da função ventricular direita

Tradicionalmente a avaliação da função sistólica do VD encontra alguns obstáculos por tratar-se de uma câmara com características peculiares e com uma geometria complexa. As fibras do miocárdio ventricular direito estão distribuídas em duas camadas: a superficial que se constitui de fibras com disposição circunferencial e a profunda, composta de fibras longitudinais alinhadas da base para o ápice (27). Esse predomínio de miócitos subendocárdicos com disposição longitudinal, representa aproximadamente 75% da sístole do VD (28).

Na avaliação ecocardiográfica convencional do VD, para a estimativa da função contrátil e da performance ventricular são utilizadas medidas rotineiras de alguns parâmetros, dentre eles, o *TAPSE* (*tricuspid anular plane systolic excursion*), que é a quantificação da excursão sistólica do anel tricúspide em direção ao ápice ventricular. Sua medida embora reflita o encurtamento longitudinal do VD, representa o deslocamento de apenas um único segmento do miocárdio. Assim, o VD pode ser disfuncional apesar do *TAPSE* estar dentro da normalidade (29).

Semelhante ao *TAPSE*, a medida da velocidade de deslocamento longitudinal do anel lateral da tricúspide pelo Doppler tecidual – s'- também reflete a sístole do VD, no entanto, pode apresentar valores normais ainda que o VD esteja disfuncional (30). Por fim, o cálculo da variação fracional da área do ventrículo direito (*FAC*), um substituto bidimensional para a fração de ejeção, também representa a função ventricular direita(31), porém, essa análise apresenta um desafio que decorre da anatomia complexa dessa câmara. De tal forma que após ser submetido a uma grande variedade de condições de carga, pode apresentar características anatômicas diversas e com isso comprometer a acurácia das medidas (32).

Assim sendo, a ecocardiográfica transtorácica bidimensional (ETT 2D) pode ser usada no repouso e também durante protocolos de estresse físico com a

finalidade de se rastrear mudanças na função ventricular e para a estimativa das pressões sistólica e/ou pressão média da artéria pulmonar. Ainda que a abordagem “padrão ouro” para o estudo do acoplamento ventrículo-arterial seja o cateterismo cardíaco de câmaras direitas, deve-se salientar que esse é um procedimento de difícil execução, especialmente em protocolos que envolvem o exercício físico e, nesses casos, uma manipulação simultânea do retorno venoso (33)

1.1.6.2. Análise da deformação longitudinal do ventrículo direito

Não obstante, a avaliação da função sistólica do VD pela ETT pode ser mais precisa utilizando-se a técnica *speckle tracking strain* (STE) que permite uma mensuração da capacidade intrínseca de deformação do miocárdio, de forma não invasiva e acurada. (34). Essa técnica não depende da geometria ventricular, do ângulo de incidência do ultrassom e depende pouco das condições de carga. Deriva da análise da deformação (*strain*) e da velocidade de deformação (*strain rate*) da fibra miocárdica ao longo do ciclo cardíaco. Utiliza-se de algoritmos contemporâneos de rastreamento de manchas, que possibilitam a percepção de alterações na contratilidade ventricular mesmo com pequenas modificações agudas na pós carga, como as que ocorrem durante o exercício físico (35).

O emprego dessa técnica possibilitaria a identificação de complicações cardíacas iniciadas precocemente no curso da doença vascular pulmonar. Sua aplicação na análise da função ventricular direita durante o exercício físico, pode revelar o alargamento e a disfunção temporária do VD, diante de alterações agudas na pós carga (36). Todavia, a recuperação da contratilidade ventricular direita após ter sido submetida a uma pressão pulmonar agudamente elevada é uma questão até então não elucidada.

D’Andrea et al., usou a ETT 2D com a técnica STE para a avaliação do *strain* global longitudinal do VD (SGLVD) e demonstrou que pode ser utilizada como uma ferramenta acurada para a avaliação da função ventricular direita, pois é

exequível nos mais diversos cenários clínicos que cursam com disfunção ventricular direita (37). O SGLVD, avalia especialmente, o deslocamento das fibras longitudinais, as maiores contribuintes da sístole ventricular. Por essa razão a aplicação dessa técnica pode revelar um comprometimento latente na função do VD durante o exercício físico especialmente naqueles que mediante alterações na circulação, experimentam um aumento exagerado na pressão pulmonar com o esforço (33).

Atualmente, pouco se sabe sobre a disfunção ventricular direita em repouso e durante o exercício em pacientes nos estágios iniciais da FPI, especialmente aqueles com a saturação periférica da oxihemoglobina (SpO_2) normal ou próxima da normalidade. Em seu mais recente estudo, D'Andrea et al. também demonstraram haver disfunção ventricular direita no exercício em pacientes com FPI (38), entretanto em todos os seus estudos foram incluídos pacientes que apresentavam hipoxemia acentuada em repouso (SpO_2 médio de 83%) (38) e que, portanto, se apresentavam em estágios mais avançados de doença.

A observação das mudanças na hemodinâmica pulmonar, induzidas pelo exercício, pode implementar um ganho no conhecimento das interações na circulação cardiopulmonar que ocorrem nessa circunstância. Por conseguinte, avaliar a função ventricular direita a fim de se perceber alterações incipientes de função, poderia auxiliar na predição de sua falência nos pacientes com FPI (39).

Supõe-se, portanto, que o reconhecimento precoce da disfunção ventricular seja particularmente útil, principalmente quando se analisa o potencial que um fármaco teria sobre esse subgrupo de pacientes como evidenciado por Han et.al, que utilizou o sildenafil (40). Mas, até os dias atuais não existem medicações específicas que atuem de maneira efetiva para o tratamento da HP nesses pacientes (41). Dessa maneira, a avaliação da interação entre a circulação cardíaca e a pulmonar, bem como a observação da função ventricular direita durante esse acoplamento ventrículo arterial, constituem-se em uma poderosa ferramenta capaz de complementar o entendimento sobre a doença, principalmente nas suas fases iniciais.

Nesse contexto, Sing et al. também já haviam demonstrado que uma dissociação VD-artéria pulmonar, levava ao comprometimento na contratilidade ventricular como resposta ao aumento progressivo da pós carga durante o exercício. (42). Assim sendo, o aumento na pós carga provavelmente seria insuficiente para manter um débito cardíaco dentro da normalidade e eventualmente resultaria em deterioração no acoplamento ventrículo arterial, no pico do exercício.

Igualmente relevante é a determinação prognóstica advinda da combinação de uma avaliação não invasiva da interação do VD com a resistência arterial pulmonar. Tal análise é possibilitada pelo teste ergoespirométrico cardiopulmonar (TECP) com seus valores medidos da extração de oxigênio(VO_2) no pico do exercício e da relação volume expirado/débito de dióxido de carbono (CO_2) (VE/VCO_2) frente à disfunção ventricular (43)

A transmissão continuada de pressões elevadas da artéria pulmonar, de maneira retrógrada, ao VD, causaria um aumento progressivo em seu estresse sistólico parietal. Num primeiro momento ocorreria uma adaptação gradativa dessa câmara. Assim, mediante esse ciclo vicioso de pressão versus volume, os estágios finais da doença fibrótica cursariam com níveis elevados de pressão sistólica da artéria pulmonar(PSAP) e “cor pulmonale”(44)

2. **OBJETIVOS**

- Identificar a ocorrência e proporção de disfunção ventricular direita em pacientes com FPI não avançada e sem hipoxemia grave no repouso.
- Avaliar disfunção ventricular direita através do estudo da deformação longitudinal das fibras miocárdicas do VD sob condições de repouso e de exercício físico nesses pacientes.
- Observar a relação entre a deformação longitudinal do VD e as estimativas da PSAP e PMAP pela ecocardiografia com Doppler no repouso e no exercício físico nos pacientes com FPI.
- Comparar o comportamento da função ventricular direita avaliada pelo STE durante o teste ergoespirométrico cardiopulmonar entre pacientes com FPI e um grupo controle de indivíduos normais

3. MÉTODOS

Foram selecionados 123 pacientes com fibrose pulmonar idiopática procedentes do ambulatório de doenças intersticiais do Hospital Universitário de Brasília – Brasil. Prospectivamente por meio de um estudo transversal, foram escolhidos 38 pacientes. Os critérios utilizados para o diagnóstico da FPI, foram os determinados pela *American Thoracic Society(ATS)/ European Respiratory Society (ERS)/Japanese Respiratory Society (JRS) / Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT)* (45).

Esses pacientes são assistidos no ambulatório de doenças pulmonares intersticiais do Hospital Universitário da Universidade de Brasília – Distrito Federal (HUB/UnB – DF). O estudo como um todo foi dividido em duas etapas. A primeira consistiu na avaliação apenas de pacientes com FPI. A segunda etapa dedicou-se mais especificamente ao objetivo de identificar a disfunção ventricular direita no pico de esforço, situação em que os pacientes com FPI foram comparados a um grupo controle.

Todos assinaram o termo de consentimento livre esclarecido e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição.

3.1. Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram selecionados pacientes que apresentavam os seguintes critérios: a SpO_2 em repouso $\geq 92\%$; não estavam sob oxigenoterapia; tinham classificação pelo *Gender- Age-Physiology Index* (46) ≤ 5 pontos, o que corresponde a uma doença de grau leve a moderado. Também deveriam apresentar uma classificação de dispneia pela escala *Modified Medical Research Council (mMRC)* (47) de até 3. Foram excluídos aqueles que apresentavam cardiopatia esquerda reconhecida, doença do aparelho locomotor ou outra comorbidade grave, tais como: acidente

vascular encefálico, câncer de pulmão, também aqueles que apresentassem a síndrome da combinação fibrose pulmonar e enfisema.

Atendendo ao objetivo de avaliar o SGLVD no pico do esforço, paralelamente foram selecionadas pessoas que iriam compor o grupo controle. Não deveriam apresentar quaisquer sintomas respiratórios, história de doença pulmonar, sinais de aumento da pressão pulmonar estimada pela ecocardiografia transtorácica basal e se enquadravam nos critérios de exclusão adotados para a seleção dos pacientes com FPI.

3.1.1. Desenvolvimento do Estudo

Na primeira etapa, dos 123 pacientes selecionados, 38 preencheram critérios de inclusão e foram então encaminhados para a realização da ecocardiografia transtorácica (ETT) basal, conforme protocolo recomendado pela *American Society of Echocardiography* (31). A avaliação ecocardiográfica incluiu medidas de todos os parâmetros que determinam uma análise pormenorizada da função diastólica, conforme recomendação da *American Society of Echocardiography* (31). Desses 38 pacientes, cinco foram excluídos após a realização do ETT e seis se recusaram a participar, resultando um total de 27 pacientes que completaram o estudo.

Na segunda etapa, foram selecionados 30 indivíduos na proporção de dois pacientes para um controle, resultando 20 pacientes com FPI incluídos de forma consecutiva com os mesmos critérios da primeira etapa e 10 indivíduos controles. Estes últimos, por sua vez, foram selecionados entre 19 candidatos. O grupo controle foi submetido a avaliação por exame físico que não identificou quaisquer anormalidades especialmente relacionadas à ausculta pulmonar.

A amostra de 30 indivíduos na proporção de 2:1 leva em conta um tamanho de efeito “d” (Cohen) de 1,0 e um poder estatístico de 70%. Os motivos de não inclusão de 9 candidatos ao grupo controle foram: idade abaixo de 60 anos (4),

história de doença cardíaca prévia (1), imagem inadequada para medida do VD (3) e um excluído por não conseguir executar o teste ergoespirométrico cardiopulmonar.

Todos os pacientes e indivíduos controles foram submetidos a realização da ergoespirometria de acordo com o protocolo padronizado (48). Durante o exercício ergoespirométrico foram adquiridas as imagens para a avaliação ecocardiográfica em todos os estágios do esforço físico. A aquisição de imagens ecocardiográficas foi igual nos dois grupos e nas duas etapas.

Todos os pacientes foram submetidos a ecocardiografia em repouso previamente ao exame ergoespirométrico. O desenvolvimento do estudo pode ser sintetizado conforme os fluxogramas constantes nas Figuras 3 e 4.

Figura 3. Fluxograma para seleção de pacientes portadores de FPI primeira etapa

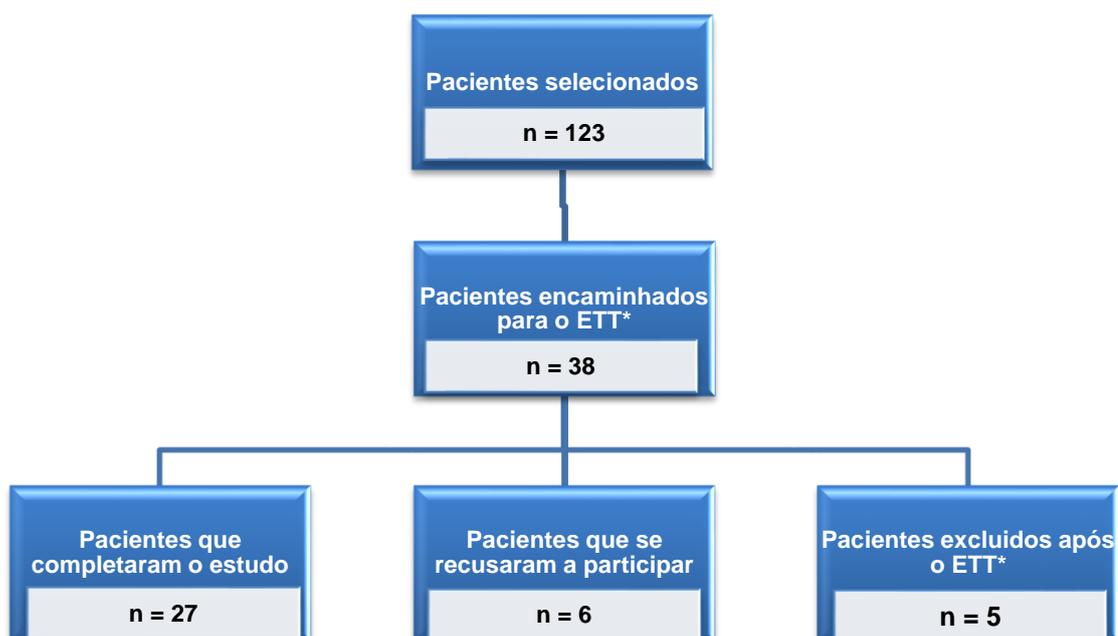
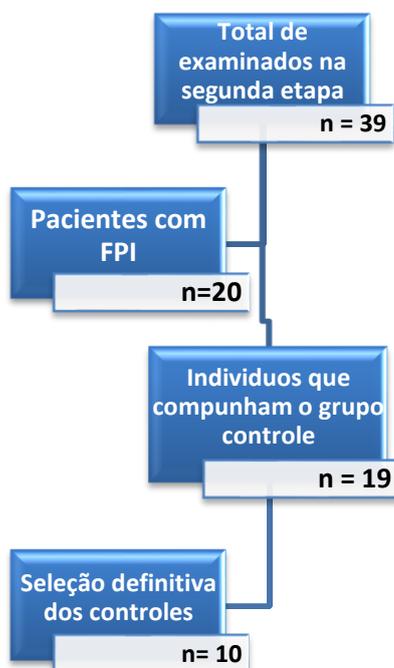


Figura 4. Fluxograma para seleção do grupo controle, segunda etapa



ETT*: ecocardiograma transtorácico

3.2. Ecodopplercardiografia transtorácica

O exame de repouso foi executado por um único observador que utilizou o equipamento Vivid I (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) com transdutor de multifrequência variável de 2,5 -3,5 MHz. As análises de Doppler foram adquiridas em tempo real e as medidas selecionadas de uma média de 3-5 batimentos.

