GABRIELA NUNES LEAL

**Estudo ecocardiográfico da função ventricular
esquerda em pacientes com lúpus eritematoso
sistêmico juvenil através da técnica de *Speckle-
Tracking* bidimensional**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da
Silva

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890,
de 20 de dezembro de 2010. A versão
original está disponível na Biblioteca
FMUSP)

**SÃO PAULO
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Leal, Gabriela Nunes

Estudo ecocardiográfico da função ventricular esquerda em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil através da técnica de *Speckle-tracking* bidimensional / Gabriela Nunes Leal. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.

Orientador: Clovis Artur Almeida da Silva.

Descritores: 1.Lúpus eritematoso sistêmico 2.Ventrículos do coração 3.Função ventricular esquerda 4.Ecocardiografia 5.Criança 6.Adolescente 7.Pediatria

USP/FM/DBD-091/16

Para vocês, crianças queridas que enchem meus dias de propósito e de luz.

Realmente não havia outro caminho a seguir que não o da Pediatria.

Trata-se de uma paixão sem remédio.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Clóvis Artur Silva, meu mestre na ciência e na vida, que soube enxergar em mim algum talento recoberto por muita teimosia! E mesmo assim não desistiu de me ensinar sua arte, com generosidade e paciência ímpares. Serei eternamente grata por suas palavras e principalmente por seu exemplo.

Ao Professor José Lázaro de Andrade, por ter confiado e investido nesse projeto de doutorado desde o seu esboço.

À Professora Eloísa Bonfá, por inspirar a mim e a tantos com seu amor e dedicação à pesquisa.

A todos os mestres que contribuíram para minha formação ao longo dos últimos 25 anos nesta casa de Arnaldo, ensinando-me o ofício e moldando meu caráter.

Ao meu amigo e colega de trabalho Alessandro Cavalcante Lianza, que apesar de um pouco mais novo sempre me aconselhou como só um irmão mais velho faria.

À querida Marisa, cujo papel no Instituto da Criança extrapola os limites da biblioteca. Seu comprometimento é inegavelmente um dos grandes fomentos à produção científica da instituição.

Aos colegas do Serviço de Apoio Diagnóstico e Terapêutico (SADT) do Instituto da Criança, pela compreensão e auxílio ao longo desse trabalho.

A toda a família da Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança, que me adotou calorosamente nestes anos de luta conjunta.

Ao meu esposo Alexandre, companheiro fiel nos momentos de glória e de atribulação. Não fosse por sua abnegação e amor incondicional, nem preciso dizer que nenhum dos meus sonhos jamais teria saído do papel.

À minha pequena Beatriz, cuja alegria contagiante sempre funciona como antídoto infalível para os dias mais cinzentos.

Ao meu grande Guilherme, que com seu jeito sereno de encarar a vida tem me ensinado que devagar se chega ao longe.

Ao meu irmão João Vitor, que como eu trilhou os caminhos da vida acadêmica e partilha comigo do entusiasmo por ensinar.

Ao meu pai João Gabriel, por ser meu maior mentor, amigo, fã e confidente. Por ser meu melhor exemplo de resiliência e perseverança nessa vida.

À minha mãe Maria Filomena, por ser o alicerce sólido da nossa formação e o amálgama de toda a família. Por ser o colo que aquece e por alimentar com maestria não só nossos corpos, mas também nossa alma.