3.2.1. Avaliação da função sistólica do ventrículo direito pela ETT convencional

A avaliação detalhada da função do VD foi realizada utilizando-se o plano apical de quatro câmaras modificado, a fim de se focar especificamente as câmaras direitas.

A quantificação da função sistólica englobou as medidas da variação fracional da área, expressa em porcentagem ($FAC\%$). Delineou-se os bordos do endocárdio da cavidade ventricular direita no final da diástole e no final da sístole (Figura 5) e o valor final foi obtido pela diferença entre as medidas das áreas diastólica e sistólica final dividido pelo valor da área diastólica final.

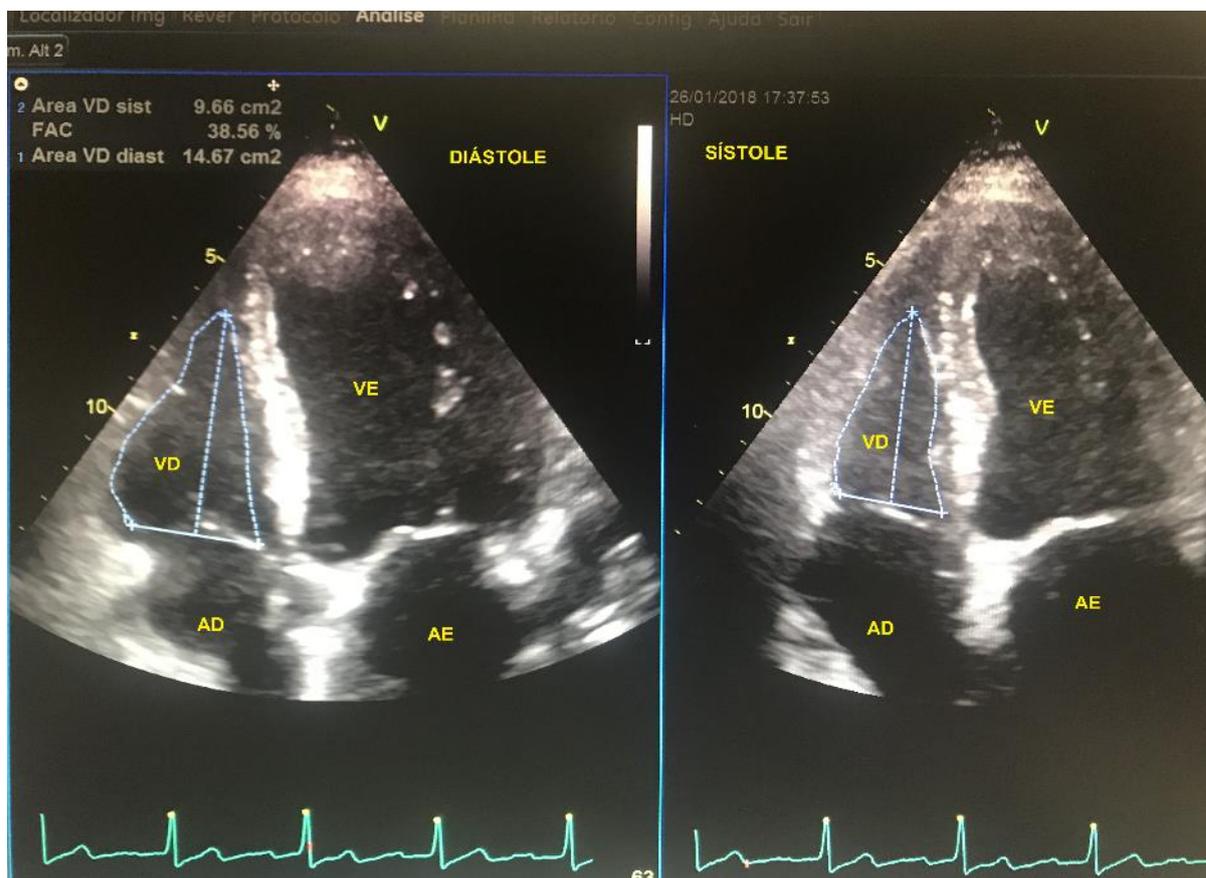


Figura 5. Variação fracional da área do VD ($FAC\%$)

A medida do deslocamento sistólico do anel tricúspide em direção ao ápice do VD ($TAPSE$) e a medida da velocidade de deslocamento longitudinal da fibra pelo Doppler tecidual (DT) (31) foram realizadas conforme a recomendação da Sociedade Americana de Ecocardiografia (31) através da aquisição da imagem bidimensional e o posicionamento do cursor na região do anel lateral da valva tricúspide, medindo-se o deslocamento desse anel em direção ao ápice durante a sístole ventricular (Figura 6). Para completar a análise da função sistólica do VD,

obteve-se a medida da velocidade de deslocamento longitudinal da fibra miocárdica também na região do anel lateral da valva tricúspide. Utilizou-se o DT no plano apical quatro câmaras com a velocidade de varredura de 66mm/s (Figura 7)

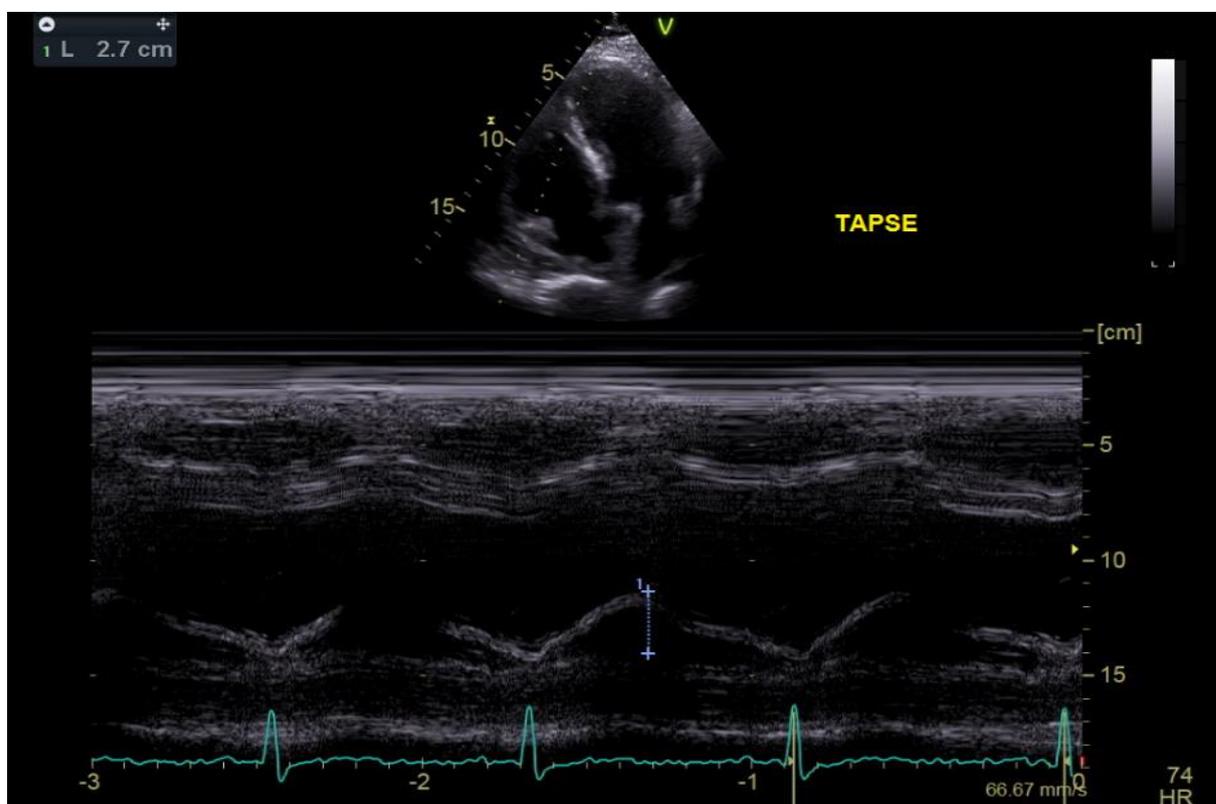


Figura 6. Deslocamento sistólico do anel tricúspide em direção ao ápice do VD

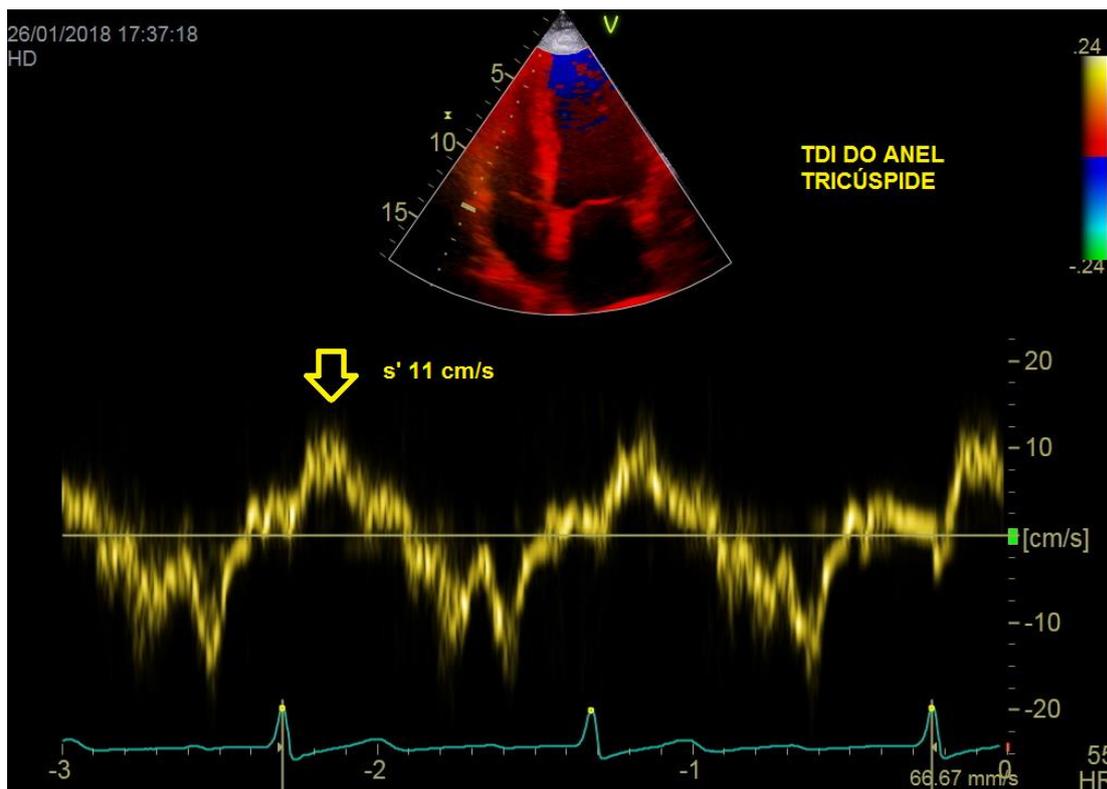


Figura 7. Doppler tecidual do anel lateral da tricúspide para a análise do deslocamento sistólico do anel.

3.2.2. Estimativa pressão pulmonar por critérios de Doppler no repouso e durante o esforço físico

Para o cálculo da PSAP a partir do refluxo tricuspídeo, foi aplicada a equação de Bernoulli modificada. Para a estimativa não invasiva da pressão média da artéria pulmonar (PMAP), considerou-se a fórmula $0,61 \times \text{PSAP} + 2 \text{ mmHg}$ (49). Assumiu-se que a PSAP seria igual a pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD) na ausência de obstrução da via de saída do ventrículo direito (VSVD) e/ou estenose pulmonar. Estimou-se a PSAP através do Doppler contínuo posicionado na via de entrada do VD para se medir a através da regurgitação tricuspídea, o gradiente de pressão entre o átrio direito (AD) e o VD (Figura 8) (50).

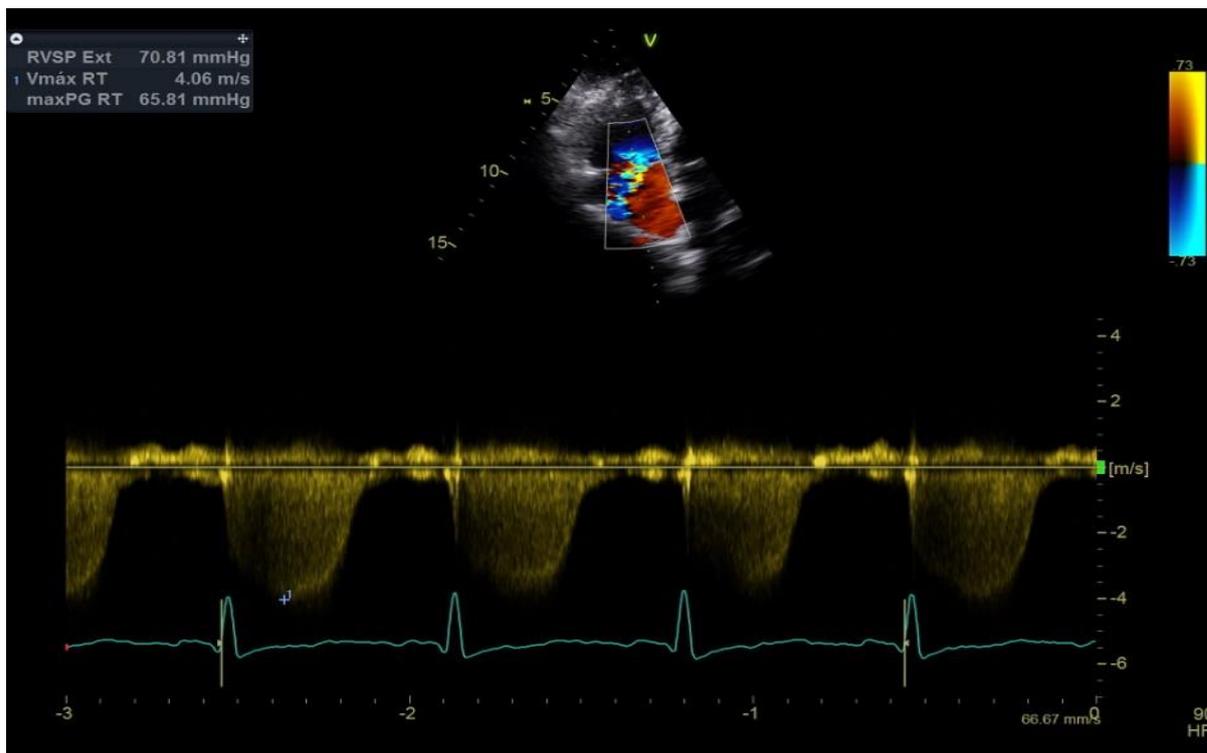


Figura 8. Doppler contínuo posicionado na via de entrada do VD para medir o gradiente de pressão entre o VD e o AD.