Aos meus avós imigrantes, que atravessaram um mar de dificuldades antes de poderem chamar esse país de seu e que nos ensinaram que trabalho árduo e honesto sempre traz bons frutos.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Justificativa	6
2 OBJETIVOS.....	8
3 MÉTODOS	10
3.1 Desenho do Estudo e População	11
3.2 Ecocardiograma Convencional.....	12
3.3 Estudo da Deformação Miocárdica pelo 2DST.....	13
3.4 Fatores de Risco Cardiovascular no LESJ	15
3.5 Fatores de Risco Cardiovascular e o <i>Strain</i> de Pico Sistólico Longitudinal de VE no LESJ.....	16
3.6 Análise Estatística	17
4 RESULTADOS	18
4.1 Dados Demográficos e Clínicos	19
4.2 Ecocardiograma Convencional.....	20
4.3 Estudo da Deformação Miocárdica do VE Através do 2DST.....	23
4.4 Subanálise dos Pacientes com LESJ	26
5 DISCUSSÃO.....	27
6 CONCLUSÕES.....	34
7 REFERÊNCIAS	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2DST	- <i>Speckle-tracking</i> bidimensional
ACR	- <i>American College of Rheumatology</i>
APL	- Anticorpo antifosfolípide
CCI	- Coeficiente de correlação interclasses
FE	- Fração de ejeção
HDL	- lipoproteínas de alta densidade
LDL	- Lipoproteína de baixa densidade
LES	- Lúpus eritematoso sistêmico
LESJ	- Lúpus eritematoso sistêmico juvenil
RNM	- Ressonância nuclear magnética
SC	- Superfície corpórea
SLEDAI -2K	- <i>SLE Disease Activity Index 2000</i>
SLICC/ACR-DI	- <i>SLE International Collaborating Clinics/ACR Damage Index</i>
TNF	- Fator de necrose tumoral
VE	- Ventrículo esquerdo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Teoria da banda helicoidal única de Torrent-Guasp	4
Figura 2 - Princípio da técnica de Speckle-tracking bidimensional.....	5
Figura 3 - <i>Strain</i> de pico sistólico no sentido longitudinal, circunferencial e radial	14
Figura 4 - <i>Strain rate</i> de pico sistólico e <i>strain rate</i> na diástole precoce, no sentido longitudinal, circunferencial e radial	15
Figura 5 - Deformação longitudinal no LESJ.....	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos, ecocardiograma convencional e estudo da deformação miocárdica através do <i>speckle-tracking</i> bidimensional (2DST) em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e controles.....	21
Tabela 2 - Reprodutibilidade para os parâmetros de <i>strain</i> e <i>strain rate</i>	23
Tabela 3 - Dados demográficos e fatores de risco cardiovascular no lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) conforme o <i>strain</i> de pico sistólico longitudinal do ventrículo esquerdo.....	25

RESUMO

Leal GN. *Estudo ecocardiográfico da função ventricular esquerda em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil através da técnica de Speckle-Tracking bidimensional* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Objetivo: O principal propósito do estudo foi pesquisar a disfunção ventricular esquerda subclínica em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) através da técnica de *speckle-tracking* bidimensional. Foi investigada ainda uma possível correlação entre o comprometimento da deformação miocárdica e o SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000), bem como a presença de fatores de risco cardiovascular, tanto tradicionais como ligados à doença.

Métodos: 50 pacientes assintomáticos do ponto de vista cardiovascular e 50 controles saudáveis (14,74 vs. 14,82 anos, $p=0.83$) foram avaliados pelo ecocardiograma convencional e pelo *speckle-tracking* bidimensional.

Resultados: Apesar da fração de ejeção normal, os pacientes apresentaram redução de todos os parâmetros de deformação miocárdica longitudinal e radial, quando comparados aos controles: *strain* de pico sistólico longitudinal [-20,3 (-11 a -26) vs. -22 (-17,8 a -30.4) %, $p<0,0001$], *strain rate* de pico sistólico longitudinal [$-1,19 \pm 0,21$ vs. $-1,3 \pm 0,25 \text{ s}^{-1}$, $p=0,0005$], *strain rate* longitudinal na diástole precoce [1,7 (0,99 a 2,95) vs. 2 (1,08 a 3,00) s^{-1} , $p=0,0034$], *strain* de pico sistólico radial [$33,09 \pm 8,6$ vs. $44,36 \pm 8,72\%$, $p<0,0001$], *strain rate* de pico sistólico radial [$1,98 \pm 0,53$ vs. $2,49 \pm 0,68 \text{ s}^{-1}$, $p<0,0001$] e *strain rate* radial na diástole precoce [$-2,31 \pm 0,88$ vs. $-2,75 \pm 0,97 \text{ s}^{-1}$, $p=0,02$]. O *strain* de pico sistólico circunferencial [$-23,67 \pm 3,46$ vs. $-24,6 \pm 2,86\%$, $p=0,43$] e o *strain rate* circunferencial na diástole precoce [2 (0,88 a 3,4) vs. $1,99 (1,19 \text{ a } 3,7) \text{ s}^{-1}$, $p=0,88$] foram semelhantes em pacientes e controles. Apenas o *strain rate* de pico sistólico circunferencial