Após ter sido aferido o gradiente de pressão entre o ventrículo direito (VD) e o átrio direito (AD), foi adicionado à esse parâmetro a pressão estimada do átrio direito (PAD) valendo-se da análise do índice de colapsibilidade inspiratória da veia cava inferior (VCI) (Figura 9) (31, 51).

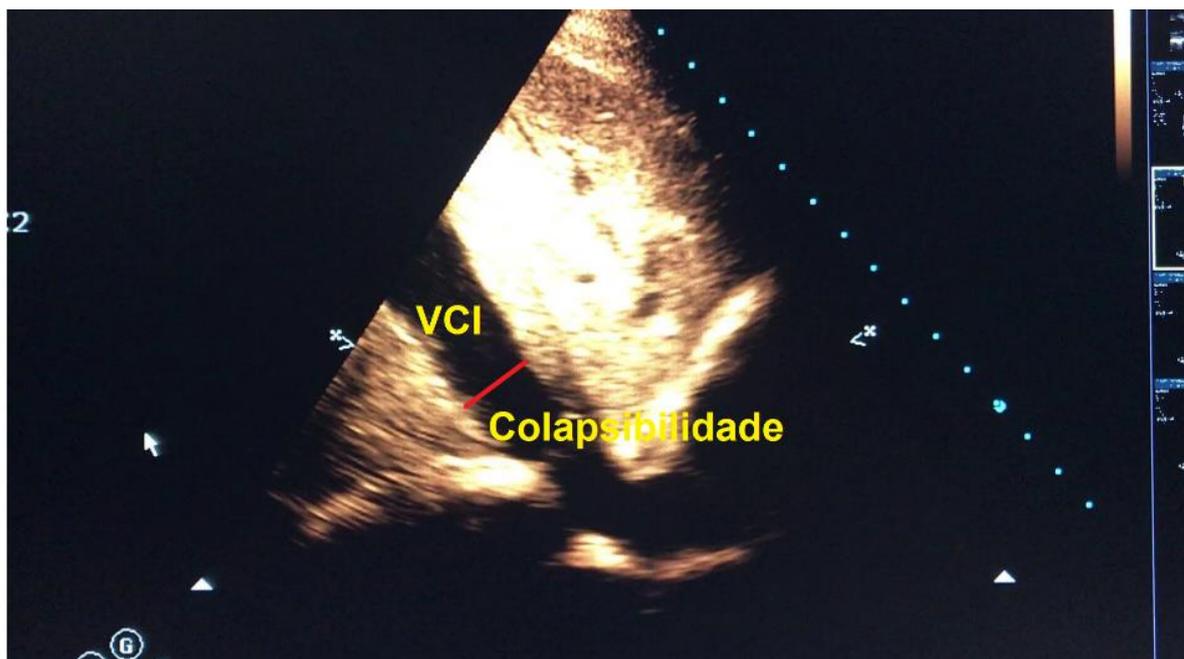


Figura 9. Medida do diâmetro da veia cava inferior (VCI) e da porcentagem de colabamento inspiratório (colapsibilidade)

Durante o esforço físico foram adquiridas imagens direcionadas para as câmaras direitas para se obter o alinhamento do Doppler contínuo com o jato de regurgitação tricúspide. O paciente encontrava-se à esquerda do examinador que adquiriu as imagens com o transdutor posicionado na altura do segundo/quarto espaço intercostal na linha médio clavicular esquerda. A imagem adquirida foi uma modificação da janela apical de quatro câmaras, direcionada especificamente para as câmaras direitas (Figura 10)

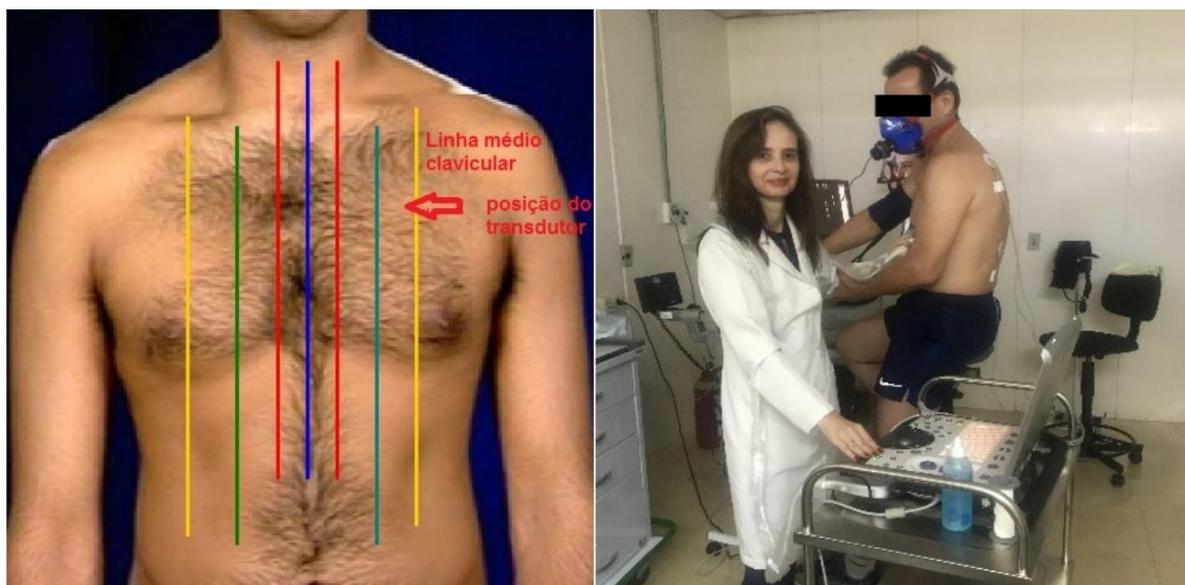


Figura 10. Posicionamento do transdutor na linha médio clavicular e posicionamento do examinador para a aquisição do refluxo tricuspídeo

As medidas da velocidade de regurgitação tricuspídea durante o exame ergoespirométrico, foram executadas por meio da ferramenta de Doppler contínuo. Os traçados foram adquiridos simultaneamente a cada minuto de exercício e a cada minuto do período de recuperação que teve a duração de 3-4 minutos. As imagens eram armazenadas para posterior avaliação na estação de trabalho. (Figura 11)

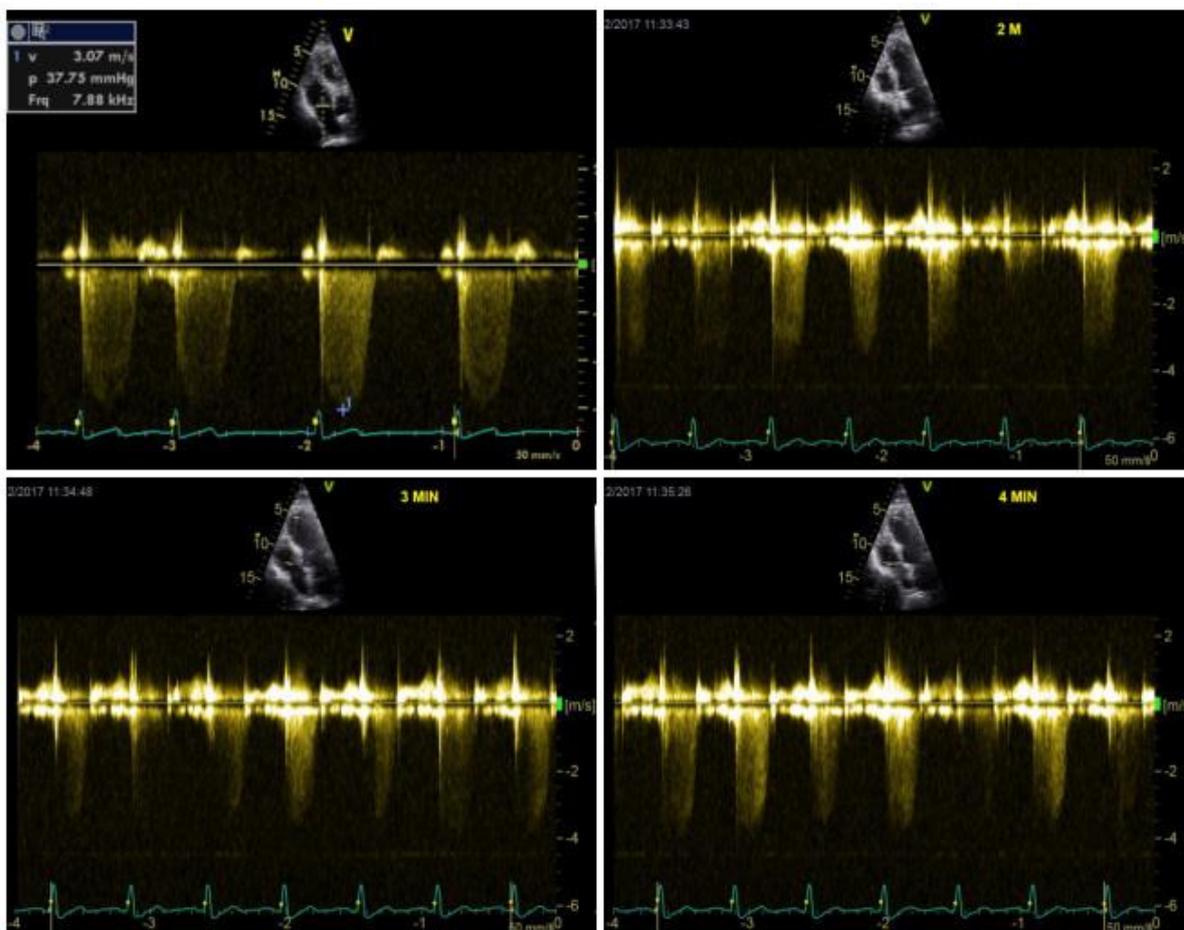


Figura 11. Traçado de Doppler contínuo adquirido durante o exercício físico ergoespirométrico

3.2.3. Avaliação função sistólica do ventrículo direito pela análise da deformação longitudinal no repouso e no esforço físico

Utilizou-se da técnica *speckle tracking* bidimensional (STE- 2D) (52) para a avaliação da deformação longitudinal do VD no exame basal em repouso e durante o teste ergoespirométrico cardiopulmonar.

As imagens e os vídeos foram adquiridos otimizando-se a posição do VD (incidência apical 4 câmaras com o transdutor angulado para essa câmara), a escala

de cinza para análise do *strain* bidimensional (50-90 frames/seg.) e a profundidade do setor, a fim de se obter melhor resolução temporal. Essas imagens foram arquivadas para posteriormente serem analisadas posteriormente, utilizando-se o *software* EchoPac (v. 201; General Electric, Vingmed, Horten, Norway).

Na estação de trabalho inicialmente marcou-se o início e o final da sístole ventricular direita na imagem correspondente ao Doppler espectral da via de saída do VD. A curva de Doppler espectral no modo pulsado foi utilizada para se delimitar o período sistólico do VD (Figura 12)

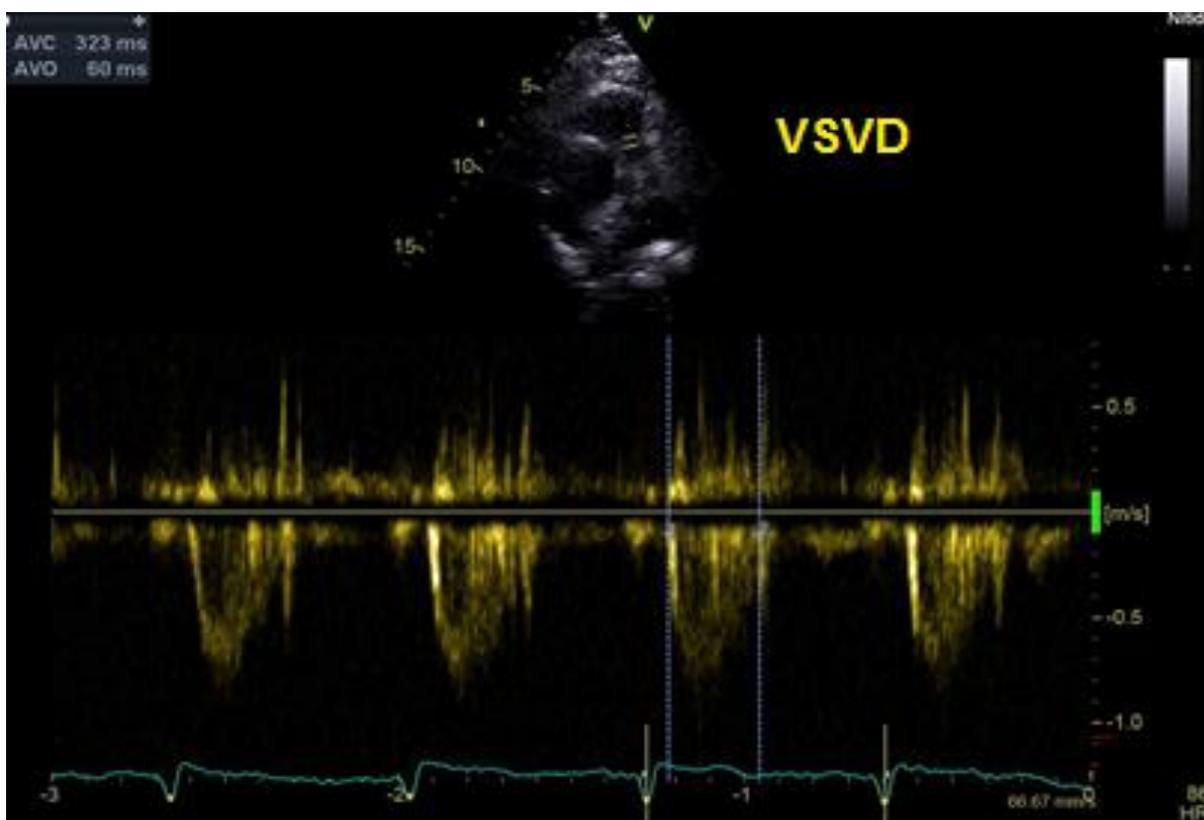


Figura 12. Doppler pulsado posicionado na VSVD para marcar o início e o final da sístole ventricular direita

Os vídeos gravados foram selecionados para serem analisados com a ferramenta *Automated Function Imaging* (AFI). Na estação de trabalho foram selecionados os vídeos e determinadas três regiões de interesse (*region of interest*: ROI) que são os pontos iniciais para o delineamento das bordas do endocárdio. Os

pontos são marcados nas porções basais do anel tricuspideo e na região apical do VD. A borda subendocárdica do VD foi tracejada manualmente, excluindo-se as regiões do septo interventricular e conforme a recomendação da Sociedade Americana de Ecocardiografia (31) utilizou-se as medidas da parede livre do VD.

Todos os cálculos foram feitos no exame basal de repouso (Figura 13) e após o paciente atingir o pico do exercício (no momento em que atingia a frequência cardíaca submáxima/máxima) (Figura 14). Os valores do *strain* global longitudinal e do *strain rate* foram calculados a partir da média aritmética dos seis segmentos (basal, médio e apical) que foram medidos todos na parede livre do VD.