$[-1,5 \pm 0,3$ vs. $-1,6 \pm 0,3 \text{ s}^{-1}$, $p=0,036]$ mostrou-se reduzido no LESJ. Uma correlação negativa foi identificada entre o *strain* de pico sistólico longitudinal e o SLEDAI-2K ($r = -0,52$; $p < 0,0001$) e também o número de fatores de risco cardiovascular por paciente ($r = -0,32$, $p=0,024$). **Conclusões:** Foi evidenciada disfunção sistólica e diastólica subclínica de ventrículo esquerdo no LESJ através da técnica de *speckle-tracking* bidimensional. A atividade da doença e a exposição aos fatores de risco cardiovascular provavelmente contribuíram para o comprometimento da deformação miocárdica nesses pacientes.

Descritores: Lúpus eritematoso sistêmico. Ventrículos do coração. Função ventricular esquerda. Ecocardiografia. Criança. Adolescente. Pediatria

ABSTRACT

Leal GN. *Left ventricular function in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a two-dimensional speckle-tracking echocardiographic study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Objectives: The main purpose of the study was to investigate left ventricular (LV) subclinical systolic and diastolic dysfunction in childhood-onset systemic lupus erythematosus (c-SLE) patients using two-dimensional speckle-tracking (2DST) echocardiography. We also interrogated possible correlations between impairment of myocardial deformation and the SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), as well as the presence of traditional and disease-related cardiovascular risk factors (CRFs). **Method:** A total of 50 asymptomatic patients and 50 controls (age 14.74 vs. 14.82 years, $p = 0.83$) were evaluated by standard and 2DST echocardiography. **Results:** Despite a normal ejection fraction (EF), there was reduction in all parameters of LV longitudinal and radial deformation in patients compared to controls: peak longitudinal systolic strain $[-20.3 (-11 \text{ to } -26) \text{ vs. } -22 (-17.8 \text{ to } -30.4)\%, p < 0.0001]$, peak longitudinal systolic strain rate $[-1.19 \pm 0.21 \text{ vs. } -1.3 \pm 0.25 \text{ s}^{-1}, p = 0.0005]$, longitudinal strain rate in early diastole $[1.7 (0.99-2.95) \text{ vs. } 2 (1.08-3.00) \text{ s}^{-1}, p = 0.0034]$, peak radial systolic strain $[33.09 \pm 8.6 \text{ vs. } 44.36 \pm 8.72\%, p < 0.0001]$, peak radial systolic strain rate $[1.98 \pm 0.53 \text{ vs. } 2.49 \pm 0.68 \text{ s}^{-1}, p < 0.0001]$, and radial strain rate in early diastole $[-2.31 \pm 0.88 \text{ vs. } -2.75 \pm 0.97 \text{ s}^{-1}, p = 0.02]$. Peak circumferential systolic strain $[-23.67 \pm 3.46 \text{ vs. } -24.6 \pm 2.86\%, p=0.43]$ and circumferential strain in early diastole $[2 (0.88 \text{ a } 3.4) \text{ vs. } 1.99 (1.19 \text{ a } 3.7) \text{ s}^{-1}, p=0.88]$ were similar between patients and controls, although peak circumferential systolic strain rate $[-1.5 \pm 0.3 \text{ vs. } -1.6 \pm 0.3 \text{ s}^{-1}, p = 0.036]$ was reduced in c-SLE. Further analysis of patients revealed a negative correlation between LV peak

longitudinal systolic strain and SLEDAI-2K($r = -0.52$, $p < 0.0001$) and also between LV PLSS and the number of CRFs per patient ($r = -0.32$, $p = 0.024$).

Conclusions: 2DST echocardiography has identified subclinical LV deformation impairment in c-SLE patients. Disease activity and cumulative exposure to CRFs contribute to myocardial compromise.

Descriptors: Lupus erythematosus, systemic. Heart ventricles. Ventricular function, left. Echocardiography. Child. Adolescente. Pediatrics

1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune com elevada morbimortalidade cardiovascular¹. A incidência de eventos cardiovasculares adversos, tais como isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca congestiva e acidente vascular cerebral, chega a ser 50 vezes maior em pacientes lúpicos do que na população adulta geral^{2,3}.