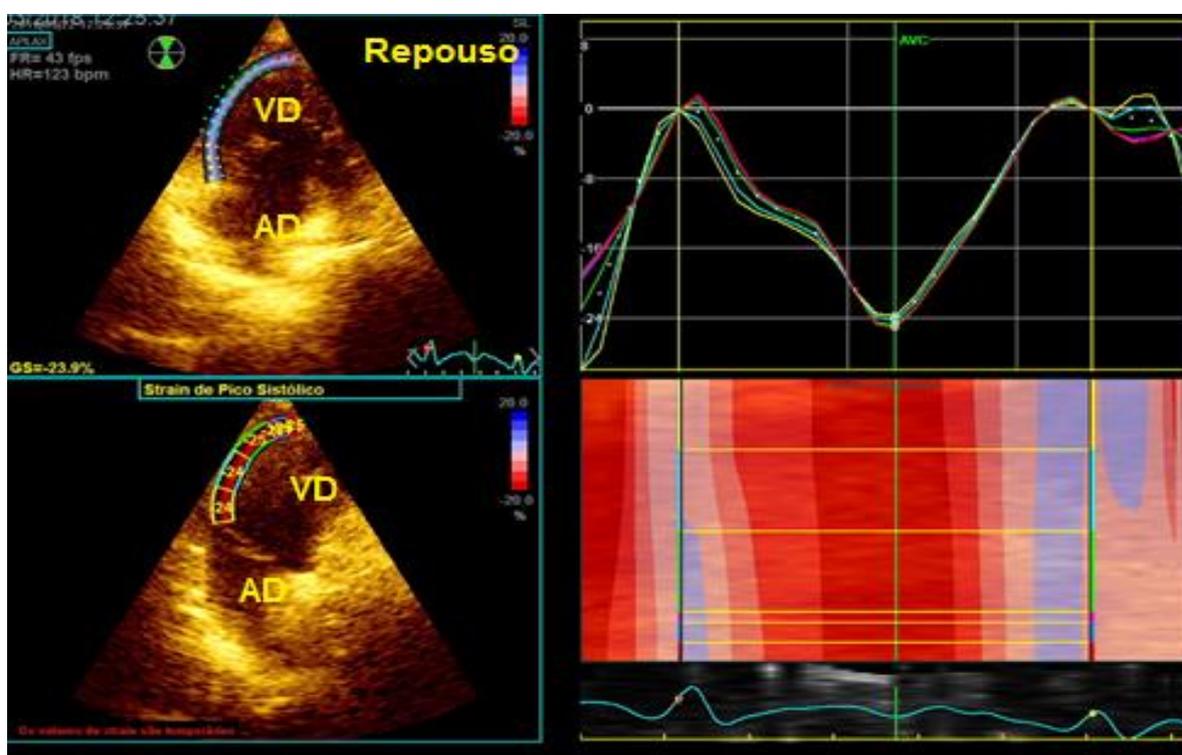


Figura 13. Avaliação da deformação longitudinal (SGL) da parede livre do VD com o paciente em repouso.

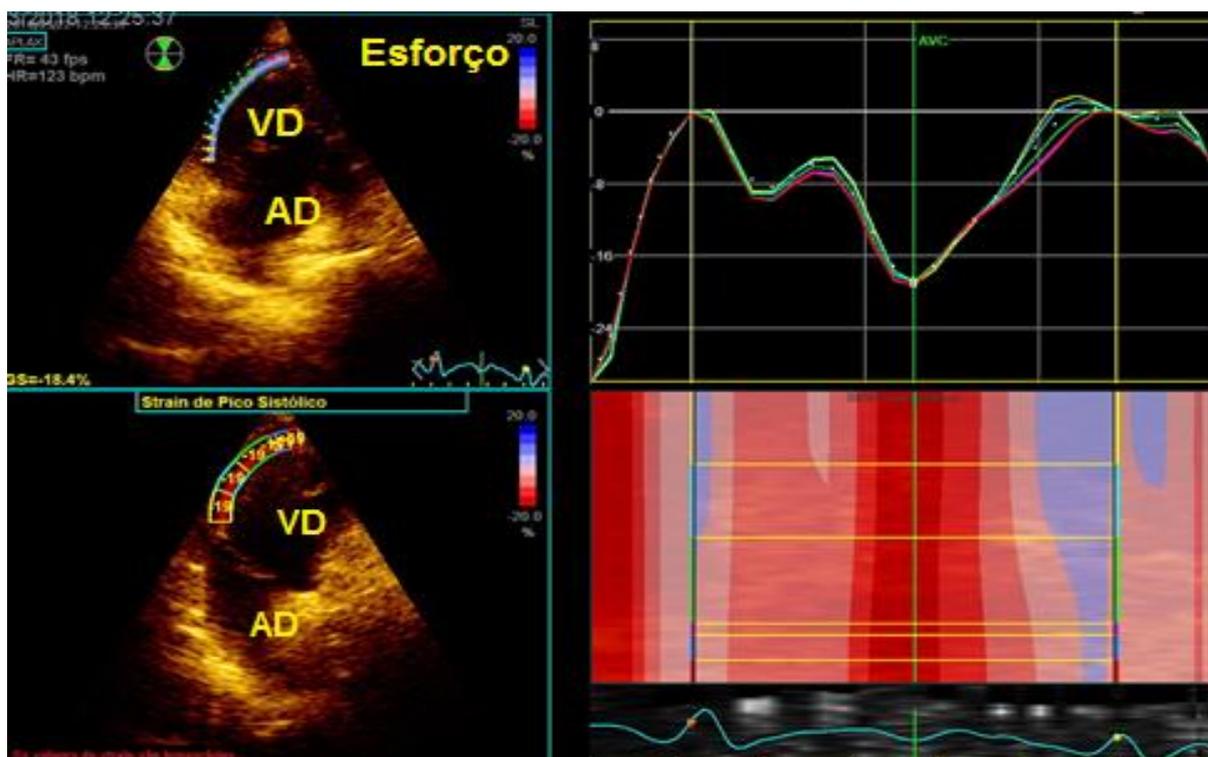


Figura 14. Avaliação da deformação longitudinal (SGL) da parede livre do VD durante o pico do exercício ergoespirométrico

O pico sistólico longitudinal reflete a contração da fibra miocárdica durante a sístole e foi convencionalmente expresso como um valor negativo (53). Foram considerados normais os valores já estabelecidos pela literatura. As referências atuais para o SGL da parede livre do VD, sugerem que valores $< -20\%$ são considerados normais (31).

3.3. Teste ergoespirométrico cardiopulmonar

Todos os pacientes foram posicionados e monitorizados para serem submetidos a um protocolo de rampa, com aumento progressivo da carga utilizando-se um cicloergômetro (Inbramed[®] CG – 04, Porto Alegre – RS, Brasil). A altura do banco e a posição dos braços e pernas foram ajustadas de acordo com cada paciente. Um sistema de medições foi acoplado ao paciente juntamente com a máscara oronasal para a medida dos gases metabólicos e respiratórios expirados. O

traçado eletrocardiográfico foi monitorizado nas suas doze derivações e um manguito para a aferição periódica da pressão arterial, foi adaptado ao braço direito do examinado (Figura 15).



Figura 15. Posicionamento e monitorização do examinado no cicloergômetro.

Após um minuto de repouso preconizado para adaptação ao cicloergômetro, o exame foi iniciado a uma velocidade de 60 rotações por minuto. O trabalho foi aumentado continuamente, com uma taxa de elevação individualmente selecionada, a fim de se fornecer um período incremental de 8 a 12 minutos.

Em todos os casos, as medidas dos gases expiratórios foram gravadas em todas as etapas, assim como a análise das variáveis ventilatórias e cardiovasculares (Quark PFT, Cosmed, Rome, Italy).

Os consumos de oxigênio (VO_2), volume de dióxido de carbono (VCO_2), a ventilação minuto (VE) e as pressões parciais de oxigênio (O_2) e dióxido de carbono (CO_2) foram registradas como uma média de 15 segundos. A frequência cardíaca e a monitorização eletrocardiográfica eram contínuas, bem como o cálculo da

oximetria de pulso (Nonin Medical's Ipod®). As pressões sanguíneas foram medidas pelo método auscultatório a cada incremento de carga.

O método de troca de gás permitiu a estimativa não invasiva do limiar anaeróbio (48). Escalas iguais, que incluem a técnica de inclinação em “V” (inclinação do gráfico VO_2 versus VCO_2) foram utilizadas para analisar este parâmetro. Para determinar o desempenho dos equivalentes ventilatórios (VE/VCO_2 e VE/VO_2) e suas pressões expiratórias finais (48) utilizou-se o método ventilatório validando a técnica de inclinação “V”. Durante todo o protocolo, as sensações de dispneia e de fadiga muscular também foram avaliadas por meio da escala de percepção de esforço de Borg (54).

3.4 Análise Estatística

Os dados para análise estatística foram inicialmente coletados e analisados no Excel 2016 (Microsoft Corporation Redmond, WA, USA). Posteriormente foram analisados utilizando-se o pacote estatístico SPSS® (Rel.20.0.0, 2011, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para ambiente operacional Mac OS X®. Para cálculo amostral foi utilizado o *G*Power 3.1* para Mac.

As variáveis contínuas foram descritas pela média mais ou menos o desvio padrão, além da amplitude e intervalo de confiança 95%(IC 95%). As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem. A distribuição normal para todas as variáveis contínuas foi confirmada pelo teste de Kolmogorov- Smirnov. Quando consideradas de distribuição normal, o teste *t* de Student's para amostras independentes ou para amostras pareadas foi utilizado para comparar as médias das variáveis contínuas. Para o cálculo do tamanho da amostra levou-se em conta o tamanho do efeito D de Cohen de 1,0 um poder estatístico de 0,70 e uma razão de alocação de um controle para dois pacientes.

No estudo de correlações, foi utilizado o coeficiente produto-momento de Pearson. O teste Chi quadrado foi utilizado para comparação das proporções. O nível de significância α utilizado foi de 5% ($p < 0,05$).

4. RESULTADOS

4.1 Dados demográficos dos pacientes com FPI selecionados para o estudo

Dos 27 pacientes submetidos ao TECP, 16 homens (59,3%). A média de idade foi de $71,5 \pm 8,5$ anos. Dezoito pacientes (66,7%) faziam uso de medicação antifibrótica no momento da avaliação; desses pacientes, 14 (51,8%) faziam uso de pirfenidona e quatro (14,8%) de nintedanibe, respectivamente.

A dispneia foi classificada como grau 0 na escala mMRC em dois pacientes (7,4%), grau 1 em 12 (44,4%), grau 2 em oito (29,6%) e grau 3 em cinco (18,5%). A função pulmonar foi avaliada pela capacidade vital forçada e pela capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) como percentual do valor previsto, que foram $67,3 \pm 14$ e $51,3 \pm 17\%$, respectivamente. Os dados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Dados demográficos e características funcionais da amostra de pacientes

Variáveis	Média \pm DP n=27	Intervalo
Idade (anos)	$71,4 \pm 8,5$	55–87
CVF(%)	$67,6 \pm 14,3$	44–100
VEF1(%)	$74,1 \pm 11,7$	53–97
VEF1/CVF(índice)	$85,6 \pm 5,9$	73–95
CPT(%)	$71,2 \pm 12,7$	45–91
DLCO(%)	$51,3 \pm 17,5$	30–93
SpO ₂ (% repouso)	$94,1 \pm 1,6$	92–98

DP, desvio padrão; CVF (%), capacidade vital forçada expressa em porcentagem do valor predito; VEF1(%), volume expiratório forçado em 1s como a porcentagem do valor predito; CPT (%), capacidade pulmonar total como porcentagem do previsto; DLCO (%), capacidade de difusão do monóxido de carbono pelo pulmão; SpO₂ (%), saturação da oxihemoglobina periférica

4.1.1 Resultados referentes à primeira etapa do estudo

A análise de dados ecocardiográficos da etapa inicial do estudo, revelou que 17 (63%) dos pacientes apresentavam valores normais de *strain* global longitudinal do VD (SGLVD), enquanto 10 (37%) dos pacientes apresentaram valores anormais de SGLVD em repouso.

A análise pelo STE não mostrou diferenças significativas com relação a disfunção de VD relacionadas ao sexo ou idade. Dos pacientes que apresentavam um SGLVD normal, 64% eram do sexo masculino, enquanto que a proporção de homens dentre os que apresentavam disfunção do VD por um SGLVD anormal foi de 50% ($p = 0,45$).

A média de idade dos pacientes sem disfunção de VD (SGLVD normal) foi de 70 ± 8 anos, enquanto a dos pacientes com disfunção de VD foi de 73 ± 9 anos ($p = 0,41$). Não houve diferenças significativas no que se refere às variáveis espirométricas entre os grupos com e sem disfunção de VD. Além disso, não foram observadas diferenças significativas nos valores da SpO₂ em repouso ($94,2\% \pm 1,5\%$ versus $95,1\% \pm 1,7\%$; $p = 0,18$) e DLCO ($47\% \pm 14\%$ versus, $53\% \pm 19\%$; $p = 0,42$) entre os pacientes com e sem disfunção do VD.

4.1.1.1 Análise da função do VD relacionada as estimativas de pressões pelo Doppler

Adicionalmente foram realizadas análises de subgrupos restringindo-se ainda mais os critérios de hipoxemia. Nesse sentido, os pacientes foram divididos em dois subgrupos: $SpO_2 \geq 95\%$ e $SpO_2 < 95\%$ em repouso. A proporção de pacientes com disfunção de VD foi de 26,7% e 50,0%; respectivamente; e a diferença não foi significativa ($p=0,21$).

A PSAP estimada pela ecocardiografia foi de ≥ 37 mmHg em seis pacientes e < 37 mmHg em 21 pacientes. Os dados relacionados a PSAP, PMAP e da função ventricular direita medidos pela ecocardiografia bidimensional e pelo Doppler tecidual, bem como suas relações com a função ventricular direita medidos pelo SGLVD durante as condições de repouso, estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros ecocardiográficos basais e suas relações com a função ventricular direita avaliada pela técnica de *speckle tracking strain*

Variáveis	Média ± DP	Intervalo	SGLVD% normal	SGLVD% anormal	p
	n = 27		n = 17	n = 10	
PMAP (estimada, mmHg)	21,6 ± 5,5	10,4–38,6	19,1 ± 4,2	26,0 ± 4,8	0,001
PSAP (repouso, mmHg)	33,1 ± 9,5	14,0–62,0	28,8 ± 7,6	40,3 ± 8,3	0,001
SGLVD (% repouso)	-21,8 ± 4,0	-29,0–14,5	-24,0 ± 3,1	-17,9 ± 1,7	
DTVDS' (m/s)	0,12 ± 0,02	0,08–0,17	0,12 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,581
VD FAC (%)	49,6 ± 10,2	35,0–70,0	49,9 ± 9,4	50,1 ± 12,0	0,872
VD TAPSE (cm)	2,0 ± 0,3	1,4–2,8	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,3	0,932
AD (cm ²)	10,51 ± 2,46	16,42 ± 7,02	9,64 ± 1,61	12,0 ± 3,06	0,043

VD, ventrículo direito; DP, desvio padrão; SGLVD, *strain* global longitudinal do VD; PMAP, pressão média da artéria pulmonar; PSAP, pressão sistólica da artéria pulmonar; FAC VD, área de encurtamento fracional do VD; VD TAPSE, excursão sistólica do plano do anel tricúspide para o ápice do VD; DTVDS', Doppler tecidual da velocidade de pico sistólico do VD; AD, área do átrio direito.