Aproximadamente 20% dos casos de LES tem início antes dos 18 anos, caracterizando o lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ)⁴. Estudos demonstraram melhora considerável da sobrevida desses pacientes nos últimos 15 anos, chegando a 90% ao final de 10 anos de doença⁵. Este fato os tornou mais propensos a complicações cardiovasculares, devido à exposição prolongada tanto aos fatores de risco tradicionais como também aos ligados ao lúpus⁵. No entanto, pouco se sabe acerca da função ventricular esquerda no LESJ, especialmente no que tange à contribuição da atividade inflamatória e dos fatores de risco cardiovascular para a injúria miocárdica precoce.

Múltiplas etiologias podem estar implicadas na gênese da disfunção miocárdica do ventrículo esquerdo (VE) no LESJ: hipertensão arterial sistêmica, obesidade, doença renal crônica, dislipidemia, aterosclerose precoce, processo inflamatório imuno-mediado e uso de drogas imunossupressoras⁶. Por outro lado, a detecção precoce de disfunção ventricular no LESJ não é uma tarefa

simples, visto que os sinais e sintomas clínicos são inespecíficos e pode haver comprometimento miocárdico inclusive em pacientes ainda assintomáticos do ponto de vista cardiovascular⁷.

O estudo da deformação miocárdica (*strain*) é uma ferramenta relativamente nova de avaliação da função ventricular sistólica e diastólica. A medida do *strain* corresponde à porcentagem de encurtamento ou de estiramento da fibra miocárdica ao longo do ciclo cardíaco. Já a taxa de deformação miocárdica, ou *strain rate*, é a velocidade com a qual a fibra miocárdica se deforma.

A base conceitual para o estudo da deformação miocárdica vem da teoria de Torrent-Guasp⁸. Em 1967 este autor demonstrou que o coração é formado por uma banda muscular única, com extremidades aderidas ao anel aórtico e pulmonar, que se dobra sobre si mesma formando uma dupla hélice. Devido a esta disposição helicoidal, o miocárdio do VE apresenta fibras dispostas nas direções longitudinal, radial e circunferencial (Figura 1). Tendo em vista este arranjo anatômico peculiar das fibras, faz-se necessário determinar a deformação miocárdica nestas três direções para que se possa avaliar a função ventricular de forma mais fidedigna.

Figura 1 - Teoria da banda helicoidal única de Torrent-Guasp

Inicialmente a deformação miocárdica foi medida através da ressonância nuclear magnética (RNM). A técnica de *speckle-tracking* bidimensional (2DST) para estudo da deformação miocárdica ao ecocardiograma surgiu na prática clínica há cerca de dez anos e tem apresentado excelente correlação com os dados obtidos através RNM, além de baixa variação intra e interobservador⁹.

O 2DST propicia a avaliação ecocardiográfica da deformação miocárdica nas direções longitudinal, radial e circunferencial, ao longo da sístole e da diástole ventricular. Quando avaliado pelo ultrassom, cada segmento miocárdico apresenta um padrão fixo de brilhos (*speckles*), que funciona como uma “impressão digital” do músculo. Isso significa que, se a posição de um determinado segmento miocárdico mudar, essa “impressão digital” irá se deslocar no espaço. A técnica de 2DST baseia-se na capacidade do *software* de reconhecer e rastrear esse padrão de *speckles* ao longo do ciclo cardíaco, permitindo a quantificação da deformação dos segmentos ventriculares analisados¹⁰ (Figura 2).

Figura 2 - Princípio da técnica de Speckle-tracking bidimensional

Esta ferramenta tem se mostrado mais acurada na detecção de disfunção subclínica de VE do que o ecocardiograma convencional em uma série de doenças, tanto em adultos como na faixa etária pediátrica¹⁰. É sabido que os valores de referência para deformação miocárdica sofrem discreta variação em função do equipamento utilizado e também da faixa etária da população estudada. Recentemente foi publicada uma metanálise que incluiu 2325 crianças e adolescentes normais, oriundos de 43 estudos realizados com diferentes marcas de equipamentos. Foi possível assim estabelecer uma faixa universal de valores normais para os parâmetros de deformação miocárdica em pediatria, reforçando a introdução desta técnica na rotina de avaliação de função ventricular em crianças e adolescentes¹¹.