Dentre essas variáveis, somente a PMAP e a PSAP mostraram valores significativamente maiores nos pacientes com SGLVD anormal. Essa diferença persistiu mesmo após se analisar os pacientes que apresentavam a PSAP normal no repouso (PSAP < 37mmHg). Desses pacientes, cinco apresentaram SGLVD anormal e 16 apresentaram SGLVD normal. Os valores médios de PMAP em pacientes com e sem disfunção VD foram de $23,0 \pm 0,4$ e $18,8 \pm 4,1$ mmHg ($p = 0,001$), respectivamente. Quatro pacientes da nossa amostra (14,8%) obtiveram um PSAP de >40 mmHg em repouso; três deles apresentaram disfunção VD.

Durante o exercício, as diferenças de PMAP entre pacientes com e sem disfunção de VD tornaram-se mais aparentes (Gráfico 1), comportamento semelhante mesmo quando se excluiu da análise pacientes com HP em repouso (Gráfico 2).

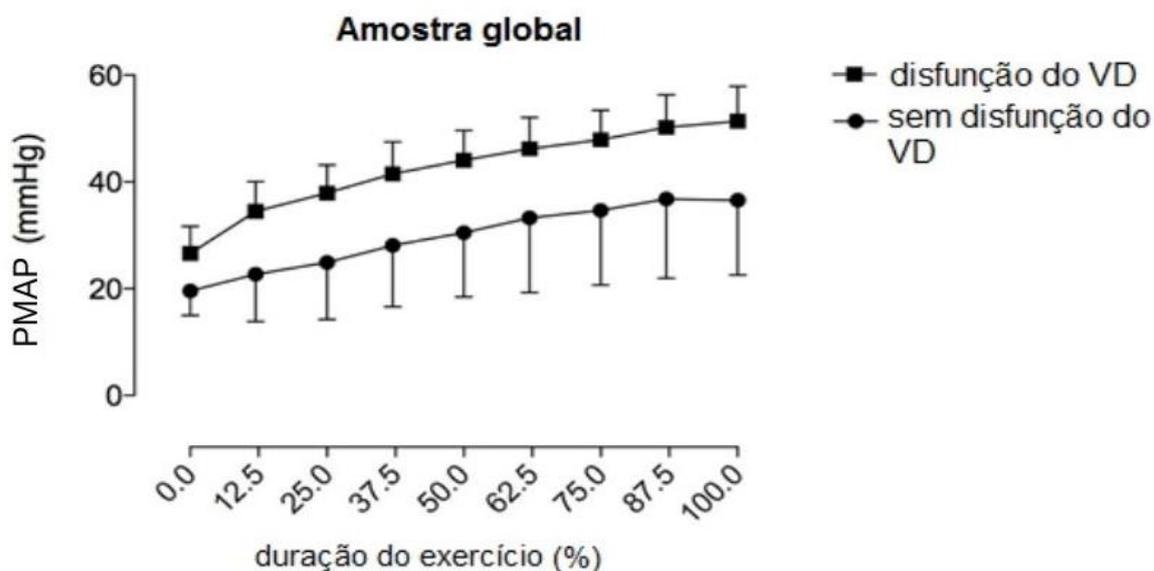


Gráfico 1. PMAP estimada durante o exercício, entre pacientes com e sem disfunção do VD, na amostra global da primeira etapa. PMAP, pressão média da artéria pulmonar; VD, ventrículo direito

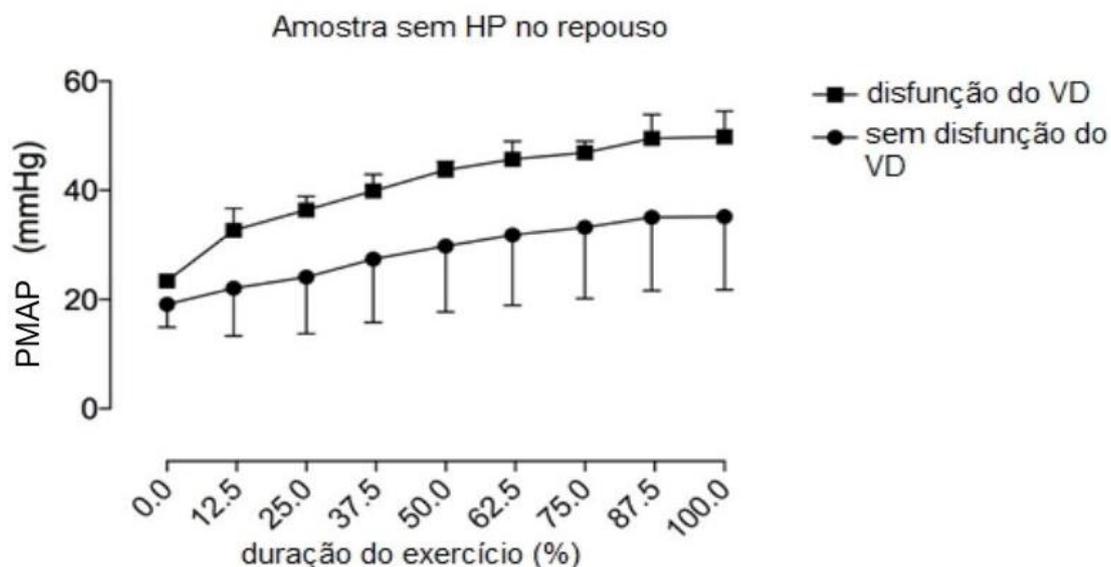


Gráfico 2. PMAP estimada durante o exercício, entre pacientes com e sem disfunção do VD, no subgrupo com PSAP normal. O subgrupo com PSAP normal consiste daqueles pacientes com PSAP normal no repouso. PMAP, pressão média da artéria pulmonar; VD, ventrículo direito; PSAP, pressão sistólica da artéria pulmonar

4.1.1.2 Análise da função do VD e as estimativas das pressões pulmonares durante o teste ergométrico cardiopulmonar

Todos os pacientes com disfunção VD apresentaram valores PMAP significativamente maiores durante o exercício. No esforço máximo, foi alcançado um valor médio de PMAP de $51,3 \pm 6,4$ mmHg em pacientes com disfunção VD em comparação com o de $36,9 \pm 14,7$ mmHg alcançados em pacientes sem disfunção de VD ($p = 0,002$) (Tabela 3).

Durante o exercício, as diferenças de PMAP entre pacientes com e sem disfunção de VD também foram mais visíveis ao analisar apenas pacientes com PSAP normal em repouso (Gráfico 2).

Não foram observadas diferenças significativas nas variáveis do TECP entre pacientes com e sem disfunção de VD (Tabela 3). As diferenças nas variáveis do TECP permaneceram não significativas quando foram realizadas análises de subgrupos com base em critérios mais restritivos para hipoxemia (Tabela 4).

Dezesseis (59,3%) pacientes tinham VO_2 abaixo do limite inferior de normalidade (<83% do valor previsto). Desses pacientes, sete (43,8%) pacientes tinham disfunção do VD. Dos 11 pacientes com VO_2 normal, apenas três (27,3%) apresentaram disfunção do VD ($p = 0,38$).

Tabela 3. Dados do teste ergoespirométrico cardiopulmonar relacionados a função do ventrículo direito

	SGLVD%normal (n = 17)	SGLVD% anormal (n = 10)	p
SpO ₂ (inicial, %)	95,1 ± 1,7	94,2 ± 1,5	0,185
SpO ₂ (pico, %)	86,0 ± 5,4	84,0 ± 6,3	0,393
Borg dispneia (pico)	5,9 ± 2,4	5,6 ± 2,0	0,773
Borg pernas (pico)	5,5 ± 2,8	5,1 ± 2,9	0,690
PMAP (estimada no pico, mmHg)	36,9 ± 14,7	51,3 ± 6,4	0,002
PSAP (estimada no pico, mmHg)	57,2 ± 24,1	81,0 ± 10,6	0,002
VE/VCO ₂ (lactato)	40,0 ± 6,8	44,0 ± 7,6	0,175
VE/VCO ₂ (rampa)	36,3 ± 6,7	38,2 ± 7,7	0,527
PETCO ₂ (lactato)	33,7 ± 4,5	31,7 ± 4,2	0,326
VO ₂ (pico, %)	76 ± 14	80 ± 8	0,490
VO ₂ (pico, mL/bpm)	9,4 ± 2,2	8,1 ± 2,3	0,163
VE/MVV	56,9 ± 17,3	59,7 ± 9,3	0,648

TECP, teste ergoespirométrico cardiopulmonar; VD, ventrículo direito; SGLVD, *strain* global longitudinal do ventrículo direito; SpO₂, saturação periférica da oxihemoglobina; PMAP, pressão média da artéria pulmonar; PSAP, pressão sistólica da artéria pulmonar; VE/VCO₂, volume expirado por minuto/CO₂ ventilação; PETCO₂, pressão parcial de CO₂ no final da expiração; VO₂, valores de extração de oxigênio; VE/MVV, volume expirado por minuto/ventilação máxima voluntária. Os dados são demonstrados como a média ± desvio padrão

Tabela 4. Dados do TECP relacionados a função ventricular direita de acordo com os subgrupos com SpO₂ ≥ 95% e SpO₂ < 95%

	SpO ₂ < 95% n = 12		p	SpO ₂ ≥ 95% n = 15		p
	SGLVD% normal (n = 6)	SGLVD % anormal (n = 6)		SGLVD% normal (n = 11)	SGLVD % anormal (n = 4)	
SpO ₂ (inicial, %)	93,1 ± 0,7	93,1 ± 0,9	1,000	96,1 ± 1,0	95,7 ± 0,5	0,314
SpO ₂ (pico, %)	86,0 ± 3,6	81,5 ± 5,9	0,147	86,0 ± 6,3	87,7 ± 5,5	0,635
Borg dispneia(pico)	6,0 ± 3,0	6,6 ± 1,5	0,698	5,9 ± 2,1	4,5 ± 2,0	0,281
Borg pernas (pico)	5,8 ± 3,3	7,0 ± 2,0	0,510	5,4 ± 2,6	2,7 ± 2,0	0,094
PMAP(estimada pico, mmHg)	45,5 ± 11	52,1 ± 5	0,228	32,1 ± 14	50,1 ± 8	0,014
PSAP (estimada pico, mmHg)	71,5 ± 18	82,3 ± 9	0,227	49,5 ± 24	79,0 ± 13	0,014
VE/VCO ₂ (lactato)	42,5 ± 6	43,1 ± 7	0,892	38,7 ± 7	45,4 ± 8	0,150
VE/VCO ₂ (rampa)	39,3 ± 7	37,4 ± 7	0,653	34,7 ± 6	39,3 ± 9	0,287
PETCO ₂ (lactato)	31,1 ± 5	31,5 ± 3	0,904	33,9 ± 3	30,7 ± 5	0,217
VO ₂ (pico, %)	71 ± 13	79 ± 7	0,265	79 ± 14	81 ± 10	0,809
VO ₂ (pico, mL/bpm)	8,7 ± 1	8,6 ± 2	0,955	9,8 ± 2	7,4 ± 1	0,117
VE/MVV	56 ± 23	61 ± 10	0,620	57 ± 14	57 ± 8	0,801

TECP, teste ergoespirométrico cardiopulmonar; VD, ventrículo direito; SpO₂, saturação periférica da oxihemoglobina; SGLVD, *strain* global longitudinal do VD; PMAP, pressão média da artéria pulmonar; PSAP, pressão sistólica da artéria pulmonar; VE/VCO₂, volume expirado por minuto/ventilação CO₂; PETCO₂, pressão parcial de CO₂ no final da expiração; VO₂, valores de extração de oxigênio; VE/MVV, volume expirado por minuto/ventilação voluntária máxima. Dados são demonstrados como a média

4.1.2 Resultados referentes a segunda etapa do estudo

Nessa etapa a amostra final selecionada foi composta por 30 participantes: 10 controles e 20 pacientes com FPI. Os dados demográficos dessa etapa são demonstrados na Tabela 5, que agrega os indivíduos do grupo controle. Os dois grupos não diferiram em termos de sexo ($p=0,605$) e idade ($p=0,219$).

Tabela 5. Dados demográficos e ecocardiográficos em repouso dos pacientes com FPI e do grupo controle

Variáveis	FPI (n=20)	Controles (n=10)	95% IC	p
Idade(anos)	72,3 ± 8,6	68,5 ± 5,2	-9,8 a 2,3	0,219
Sexo (Fem/Masc)	10/10	6/4		0,619
SpO ₂ repouso (%)	93,2 ± 1,6	94,1 ± 1,4	-0,03 a 2,43	0,056
CVF(%)	67,1 ± 15,2	-		-
VEF ₁ (%)	74,3 ± 11,7	-		-
D _L CO (%)	53,9 ± 19,0	-		-
AE (mL/m ²)	20,8 ± 6,2	14,7 ± 4,4	-10,5 a -1,4	0,011
AD (mL/m ²)	15,5 ± 5,8	12,5 ± 5,6	-7,5 a 1,6	0,199
FAC VD (%)	46,8 ± 9,9	62,0 ± 7,6	7,8 a 22,4	<0,001
TAPSE VD(mm)	20 ± 3	22 ± 2	0,4 a 5,1	0,012
TD VD S' pico(cm/s)	12 ± 2	13 ± 2	1,0 a 1,6	0,695
PSAP (mmHg)	33,4 ± 10,8	22,8 ± 7,1	-18,4 a -2,8	0,009
PMAP (mmHg)	21,8 ± 6,2	15,4 ± 4,5	-10,9 a -1,7	0,008
E/e' média	7,7 ± 1,9	7,2 ± 1,3	-1,9 a 0,8	0,458

D_LCO, capacidade de difusão do monóxido de carbono; E/E', mitral E/E' índice; VEF₁(%), volume expiratório forçado em 1 s expresso como a porcentagem do valor predito; CVF(%), capacidade vital forçada expressa como a porcentagem do valor predito; FPI, fibrose pulmonar idiopática; AE, átrio esquerdo; PMAP, pressão média

da artéria pulmonar; AD, átrio direito; *FAC VD*, variação fracional de encurtamento do VD; *PSA*, pressão sistólica da artéria pulmonar; *PA*, pressão arterial pulmonar; *SpO₂*, saturação periférica da oxihemoglobina; *TAPSE*, excursão sistólica do plano anular tricúspide; *TD VD s'*, velocidade do Doppler tecidual do anel lateral da tricúspide na sístole; Dados apresentados como a média \pm desvio padrão

Como visto na Tabela 5, em relação aos parâmetros ecocardiográficos convencionais, as seguintes variáveis apresentaram diferenças significativas entre os grupos: área fracional do VD (*FAC VD%*) ($p < 0,001$), volume atrial esquerdo ($p = 0,011$) e excursão sistólica do plano anular tricúspideo (*TAPSE*) ($p = 0,012$). No entanto, os valores médios e todos os valores individuais nessas três variáveis estavam dentro da faixa normal.

Também não houve diferenças significativas entre os dois grupos com relação ao volume atrial direito ($p = 0,199$), *E/e'* mitral (velocidade de pico da onda E da válvula mitral pela razão da velocidade de deslocamento do anel mitral na diástole inicial) ($p = 0,458$) e entre a velocidade de pico sistólico medida pelo Doppler tecidual posicionado no anel lateral da tricúspide ($p = 0,695$).

4.1.2.1 Dados relacionados a estimativa da pressão pulmonar em ambos os grupos

A Tabela 6 mostra que a diferença da medida da PMAP adquirida em repouso, estimada pela ecocardiografia com Doppler, foi maior nos pacientes com FPI do que no grupo controle ($p = 0,008$). Como era de se esperar, os valores da PMAP aumentaram em ambos os grupos durante o exercício. No entanto, os valores da PMAP foram significativamente maiores nos pacientes com FPI ($p = 0,015$).

Tabela 6. Dados ecocardiográficos em repouso e seus correspondentes no exercício

Variáveis	FPI (n=20)	Controle (n=10)	95%IC diferença	p
PMAP (repouso, mmHg)	21,8 ± 6,2	15,4 ± 4,5	-10,9 a -1,7	0,008
PMAP (pico exercício, mmHg)	42,4 ± 16,0	28,0 ± 9,8	-25,7 a -2,9	0,015
PMAP (pico – repouso, mmHg)	20,6 ± 11,8	12,6 ± 7,6	-16,4 a 0,4	0,001
SGLVD (% repouso)	-21,1 ± 3,8	-23,6 ± 2,1	-5,1 a 0,2	0,068
SGLVD (% pico)	-17,0 ± 4,5	-26,8 ± 3,1	-13,1 a -6,5	<0,001
SGLVD (% pico) – (SGLVD % repouso)	4,1	-3,2	-10,2 a -4,4	<0,001

SGLVD *strain* global longitudinal do ventrículo direito; FPI, fibrose pulmonar idiopática; PMAP, pressão média da artéria pulmonar; Dados apresentados como a média ± desvio padrão

4.1.2.2 Função sistólica do ventrículo direito no grupo de FPI versus grupo controle

Os dados relacionados às medidas realizadas pela ecocardiografia com *speckle tracking* para a avaliação da função ventricular, revelaram que: no grupo controle, todos os participantes apresentaram valores normais de SGLVD em repouso e no exercício máximo, este último demonstrando uma negatividade consideravelmente maior (-23,6±2,16% e -26,8±3,1%, respectivamente, IC 95%: 2,0 a 4,4, p<0,001). Isso indica que houve um aumento na contração do VD de um modo geral. Diferentemente, em todo o grupo FPI, os valores do SGLVD passaram de -21,1±3,8% em repouso para -17,0±4,5% no exercício máximo, IC 95%: 2,1 para 6,1, p<0,001, o que indica que a média de contração do VD havia diminuído.

Durante o exercício, apenas três pacientes com FPI apresentaram uma contração ventricular direita ligeiramente melhorada; do repouso para o pico do exercício, seus valores mudaram da seguinte forma: -14,5 para -19,6, -16,0 para -18,0 e -16,8 para -18,0.

4.1.2.3 Subgrupos de pacientes com FPI versus grupo controle

Os pacientes com FPI foram divididos em dois subgrupos:

- 1- Pacientes que apresentavam SGLVD normal em repouso e que pioraram a contratilidade do VD no pico do exercício;
- 2- Pacientes que apresentavam SGLVD anormal em repouso e que tinham uma função ainda pior no pico do exercício;

No primeiro subgrupo, 12 pacientes com FPI (60%) com valores de SGLVD normais durante o exame de repouso ($-23,49 \pm 2,91\%$) apresentaram um declínio da função ventricular durante o exercício ergoespirométrico ($-18,23 \pm 4,62\%$, 95% IC: 3,5 a 6,9, $p < 0,001$). No segundo subgrupo, oito pacientes (40%) tinham valores de SGLVD anormais no exame de repouso ($-17,70 \pm 1,85\%$) e acentuaram a piora no pico do exercício ($-15,27 \pm 4,14\%$, 95% IC: -2,3 a 7,1, $p = 0,266$). Contudo, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Quando se comparam os pacientes com FPI com os indivíduos do grupo controle o valor do SGLVD foi significativamente diferente apenas quando atingiram o pico do exercício, (FPI: $-17,0 \pm 4,5\%$, controles: $-26,8 \pm 3,1\%$, 95% IC: -13,1 a -6,5, $p < 0,001$), como demonstrado na Tabela 6. As diferenças entre os valores de SGLVD de cada um dos grupos, moveram-se em direções opostas durante o exercício, como pode ser observado nos Gráficos 3 e 4.

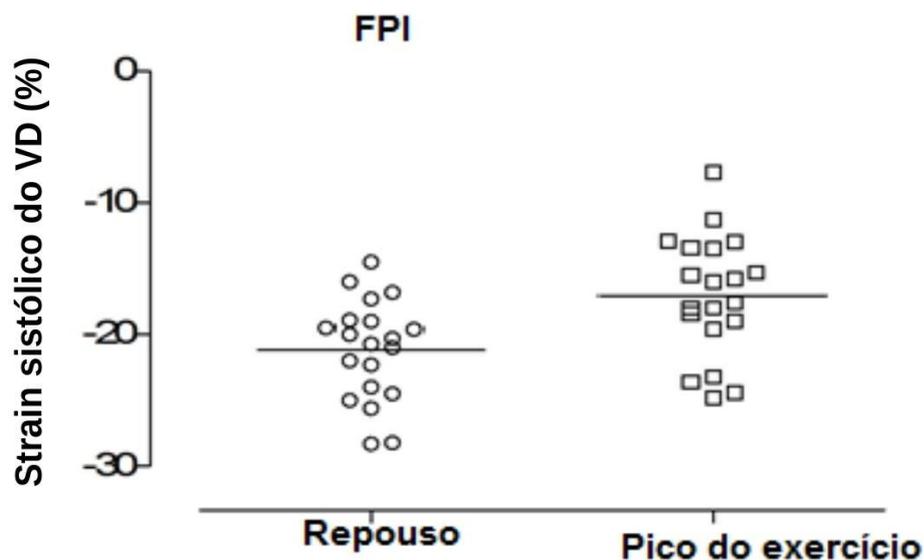


Gráfico 3. Avaliação do *strain* global longitudinal da sístole ventricular direita nos pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática: repouso versus teste ergoespirométrico cardiopulmonar

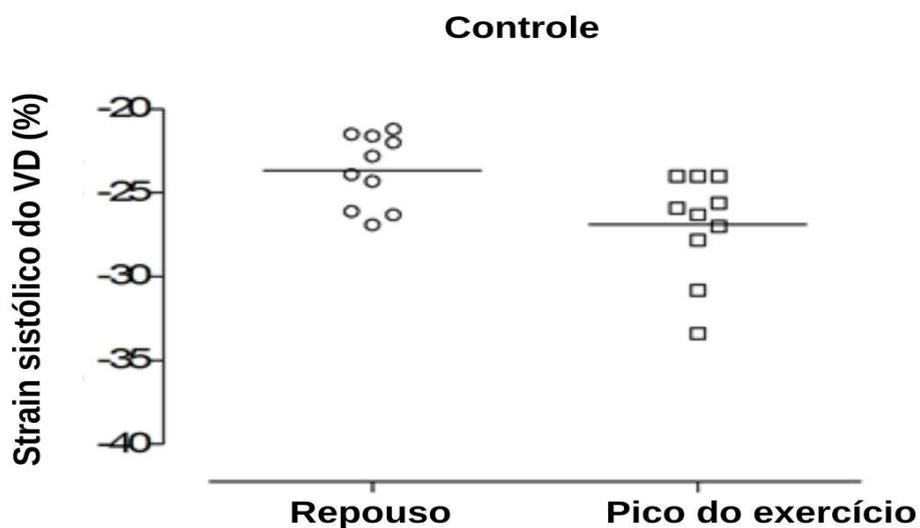


Gráfico 4. Avaliação do *strain* global longitudinal da sístole ventricular direita nos indivíduos do grupo controle: repouso versus teste ergoespirométrico cardiopulmonar

4.1.2.4 Análise das correlações entre o teste ergoespirométrico cardiopulmonar e o *strain* global longitudinal do ventrículo direito

As principais variáveis do teste ergoespirométrico cardiopulmonar e as variáveis do SGLVD no repouso e no pico do exercício físico foram submetidas a análise das correlações. A maioria dos coeficientes de correlações de Pearson demonstrou uma correlação fraca/moderada como mostrado na Tabela 7. Todas as correlações estatisticamente significativas se referem ao SGLVD no pico do exercício. Todos os pacientes com FPI e todos os indivíduos do grupo controle foram submetidos ao protocolo de exercício até a exaustão.

Os pacientes com FPI obtiveram um VO_2 de pico mais baixo, em relação aos indivíduos do grupo controle ($16,4 \pm 3,2$ e $24,6 \pm 7,5$ mL/Kg/min, respectivamente, 95% IC: 2,7 a 13,7, $p < 0,007$); o pulso de O_2 também obteve valores mais baixos ($8,4 \pm 2,3$ e $12,0 \pm 4,2$ mL/Kg/min/bat, respectivamente, 95% IC: 0,3 a 6,6, $p < 0,031$) assim como a frequência cardíaca adquirida no pico do exercício foi mais baixa nos pacientes com FPI em relação ao grupo controle (125 ± 15 e 143 ± 11 bpm, respectivamente, 95% IC: 6,5 a 29,5, $p < 0,003$).

Tabela 7. Coeficientes de correlação de Pearson entre os dados do teste ergoespirométrico cardiopulmonar e os valores de *strain* global longitudinal do ventrículo direito

Variáveis	SGLVD % repouso	p	SGLVD % pico	p
VO ₂ pico	-0,164	0,388	-0,458	0,011 ^b
VO ₂ pico(%)	-0,205	0,277	-0,462	0,010 ^b
VO ₂ AT	-0,283	0,130	-0,470	0,009 ^b
VO ₂ AT/VO ₂ predito	-0,176	0,352	-0,345	0,062
O ₂ pulso (VO ₂ /FC)	-0,339	0,067	-0,419	0,021 ^b
VE/VO ₂ (pico)	0,234	0,213	0,412	0,024 ^b
VE/VCO ₂ (rampa)	0,122	0,520	0,372	0,043 ^b
VE/VCO ₂ (LA)	0,277	0,139	0,480	0,007 ^b
PETCO ₂ (pico)	-0,231	0,220	-0,369	0,045 ^b
PETCO ₂ (LA)	-0,183	0,332	-0,389	0,034 ^b
VE máximo (L/min)	-0,167	0,378	-0,353	0,056
VE/MVV	-0,125	0,510	-0,071	0,709
SpO ₂ (repouso)	-0,144	0,448	-0,154	0,416
SpO ₂ (pico)	-0,233	0,215	-0,501	0,005 ^b
BORG (dispneia)	0,042	0,827	0,322	0,089
BORG (pernas)	0,140	0,470	0,019	0,923

LA ,limiar anaeróbico; BORG, escala de BORG; SGLVD, “*strain*” global longitudinal do ventrículo direito; FC, frequência cardíaca; PETCO₂, pressão expiratória parcial final de CO₂; SpO₂, saturação da oxyhemoglobina ; VO₂LA, limiar anaeróbico de consumo de oxigênio; VO₂, consumo de oxigênio no pico do exercício; VO₂LA/VO₂

limiar predito do consumo anaeróbico de oxigênio/consumo predito de oxigênio; VE máximo, máximo volume expirado por minuto; VE/MVV, volume expirado por minuto/ventilação voluntária máxima; VE/VO₂, volume expirado por minuto/ventilação CO₂;^b estatisticamente significativo

5. DISCUSSÃO

5.1 Interpretação dos resultados relacionados à primeira etapa do estudo

A primeira etapa do nosso estudo examinou a presença de disfunção ventricular direita nos pacientes que apresentavam uma forma não avançada de FPI, excluindo-se aqueles com SpO₂ menor que 92% em condições de repouso.

A proporção de disfunção do VD em 37% é particularmente relevante porque sugere que as alterações começaram precocemente no curso da doença e também surpreendente pois, supostamente, a vasoconstrição devido à hipóxia alveolar é um dos mecanismos mais importantes de HP (55). Em nosso estudo, detectamos disfunção ventricular direita, utilizando a medida do SGLVD, no subgrupo com SpO₂ ≥ 95%. Tal fato nos permite supor que a HP, para além da hipóxia alveolar, também seja ocasionada por outros fatores, mormente mediadores comuns ao processo fibrogênico.

Nesse sentido, há mediadores comuns envolvidos tanto na FPI quanto na hipertensão pulmonar idiopática (20), por exemplo, a produção expressiva de leucotrienos profibrogênicos encontrados em ambas condições(56, 57). Também tem sido descrita uma redução nos níveis de prostaglandinas E₂, que pode levar à deposição de colágeno no interstício pulmonar e a maior remodelamento vascular (56). A existência desses mediadores promove uma elevação no fator de necrose tumoral alfa e nos fatores de crescimento derivados de plaquetas e fibroblastos, envolvidos no processo de remodelamento vascular e fibrose. Há ainda evidências de níveis séricos elevados de endotelina – 1 em pacientes com FPI, tanto quanto em pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática(58).

Por outro lado, a despeito dos critérios de inclusão empregados nesse estudo, não podemos excluir a existência de algum grau de hipoxemia nos pacientes estudados. Dessa forma, uma explicação para o comprometimento do VD, nas fases

iniciais da FPI, seria a existência de hipóxia não aparente. Neste caso, num pensamento especulativo, a vasoconstrição pela hipóxia alveolar poderia ocorrer apenas em algumas áreas do pulmão, levando a um aumento na resistência vascular pulmonar localizada. Embora o aumento da resistência vascular pulmonar decorrente de uma pequena área com baixa relação ventilação-perfusão possa implicar em aumento na pressão arterial pulmonar como um todo, ainda assim, seria insuficiente para se determinar como resultante final, uma hipoxemia clinicamente relevante. Noutra direção, períodos de hipóxia relacionados aos esforços diários, ou mesmo durante o sono, estariam associados a uma elevação transitória e repetida da PMAP e, por conseguinte, suficiente para determinar disfunção do VD.

Nesse sentido, Rodrigues et al. (59) também observaram que pacientes com pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) em repouso maior que 70mmHg podem apresentar uma média de até mais de 4 horas por dia sob hipoxemia grave ($SpO_2 < 90\%$), favorecendo a possível ocorrência de HP em alguns momentos do dia. Em apoio à última explicação, os dados dessa primeira etapa do estudo, também revelaram a ocorrência de uma acentuada elevação da PMAP durante o exercício, frequentemente associada à queda concomitante da SpO_2 . Da mesma forma, a falha em se implementar um ganho na contratilidade ou na função sistólica do VD, perante condições de pós carga aumentada, teria como resultado uma disfunção transitória ou incipiente do VD no exercício (27). De fato, as medidas de $PMAP > 40mmHg$ são comumente observadas durante o exercício em pacientes com FPI nos estágios mais avançados da doença (60).