A redução do *strain* longitudinal sistólico do VE foi associada à presença de fatores de risco cardiovascular e foi identificada como preditor independente de eventos cardiovasculares adversos em adultos¹². Estudos demonstraram valor prognóstico do comprometimento do *strain* de VE em

diabetes¹³, insuficiência renal crônica¹⁴, talassemia¹⁵, pós-transplante cardíaco¹⁶ e até em sepse¹⁷. A avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo através do 2DST já foi incluída na rotina de seguimento de pacientes oncológicos em uso de medicações cardiotóxicas, mostrando-se útil para o diagnóstico de lesão miocárdica subclínica e norteando até a introdução de medicações cardiovasculares¹⁸. Um recente estudo de pacientes adultos com LES demonstrou correlação entre o *strain* do VE e a atividade da doença, mesmo com fração de ejeção (FE) preservada⁷. No entanto, não existem estudos utilizando a técnica de 2DST para avaliação da deformação miocárdica de VE especificamente em pacientes com LESJ.

1.1 Justificativa

A maior parte dos estudos ecocardiográficos em pacientes com LESJ utilizaram medidas convencionais de função sistólica e diastólica, nem sempre eficientes para a detecção de comprometimento subclínico, o que seguramente contribuiu para que se subestimasse a prevalência de envolvimento miocárdico neste grupo⁶.

Por outro lado, definir a presença de disfunção ventricular no LESJ tornou-se extremamente importante, uma vez que a sobrevida das crianças e dos adolescentes como LESJ melhorou sensivelmente nos últimos anos, permitindo que chegassem à idade adulta⁵. O manejo cardiovascular dos adultos que manifestaram lúpus na infância e na adolescência precisa agora levar em consideração a pré-existência de lesão miocárdica.

A ausência de publicações acerca do comprometimento miocárdico precoce em pacientes com LESJ, particularmente utilizando técnicas mais sensíveis como a avaliação da deformação miocárdica pelo 2DST, motivou a realização do presente estudo.

2 OBJETIVOS

a. Investigar a presença de disfunção sistólica e diastólica subclínica em pacientes com LESJ através do estudo da deformação miocárdica pela técnica de 2DST.

b. Pesquisar possível correlação entre a deformação miocárdica de VE em pacientes com LESJ e: atividade da doença, presença de fatores de risco cardiovascular tradicionais e também relacionados ao lupus.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo e População

De setembro a outubro de 2013, 50 pacientes consecutivos com LESJ foram recrutados durante suas visitas de rotina ao ambulatório da Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos preenchiam os critérios de classificação para o diagnóstico de LESJ do *American College of Rheumatology* (ACR)¹⁹. Nenhum deles apresentava sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva e cardiopatias congênitas haviam sido descartadas por avaliações ecocardiográficas prévias. O grupo controle incluiu 50 voluntários saudáveis provenientes da comunidade. O Comitê de Ética e Pesquisa aprovou esse estudo transversal e o consentimento livre e esclarecido foi obtido dos responsáveis legais, bem como dos próprios pacientes (quando possível).

Os prontuários médicos foram revisados no momento da consulta pelo reumatologista pediátrico para a obtenção de dados clínicos, laboratoriais e de conduta terapêutica. A atividade da doença foi determinada segundo o *SLE Disease Activity Index 2000* (SLEDAI -2K)²⁰ e os danos cumulativos foram avaliados através do *SLE International Collaborating Clinics/ACR Damage Index* (SLICC/ACR-DI)²¹. Um valor de SLEDAI-2K > 8 foi arbitrariamente definido como um indicador de atividade de doença moderada/intensa e um

valor de SLICC/ACR-DI ≥ 1 indicou a presença de dano a pelo menos um órgão. Informações demográficas coletadas em consulta incluíram idade ao diagnóstico, idade atual, duração de doença e sexo.

Peso e altura foram obtidos por ocasião de cada ecocardiograma, permitindo o cálculo da superfície corpórea (SC) pela fórmula de Haycock²². O ecocardiograma convencional e o estudo da deformação miocárdica pela técnica de 2DST foram executados por um mesmo cardiopediatra, cego para os parâmetros clínicos, na mesma semana da consulta ambulatorial na qual foi feito o recrutamento.

3.2 Ecocardiograma Convencional

O ecocardiograma transtorácico foi realizado de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia²³ e incluíram modo M, bidimensional, Doppler convencional e tecidual. O equipamento utilizado foi o My Lab 60 (Esaote, Florença, Itália), com transdutores multifrequenciais (2,5 - 3,5 e 5 - 7,5 MHz).

A dimensão das câmaras cardíacas foi obtida ao modo M e a FE pelo método de Simpson. A massa ventricular esquerda foi estimada pela fórmula de Devereaux, de acordo com a convenção de Penn e foi indexada pela altura elevada a 2,7. Quando o índice de massa ventricular obtido foi superior ao percentil 95 esperado para sexo e idade, foi feito o diagnóstico de hipertrofia do VE²⁴.

A avaliação da função diastólica de VE incluiu a análise de parâmetros de Doppler transvalvar mitral e de Doppler tecidual: velocidades

das ondas E e A, relação E/A e relação E/E', sendo E' o resultado da média entre os valores obtidos em anel mitral septal e lateral²⁵. O volume atrial esquerdo foi calculado através da fórmula área-comprimento e os valores foram indexados à SC²³.

3.3 Estudo da Deformação Miocárdica pelo 2DST

Com o intuito de avaliar a deformação miocárdica sistólica e diastólica do VE no sentido longitudinal, foram adquiridos clips ao corte apical quatro câmaras, contendo três ciclos consecutivos, sempre com registro simultâneo de eletrocardiograma. De forma semelhante, foram adquiridos clips ao corte paraesternal eixo curto ao nível dos músculos papilares, para a avaliação da deformação radial e circunferencial. Utilizou-se uma frequência de 60 a 90 quadros por segundo e ângulo do setor entre 30° e 60°. As imagens digitalizadas foram analisadas *off-line* através do software XStrain™ (Esaote), instalado em um computador com sistema operacional Windows²⁶.

Sempre que um ou mais segmentos ventriculares não foram adequadamente rastreados ao longo dos ciclos cardíacos devido à qualidade insatisfatória da imagem armazenada, o clip foi descartado e o indivíduo excluído da análise de deformação miocárdica.

A deformação miocárdica (*strain*) do VE foi expressa em porcentagem e a taxa de deformação miocárdica (*strain rate*) expressa em s^{-1} , nos sentidos longitudinal, radial e circunferencial. Curvas de *strain* e *strain rate* foram então geradas, representando o valor médio de todos os segmentos ventriculares avaliados em cada corte, ao longo da sístole e da diástole.

Os parâmetros de deformação miocárdica obtidos ao 2DST foram: *strain* de pico sistólico longitudinal, *strain rate* de pico sistólico longitudinal, *strain rate* longitudinal na diástole precoce, *strain* de pico sistólico radial, *strain rate* de pico sistólico radial, *strain rate* radial na diástole precoce, *strain* de pico sistólico circunferencial, *strain rate* de pico sistólico circunferencial e *strain rate* circunferencial na diástole precoce. Parâmetros de deformação que refletem encurtamento miocárdico foram expressos como valores negativos e parâmetros que refletem espessamento ou alongamento foram expressos como valores positivos (Figuras 3 e 4).

Figura 3 - *Strain* de pico sistólico no sentido longitudinal, circunferencial e radial

Figura 4 - *Strain rate* de pico sistólico e *strain rate* na diástole precoce, no sentido longitudinal, circunferencial e radial

Tanto a variação intra como a interobservador das medidas de *strain* e *strain rate* foram testadas. O primeiro observador repetiu a análise do 2DST em 20 pacientes e 20 controles selecionados aleatoriamente, quatro meses após a leitura inicial. Um segundo observador, cego para os resultados anteriores, também realizou a análise *off-line* dos mesmos indivíduos.