Para além de mediadores relacionados à HP e também à vasoconstrição e remodelamento pela hipóxia, outro mecanismo que atuaria de maneira independente seria a obliteração e perda de leito vascular pela própria fibrose (61).

No que diz respeito a HP, a falha da função sistólica, ou de se aumentar a contratilidade ventricular direita em resposta às condições de carga, poderia resultar em uma adaptação heterométrica dessa câmara(27). A adaptação do VD ao aumento da pós carga é um processo complexo e fatores que levam a progressão temporal da HP, também fatores genéticos e epigenéticos, podem interagir e determinar a evolução para uma resposta mal adaptativa (33). Essas variações de

pressão poderiam resultar em alterações sutis da função contrátil do VD, detectáveis apenas pelo SGLVD.

Os parâmetros rotineiramente utilizados para avaliação das câmaras direitas pela ecocardiografia convencional não se mostraram com medidas significativamente diferentes entre os pacientes com e sem disfunção, detectados pelo SGLVD. De fato, eles não são suficientemente sensíveis para prever a alterações incipientes e/ou transitórias na função contrátil dessa câmara. O cálculo do SGLVD utilizando-se a técnica *speckle tracking*, é atualmente o método de escolha para a análise da deformação miocárdica em diversos cenários clínicos, possibilitando o diagnóstico precoce da disfunção ventricular (62).

Nessa primeira etapa do estudo, a disfunção de VD esteve presente mesmo entre pacientes com PSAP normal em repouso. Não obstante, a despeito de se apresentarem dentro do limite da normalidade ecocardiográfica em repouso, nossos dados mostram valores significativamente mais elevados entre aqueles com disfunção de VD.

Ao considerarmos um valor de corte normal da PMAP atualmente vigente, seguindo-se a recomendações atualizadas para o diagnóstico e tratamento da HP, (63) nossos dados de estimativa da pressão mostram que os valores pouco alterados associados à disfunção de VD corroboram a nova classificação. Além disso, Kimura et al. (64) também já haviam relatado que nos pacientes com FPI em estágios menos avançados de doença, uma PMAP em torno de 17 mmHg já promoveria um impacto significativo na sobrevida.

Da mesma forma, ainda é mais problemático estabelecer um ponto de corte rígido para o valor absoluto da PMAP durante o exercício máximo. Kovacs et.al demonstraram que a idade é, provavelmente, um fator importante para se estabelecer a faixa de normalidade (65) e até os dias atuais não se tem uma definição de faixa de normalidade completamente adequada para HP induzida pelo exercício.

A existência de disfunção de VD em nossa amostra não foi capaz de demonstrar resultados significativamente diferentes na VO_2 ou em outro parâmetro analisado pelo TECP. Por um lado, podemos interpretar que a disfunção de VD aqui

observada é subclínica, sugerindo que as limitações cardiovasculares nesses pacientes são menos importantes que as limitações ventilatórias, as de troca gasosa e as da função muscular.

Por conseguinte, há questões relativas à interpretação dessa etapa do estudo que já nos encaminhariam para a proposição de que detectar a disfunção do VD em pacientes com PSAP normal em repouso poderia potencialmente ser um marcador prognóstico precoce em pacientes com FPI. A detecção precoce poderia sinalizar a evolução desfavorável e influenciar condutas clínicas, por exemplo a avaliação mais precoce para o transplante pulmonar.

Ademais, como a disfunção do VD e a HP muito provavelmente não são causadas exclusivamente pela hipóxia nesses pacientes, poderíamos supor que outros marcadores também exerçam um papel importante e nos leva a perguntar se existem alguns desses fatores que possam ser afetados por tratamentos já bem estabelecidos como os antifibróticos, bem como o uso de vasodilatadores pulmonares cuja eficácia na FPI ainda não está clara.

5.2 Interpretação dos resultados relacionados à segunda etapa do estudo obtidos da avaliação da função ventricular direita no pico do exercício físico

Nessa etapa, avaliou-se a contratilidade ventricular direita medida pelo *speckle tracking* bidimensional no pico do esforço. Nossos achados demonstraram que o SGLVD medido durante o exercício foi capaz de revelar uma disfunção de VD em pacientes com FPI não avançada. Observamos que a contratilidade ventricular que aparentemente se encontrava preservada sob condições de repouso, apresentava uma disfunção no pico do exercício. Além disso, mesmo pacientes que já exibiam disfunção contrátil em repouso, pioravam no esforço. Em contraste, no grupo controle observou-se uma melhora da contratilidade com valores muito mais negativos do SGLVD.

As medidas ecocardiográficas tradicionais utilizadas para a avaliação da função sistólica do VD são frequentemente influenciadas pelas condições de carga e, por isso, não refletem a deformação (encurtamento) da fibra miocárdica frente a

um aumento na pós carga, tendem a expressar apenas a pré carga (66). Por isso, nosso estudo não contemplou essas medidas durante o teste ergoespirométrico cardiopulmonar, apenas as realizadas pelo STE.

Habitualmente o exercício resulta em mudanças na hemodinâmica pulmonar, promovendo um aumento na PMAP em decorrência do incremento no débito cardíaco (67). Nos indivíduos saudáveis, a distensão passiva da circulação pulmonar e a vasodilatação mediada pelas mudanças no fluxo acomodam esse débito cardíaco com acentuada redução da resistência vascular pulmonar, resultando apenas modestos aumentos na PMAP (68). Sendo assim, a consequência principal do exercício físico é a de expor a circulação pulmonar ao aumento do débito cardíaco. Em paralelo, o VD normalmente se adaptaria a alterações na pós carga pelo aumento na sua contratilidade.

Nosso achado principal foi o de que pacientes com FPI não avançada já apresentavam alterações na reserva contrátil do VD. A falência em promover incremento na contratilidade ventricular em resposta a um aumento progressivo na pós carga, provavelmente seria resultado de um acoplamento VD- artéria pulmonar ineficiente no pico do exercício. Em nosso estudo, supomos que a medida do SGLVD em repouso não seria capaz de prever completamente o sucesso ou a falha do VD em aumentar a contratilidade durante o exercício, ou seja, em outras palavras, para se descobrir alterações na contração das fibras miocárdicas do VD essas medidas deveriam ser adquiridas durante o exercício.

Sendo assim, desmascarar uma doença na vasculatura pulmonar ao se elevar o débito cardíaco a fim de se demonstrar um aumento na resistência vascular pulmonar, é uma ideia lógica. Em contraste com a disposição das fibras ventriculares esquerdas, a orientação predominantemente longitudinal das fibras do VD limitaria sua capacidade em aumentar a fração de ejeção. Diante disso, os mecanismos que preservariam a função sistólica do VD, frente a um aumento na pós carga seriam minimizados ainda mais(33). Outrossim, a fina parede ventricular direita é capaz de acomodar aumentos na pré carga, todavia, esse mecanismo de adaptação passaria a não ser mais adequado frente a um aumento importante na

pressão arterial pulmonar mediante condições de exercício(27). Tal fato corrobora a existência da disfunção do VD que ocorreu no pico do exercício, em nossa amostra.

Não obstante, em vez de contarmos com valores absolutos da PSAP medidos pela ecocardiografia durante o exercício físico, a detecção de uma disfunção ventricular direita no pico do exercício, pelo SGLVD, pode estratificar melhor uma subpopulação com elevado risco de morte, independentemente dos valores da PMAP (26).

Adicionalmente, observamos uma ausência de correlação entre o TECP e parâmetros de SGLVD medidos durante o repouso, no grupo de pacientes com FPI. No entanto, encontramos uma correlação moderada entre as medidas pelo SGLVD e a maioria dos parâmetros obtidos no pico do exercício, reforçando a importância da utilização da técnica *speckle tracking*, para se melhor compreender as mudanças fisiológicas que ocorrem nesses pacientes durante o esforço. Houve uma notável e significativa correlação entre o SGLVD e a SpO₂ durante o exercício. Esse dado sugere que uma hipóxia intermitente poderia ser um causador de HP e disfunção ventricular direita até mesmo nos pacientes que não estão hipoxêmicos em condições de repouso, mas que podem apresentar dessaturação da oxihemoglobina no exercício físico e/ou durante o sono (59). Diversos estudos se voltaram para a exploração das doenças vasculares pulmonares considerando-se a redistribuição do fluxo ou o aumento do débito cardíaco, avaliados pela ecocardiografia sob estresse físico (69) ou pela administração de dobutamina (70). No entanto, hoje em dia, essas abordagens são de baixa aplicabilidade e baixa acurácia. Nossos dados, todavia, também sugerem que os pacientes com FPI não avançada apresentam disfunção ventricular direita associada a um aumento da PMAP durante o exercício. À medida que a HP progride, a contração ventricular se deteriora ainda mais sendo que essa assincronia intraventricular direita pode estar presente até mesmo em estágios iniciais da doença (71).

Assim, a função ventricular direita pode estar temporariamente suprimida no pico do exercício, retornando a valores basais em repouso. Revelar essa situação também representa grande desafio para a detecção precoce de doença vascular pulmonar uma vez que a HP nos estágios iniciais da FPI é clinicamente silenciosa,

até que o dano vascular esteja avançado. Para se considerar um teste de rastreamento de HP ideal ele deve ser não invasivo e amplamente disponível, barato e capaz de detectar alterações incipientes.

Nosso estudo também comparou o comportamento da contratilidade ventricular direita em um grupo controle e encontrou que o exercício físico estava associado com menores elevações na PMAP e com um incremento na contratilidade do VD. Poucos estudos averiguaram as mudanças na função ventricular direita durante o exercício em indivíduos saudáveis. Técnicas emergentes podem, em última análise, permitir a detecção precoce da doença vascular pulmonar durante o exercício em diversos cenários, antes mesmo do aumento da pressão da artéria pulmonar em repouso (69).

Existem algumas questões a serem abordadas com relação a interpretação dos nossos achados. Em primeiro lugar, o SGLVD durante o exercício pode se constituir um marcador de alerta precoce da disfunção global do VD. Pode prever o resultado ou a capacidade funcional em pacientes com FPI de uma maneira mais eficiente do que a própria medida do SGLVD em repouso. Em segundo lugar, como anormalidades nas funções de VD e a HP estão presentes ainda nos estágios iniciais da doença, e provavelmente não são causados exclusivamente pela hipóxia, outros fatores podem contribuir para o desenvolvimento da disfunção do VD.

5.3 Limitações

Uma das limitações do nosso estudo foi a não utilização da medida da função ventricular direita pela ressonância magnética em comparação com a medida pelo SGLVD em repouso e durante o esforço físico. Contudo, esse método considerado padrão ouro para a avaliação não invasiva da função ventricular direita, ainda não está amplamente disponível e sua realização simultânea com o exercício físico necessita ser melhor validada para o reconhecimento dos aspectos fisiológicos da circulação pulmonar no esforço.

Com relação a medida da função ventricular direita realizada pela técnica *speckle tracking* bidimensional, a limitação é de que essa avaliação permite a

análise do VD somente no plano ortogonal. Até o encerramento do estudo, também não dispúnhamos de *softwares* específicos para a análise da deformação miocárdica das câmaras direitas e o *software* utilizado foi o de avaliação das câmaras esquerdas, adaptado para o ventrículo direito.

A estimativa da PSAP pela realização da ecocardiografia durante o exercício físico até os dias atuais ainda não é uma rotina. Tal fato decorre da sua baixa acurácia ao ser comparada com a medida por métodos invasivos e também da lacuna em se padronizar um valor para essa medida. Todavia, é um método mais amplamente disponível e de mais fácil exequibilidade tanto em repouso quanto durante uma atividade física e para tanto pode ser usado como primeiro exame de rastreamento.

Outrossim, o cateterismo cardíaco é o único procedimento capaz de fornecer medidas acuradas das pressões pulmonares e nosso estudo não dispõe de dados de medidas invasivas. No entanto, sua utilização não é aplicável nas fases menos avançadas da FPI. Deve ser reservado para quando houver indicação de tratamentos específicos como o transplante pulmonar já nas fases avançadas da doença.

Finalmente, nossos estudos apresentam uma lacuna quanto a medição da SpO₂ durante o sono.

6. CONCLUSÕES

- Observou-se na amostra estudada que 37% dos pacientes com FPI não avançada e sem hipoxemia significativa em repouso apresentavam disfunção ventricular direita.
- A disfunção ventricular direita esteve associada ao aumento na PMAP estimada pela ecocardiografia transtorácica realizada em repouso e durante o teste ergoespirométrico cardiopulmonar.
- A contratilidade do VD piora durante o esforço, tornando a disfunção do VD mais claramente identificável nessa condição.
- A ecocardiografia com a técnica *speckle tracking* conseguiu reunir importantes informações relacionadas a função ventricular direita, nos pacientes com FPI não avançada em condições de repouso e durante o exercício físico.

7. REFERÊNCIAS

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. American journal of respiratory and critical care medicine. 2018;198(5):e44-e68.
2. Prasad R, Gupta N, Singh A, Gupta P. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: Current issues. Intractable & rare diseases research. 2015;4(2):65-9.
3. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2005;128(4):2393-9.
4. Lv M, Liu Y, Ma S, Yu Z. Current advances in idiopathic pulmonary fibrosis: the pathogenesis, therapeutic strategies and candidate molecules. Future medicinal chemistry. 2019;11(19):2595-620.
5. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. Annals of internal medicine. 2001;134(2):136-51.
6. Mura M, Belmonte G, Fanti S, Contini P, Pacilli AM, Fasano L, et al. Inflammatory activity is still present in the advanced stages of idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology (Carlton, Vic). 2005;10(5):609-14.
7. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. Respiratory research. 2018;19(1):32.
8. Liu YM, Nepali K, Liou JP. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Current Status, Recent Progress, and Emerging Targets. Journal of medicinal chemistry. 2017;60(2):527-53.

9. Coward WR, Saini G, Jenkins G. The pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2010;4(6):367-88.
10. Khalil N, O'Connor RN, Flanders KC, Unruh H. TGF-beta 1, but not TGF-beta 2 or TGF-beta 3, is differentially present in epithelial cells of advanced pulmonary fibrosis: an immunohistochemical study. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1996;14(2):131-8.
11. Søyseth V, Aaløkken TM, Mynarek G, Naalsund A, Strøm EH, Scott H, et al. Diagnosis of biopsy verified usual interstitial pneumonia by computed tomography. *Respiratory medicine*. 2015;109(7):897-903.
12. Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(4):431-40.
13. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2018;378(19):1811-23.
14. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006;129(3):746-52.
15. Klinger JR. Group III Pulmonary Hypertension: Pulmonary Hypertension Associated with Lung Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatments. *Cardiology clinics*. 2016;34(3):413-33.
16. Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut SM. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;132(3):998-1006.
17. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *The European respiratory journal*. 2007;30(4):715-21.

18. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *The European respiratory journal*. 2015;46(4):1113-30.
19. Pitsiou G, Papakosta D, Bouros D. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2011;82(3):294-304.
20. Nathan SD, Noble PW, Tuder RM. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(9):875-80.
21. Renzoni EA, Walsh DA, Salmon M, Wells AU, Sestini P, Nicholson AG, et al. Interstitial vascularity in fibrosing alveolitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(3):438-43.
22. Fonseca C, Abraham D, Renzoni EA. Endothelin in pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2011;44(1):1-10.
23. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126(1 Suppl):14S-34S.
24. Kolb TM, Hassoun PM. Right ventricular dysfunction in chronic lung disease. *Cardiology clinics*. 2012;30(2):243-56.
25. Cobra Sde B, Cardoso RM, Rodrigues MP. Usefulness of the second heart sound for predicting pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2016;134(1):34-9.
26. Rivera-Lebron BN, Forfia PR, Kreider M, Lee JC, Holmes JH, Kawut SM. Echocardiographic and hemodynamic predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013;144(2):564-70.

27. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(12):1463-82.
28. Brown SB, Raina A, Katz D, Szerlip M, Wiegers SE, Forfia PR. Longitudinal shortening accounts for the majority of right ventricular contraction and improves after pulmonary vasodilator therapy in normal subjects and patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011;140(1):27-33.
29. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(5):443-7.
30. De Castro S, Cavarretta E, Milan A, Caselli S, Di Angelantonio E, Vizza Carmine D, et al. Usefulness of tricuspid annular velocity in identifying global RV dysfunction in patients with primary pulmonary hypertension: a comparison with 3D echo-derived right ventricular ejection fraction. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2008;25(3):289-93.
31. 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. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-70.
32. Giusca S, Dambrauskaite V, Scheurwegs C, D'Hooge J, Claus P, Herbots L, et al. Deformation imaging describes right ventricular function better than longitudinal displacement of the tricuspid ring. *Heart (British Cardiac Society)*. 2010;96(4):281-8.

33. Tran DL, Lau EMT, Celermajer DS, Davis GM, Cordina R. Pathophysiology of exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2018;23(2):148-59.
34. Rajagopal S, Forsha DE, Risum N, Hornik CP, Poms AD, Fortin TA, et al. Comprehensive assessment of right ventricular function in patients with pulmonary hypertension with global longitudinal peak systolic strain derived from multiple right ventricular views. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(6):657-65.e3.
35. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2002;283(2):H792-9.
36. Simsek Z, Tas MH, Gunay E, Degirmenci H. Speckle-tracking echocardiographic imaging of the right ventricular systolic and diastolic parameters in chronic exercise. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2013;29(6):1265-71.
37. D'Andrea A, Stanziola A, D'Alto M, Di Palma E, Martino M, Scarafile R, et al. Right ventricular strain: An independent predictor of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *International journal of cardiology*. 2016;222:908-10.
38. D'Andrea A, Stanziola AA, Saggarr R, Saggarr R, Sperlongano S, Conte M, et al. Right Ventricular Functional Reserve in Early-Stage Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Exercise Two-Dimensional Speckle Tracking Doppler Echocardiography Study. *Chest*. 2019;155(2):297-306.
39. Claessen G, La Gerche A, Voigt JU, Dymarkowski S, Schnell F, Petit T, et al. Accuracy of Echocardiography to Evaluate Pulmonary Vascular and RV Function During Exercise. *JACC Cardiovascular imaging*. 2016;9(5):532-43.

40. Han MK, Bach DS, Hagan PG, Yow E, Flaherty KR, Toews GB, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest*. 2013;143(6):1699-708.
41. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2010;363(7):620-8.
42. Singh I, Rahaghi FN, Naeije R, Oliveira RKF, Vanderpool RR, Waxman AB, et al. Dynamic right ventricular-pulmonary arterial uncoupling during maximum incremental exercise in exercise pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation*. 2019;9(3):2045894019862435.
43. Guazzi M, Naeije R, Arena R, Corra U, Ghio S, Forfia P, et al. Echocardiography of Right Ventriculoarterial Coupling Combined With Cardiopulmonary Exercise Testing to Predict Outcome in Heart Failure. *Chest*. 2015;148(1):226-34.
44. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2001;345(7):517-25.
45. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(6):788-824.
46. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Annals of internal medicine*. 2012;156(10):684-91.
47. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *The American review of respiratory disease*. 1978;118(6 Pt 2):1-120.
48. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(2):211-77.

49. Chemla D, Castelain V, Provencher S, Humbert M, Simonneau G, Hervé P. Evaluation of various empirical formulas for estimating mean pulmonary artery pressure by using systolic pulmonary artery pressure in adults. *Chest*. 2009;135(3):760-8.
50. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(6):1021-7.
51. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
52. Teske AJ, De Boeck BW, Olimulder M, Prakken NH, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic assessment of regional right ventricular function: a head-to-head comparison between 2-dimensional and tissue Doppler-derived strain analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(3):275-83.
53. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(10):1021-9.
54. Borg GA. Perceived exertion. *Exercise and sport sciences reviews*. 1974;2:131-53.
55. Welsh DJ, Peacock AJ. Cellular responses to hypoxia in the pulmonary circulation. *High altitude medicine & biology*. 2013;14(2):111-6.

56. Charbeneau RP, Peters-Golden M. Eicosanoids: mediators and therapeutic targets in fibrotic lung disease. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2005;108(6):479-91.
57. Wright L, Tuder RM, Wang J, Cool CD, Lepley RA, Voelkel NF. 5-Lipoxygenase and 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) immunoreactivity in lungs from patients with primary pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(1):219-29.
58. Giaid A, Michel RP, Stewart DJ, Sheppard M, Corrin B, Hamid Q. Expression of endothelin-1 in lungs of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet (London, England)*. 1993;341(8860):1550-4.
59. Rodrigues MP, Vissoci CM, Rosa SP, Negreiros SBC. 24-Hour Hypoxia and Pulmonary Hypertension in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The open respiratory medicine journal*. 2017;11:10-6.
60. Degani-Costa LH, Levarge B, Digumarthy SR, Eisman AS, Harris RS, Lewis GD. Pulmonary vascular response patterns during exercise in interstitial lung disease. *The European respiratory journal*. 2015;46(3):738-49.
61. Panagiotou M, Church AC, Johnson MK, Peacock AJ. Pulmonary vascular and cardiac impairment in interstitial lung disease. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2017;26(143).
62. Lu KJ, Chen JX, Profitis K, Kearney LG, DeSilva D, Smith G, et al. Right ventricular global longitudinal strain is an independent predictor of right ventricular function: a multimodality study of cardiac magnetic resonance imaging, real time three-dimensional echocardiography and speckle tracking echocardiography. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2015;32(6):966-74.
63. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2019;53(1).

64. Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Nishiyama O, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2013;85(6):456-63.
65. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *The European respiratory journal*. 2009;34(4):888-94.
66. Rudski LG, Gargani L, Armstrong WF, Lancellotti P, Lester SJ, Grünig E, et al. Stressing the Cardiopulmonary Vascular System: The Role of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(5):527-50.e11.
67. Lewis GD, Bossone E, Naeije R, Grünig E, Saggar R, Lancellotti P, et al. Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases. *Circulation*. 2013;128(13):1470-9.
68. Domingo E, Grignola JC, Aguilar R, Arredondo C, Bouteldja N, Messeguer ML, et al. Impairment of pulmonary vascular reserve and right ventricular systolic reserve in pulmonary arterial hypertension. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14:69.
69. Lau EM, Manes A, Celermajer DS, Galiè N. Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward. *European heart journal*. 2011;32(20):2489-98.
70. Lau EMT, Vanderpool RR, Choudhary P, Simmons LR, Corte TJ, Argiento P, et al. Dobutamine stress echocardiography for the assessment of pressure-flow relationships of the pulmonary circulation. *Chest*. 2014;146(4):959-66.
71. Lamia B, Muir JF, Molano LC, Viacroze C, Benichou J, Bonnet P, et al. Altered synchrony of right ventricular contraction in borderline pulmonary hypertension. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2017;33(9):1331-9.

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fibrose Pulmonar Idiopática e Hipertensão Pulmonar; DIAGNÓSTICO PRECOCE X MECANISMOS PATOGÊNICOS

Pesquisador: SANDRA DE BARROS COBRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 71022817.2.0000.5558

Instituição Proponente: Hospital Universitário de Brasília - HUB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.306.636

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa envolvendo 30 pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática, assistidos no ambulatório de doenças pulmonares intersticiais do HUB, serão submetidos a avaliação do comportamento da pressão sistólica da artéria pulmonar durante o esforço físico, promovido pelo exame de ergoespirometria. Será feito

ecocardiograma simultâneo com a ergoespirometria. Não ser avaliados a função do ventrículo direito e os volumes pela ressonância nuclear magnética e comparados com as medidas de função pelo ecocardiograma. Essa modalidade usará softwares especiais para correlação com a Ressonância.

Objetivo da Pesquisa:

Identificar precocemente a hipertensão pulmonar por meio de exercício físico.

Determinar se a hipertensão pulmonar que se desenvolve durante o exercício físico, é capaz de predizer "cor pulmonale" subclínico nos pacientes com Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar normal no repouso.

Avaliar a influência da elevação da PSAP durante o esforço físico sobre o desempenho no teste de caminhada de seis minutos (TC6).

Comparar a acurácia da ecodoppler cardiografia utilizando-se novas modalidades para predizer

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Termo de consentimento para participação em pesquisa
 Universidade de Brasília
 Hospital Universitário de Brasília-Pneumologia

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

O (a) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto "FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA E HIPERTENSÃO PULMONAR: DIAGNÓSTICO PRECOCE E MECANISMOS PATOGENÉTICOS".

O objetivo desta pesquisa é: o de avaliar, através do exame de ecocardiografia transtorácica com esforço físico na bicicleta ergométrica, se existe algum sinal que indique que a pressão do seu pulmão se altera mais no exercício que no repouso, e confirmar ou não esse achado com a ecografia do coração; com a confirmação dessa avaliação clínica, poderemos ajudá-lo no seu tratamento, no sentido de ajustarmos os medicamentos ou encaminhá-los mais cedo para realização de exames.

O (a) senhor (a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a)

A sua participação será da seguinte forma: o senhor(a) irá pedalar em uma bicicleta ergométrica, e ao mesmo tempo será realizado uma ecografia do coração e a medida da sua capacidade respiratória com um aparelho de espirometria (que mede a respiração). O exame será feito no Hospital Universitário de Brasília no setor de Pneumologia. O incômodo que poderá aparecer é o cansaço nas pernas e na respiração em função das pedaladas. Será na data combinada e previamente avisada pela equipe de pesquisadores. O tempo estimado do exame é de 8-10 minutos e apenas uma vez se for atingido o objetivo esperado. Informamos que o(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

O exame não oferece risco de morte e será terminado se o senhor(a) não estiver se sentindo bem para andar na bicicleta, ou se apresentar qualquer mal estar. Além disso, no hospital existe condição de atendimento, caso haja necessidade de um atendimento de urgência.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no Hospital Universitário de Brasília, setor de pneumologia podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de no mínimo cinco anos, após isso serão destruídos ou mantidos na instituição.

Se o (a) Senhor (a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor, telefone para: Dr. (a) Marcelo Palmeira Rodrigues, na instituição: Hospital Universitário de Brasília (setor de pneumologia) telefone: 61- 3448 5280 no horário: 8-12h e 14-18h

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-1918 ou do e-mail cepfm@unb.br.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

 Nome / assinatura

 Pesquisador Responsável
 Nome e assinatura

Brasília, ___ de _____ de _____

ANEXO C - Artigo publicado na revista Expert Review of Respiratory Medicine



Expert Review of Respiratory Medicine

ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ierx20>

Right ventricular dysfunction in patients with non-severe idiopathic pulmonary fibrosis: a cross-sectional prospective single-center study

Sandra de Barros Cobra , Marcelo Palmeira Rodrigues , Felipe Xavier de Melo , Nathali Mireise Costa Ferreira , Viviane Vieira Passini , Verônica Moreira Amado & César Augusto Melo-Silva

To cite this article: Sandra de Barros Cobra , Marcelo Palmeira Rodrigues , Felipe Xavier de Melo , Nathali Mireise Costa Ferreira , Viviane Vieira Passini , Verônica Moreira Amado & César Augusto Melo-Silva (2020): Right ventricular dysfunction in patients with non-severe idiopathic pulmonary fibrosis: a cross-sectional prospective single-center study, Expert Review of Respiratory Medicine, DOI: [10.1080/17476348.2021.1834856](https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1834856)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1834856>



© 2020 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.



Published online: 18 Oct 2020.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 67



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

ANEXO D - Artigo submetido à revista Medicine

Medicine

Right ventricular contractility decreases during exercise in patients with non-advanced idiopathic pulmonary fibrosis
–Manuscript Draft–

Manuscript Number:	MD-D-20-09540
Article Type:	OA: Observational Study (STROBE Compliant)
Section/Category:	6700 Pulmonology
Keywords:	Right ventricular contractility; exercise; idiopathic pulmonary fibrosis; speckle-tracking echocardiography; pulmonary hypertension
Corresponding Author:	Sandra Barros Cobra, M.Sc Hospital de Base do Distrito Federal BRASILIA, DF BRAZIL
First Author:	Sandra Barros Cobra, M.Sc
Order of Authors:	Sandra Barros Cobra, M.Sc Marcelo Palmeira Rodrigues, MD, MSc, PhD Felipe Xavier de Melo, MD Nathali Mireise Costa Ferreira, MD César Augusto Melo-Silva, MSc, PhD
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	<p>Early right ventricular dysfunction in non-advanced patients with idiopathic pulmonary fibrosis has not been fully elucidated. Thus, we aimed to assess right ventricular functions in idiopathic pulmonary fibrosis patients and controls by speckle-tracking strain echocardiography at rest and peak exercise.</p> <p>We conducted a cross-sectional study in 20 idiopathic pulmonary fibrosis patients without oxygen use, blood oxygen saturation levels $\geq 92\%$ at rest, and modified Medical Research Council score ≤ 3 and enrolled ten matched controls. Transthoracic echocardiography images were acquired at rest and during a cardiopulmonary exercise test. We analyzed two-dimensional echocardiographic parameters and right ventricular function using the global longitudinal strain assessed by the two-dimensional speckle-tracking technique.</p> <p>In the control group, we found normal values of right ventricle longitudinal strain (RVLS) at rest and at peak exercise, the latter being much more negative ($-23.6 \pm 2.2\%$ and $-26.8 \pm 3.1\%$, respectively; $p < 0.001$). By contrast, RVLS values in the idiopathic pulmonary fibrosis group increased from $-21.1 \pm 3.8\%$ at rest to $-17.0 \pm 4.5\%$ at peak exercise ($p < 0.001$). The exercise revealed a difference between the two groups as the mean RVLS values moved during peak exercise in opposite directions. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis got worse, whereas control patients presented improved right ventricular contractility.</p> <p>Right ventricular dysfunction was unveiled by speckle-tracking echocardiography during exercise in non-advanced idiopathic pulmonary fibrosis patients. We suggest that this reflects an inadequate right ventricular-arterial coupling decreasing the right ventricular longitudinal contraction during exercise in these patients. This parameter may be useful as an early index of suspected pulmonary hypertension.</p>