3.4 Fatores de Risco Cardiovascular no LESJ

Os fatores de risco tradicionais avaliados foram: obesidade (índice de massa corporal > percentil 95 esperado para idade e sexo)²⁷, hipertensão arterial sistêmica (pressão sistólica e/ou diastólica $\geq$ percentil 95 para sexo, idade e altura em pelo menos três momentos diferentes)²⁸, doença renal crônica (presença de anormalidades estruturais ou funcionais dos rins por tempo $\geq$ três meses e/ou taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73 m²)²⁹, hipercolesterolemia (colesterol total > percentil 95 para sexo e idade), hipertrigliceridemia (triglicérides > percentil 95 para sexo e idade), níveis

elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL) (> percentil 95 para sexo e idade) e níveis reduzidos de lipoproteínas de alta densidade (HDL) (< percentil 5 para sexo e idade)³⁰.

Fatores de risco cardiovascular classicamente relacionados à doença também foram pesquisados: proteína C-reativa elevada (PCR > 1 mg/dL, por nefelometria), aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS > 20 mm/1^a hora, pelo método de Westergren), presença de pelo menos um anticorpo antifosfolípide (APL) (anticoagulante lúpico, anticardiolipina isotipo IgG ou IgM), uso atual de altas doses de prednisona ($\geq$ 20 mg/dia), SLICC/ACR-DI $\geq$ 1 e SLEDAI-2K > 8. Outros fatores relevantes como níveis reduzidos de complemento sérico, proteinúria e a presença de anticorpos anti-DNA foram computados no cálculo do SLEDAI-2K^{31,32}.

3.5 Fatores de Risco Cardiovascular e o *Strain* de Pico Sistólico Longitudinal de VE no LESJ

Dado que os mecanismos de deformação longitudinal do VE são os mais sensíveis à agressão miocárdica¹⁰ e que a reprodutibilidade da medida de *strain* de pico sistólico longitudinal tem sido considerada excelente em publicações recentes¹², foi realizada uma subanálise dos pacientes com LESJ para investigar possível associação entre a redução desse parâmetro de deformação miocárdica e a presença de fatores de risco cardiovascular. Os pacientes foram então divididos em dois subgrupos, segundo a mediana de *strain* de pico sistólico longitudinal encontrado. Dados demográficos, assim como os fatores de risco cardiovascular, foram sistematicamente

acessados nos dois subgrupos. A correlação entre o *strain* de pico sistólico longitudinal do VE e o SLEDAI-2K também foi interrogada, bem como o número de fatores de risco cardiovascular presentes em cada paciente.

3.6 Análise Estatística

A análise estatística foi executada utilizando-se o programa SPSS versão 13.0 (SPSS Inc, Chicago IL, USA). Variáveis categóricas foram expressas em números (porcentagens) e variáveis contínuas como média $\pm$ desvio padrão ou mediana (valor mínimo - valor máximo). O teste-t de Student foi usado para analisar variáveis contínuas com distribuição normal e o teste Mann-Whitney para aquelas que não apresentaram distribuição normal. O teste exato de Fisher foi escolhido para comparar variáveis categóricas. A correlação de Pearson foi utilizado para investigar a relação entre o *strain* de pico sistólico longitudinal do VE e o SLEDAI-2K, bem como o número de fatores de risco cardiovascular presentes em cada paciente. O nível de significância foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$). A variação intra e interobservador para as medidas de *strain* e *strain rate* foi avaliada através do teste de Bland-Altman. O coeficiente de correlação interclasses (CCI) foi também obtido, sendo considerados satisfatórios valores superiores a 0,8.

4 RESULTADOS

4.1 Dados Demográficos e Clínicos

A idade foi semelhante no grupo de pacientes e controles [14,74 (4,34-19,37) vs. 14,82 (4,90-19,87) anos; $p=0,83$], assim como a frequência do sexo feminino (82% vs. 76%, $p=0,62$). Apenas a altura mostrou-se reduzida entre os pacientes [153 (105-171) vs. 164,5 (119-178) cm; $p<0,0001$] (Tabela 1).

No momento do exame, 11 pacientes (22%) apresentavam atividade moderada/intensa do LESJ (SLEDAI-2K >8). Os sistemas comprometidos com maior frequência foram o neuropsiquiátrico (17%), renal (17%), musculoesquelético (12%), ocular (11%) e cutâneo (7%).

A idade ao diagnóstico foi de 11 (2,7-15,1) anos e a duração da doença foi de 31 (0-174) meses. Em relação ao tratamento: 50 (100%) pacientes estavam recebendo hidroxicloroquina, 39 (78%) prednisona, 20 (40%) azatioprina, sete (14%) metotrexate, 15 (30%) micofenolato mofetil, dois (4%) ciclofosfamida, 24 (48%) enalapril, dois (4%) captopril, dois (4%) espironolactona e um (2%) furosemida.

4.2 Ecocardiograma Convencional

Não houve diferença significativa entre o diâmetro diastólico de VE de pacientes e controles ($p=0,11$). No entanto, o índice de massa ventricular foi significativamente maior no LESJ ($38,73 \pm 9,81$ vs $28,28 \pm 6,55$ g/m^{2,7}, $p=0,005$), às custas da aumento de espessura de septo e parede posterior do VE (Tabela 1). De fato, 27 (54%) dos 50 pacientes apresentaram índice de massa ventricular > percentil 95 para idade e sexo. A frequência de hipertrofia do VE foi maior em pacientes com SLEDAI-2K > 8 do que naqueles com SLEDAI-2K ≤ 8 (80% vs. 44%; $p=0,024$). Não houve associação específica entre a presença de hipertrofia ventricular e o uso de altas doses de prednisona (≥ 20 mg/dia), hipertensão arterial sistêmica ou doença renal crônica ($p>0,05$).

Nenhum paciente apresentou derrame pericárdico significativo ou espessamento pericárdico. A fração de ejeção de VE foi semelhante entre pacientes e controles ($71,5 \pm 5,22$ vs. $70,26 \pm 5,6\%$; $p=0,25$), assim como a onda S obtida em anel mitral lateral [$0,13$ ($0,09 - 0,20$) vs.; $0,14$ ($0,10 - 0,23$); $p=0,055$]. Apenas a onda S septal foi significativamente menor no LESJ [$0,11$ ($0,04 - 0,17$) vs. $0,12$ ($0,09 - 0,20$); $p=0,015$]. A relação E/E' foi maior nos pacientes do que nos controles [$4,97$ ($3,32-9,23$) vs. $4,59$ ($3,1-6,37$); $p=0,023$], apesar de não ter superado os valores esperados para crianças normais³³. O volume atrial esquerdo foi similar entre pacientes e controles [$16,42$ ($9,45-44,12$) vs $15,48$ ($6,8-23,8$) ml/m²; $p=0,14$] (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados demográficos, ecocardiograma convencional e estudo da deformação miocárdica através do speckle-tracking bidimensional (2DST) em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) e controles

Variáveis	LESJ n= 50	Controles n= 50	P
Dados demográficos			
Idade atual, anos	14,74 (4,38-19,37)	14,82 (4,9-19,87)	0,83
Sexo feminino	41(82)	38 (76)	0,62
Peso, kg	53,34 (±18,28)	56,78 (±14,51)	0,29
Altura, cm	153 (105-171)	164,5 (119-178)	<0,0001
Superfície corpórea, m ²	1,48 (±0,32)	1,58 (±0,25)	0,09
Frequência cardíaca, BPM	74 (±16,42)	68,94 (±12,12)	0,081
Ecocardiograma convencional			
Modo M e ecocardiograma bidimensional			
DDVE, mm/m ²	30,73 (22,67- 65,15)	28,85 (22,8-38,79)	0,11
DSVE, mm/m ²	18,36 (13,38-38,97)	17,56 (13,13-23,7)	0,22
Fração de ejeção do VE, %	71,5 (± 5,22)	70,26 (± 5,6)	0,25
Septo interventricular, mm/m ²	5,33 (± 1,30)	4,29 (± 0,75)	<0,001
Parede posterior, mm/m ²	5,11 (± 1,12)	4,23 (± 0,74)	<0,0001
Índice de massa do VE g/ m ^{2,7}	38,73 (± 9,81)	28,28 (±6,55)	0,005
Volume do átrio esquerdo, ml/ m ²	16,42 (9,45-44,12)	15,48 (6,8- 23,8)	0,14

Continua

Variáveis			Conclusão	
			LESJ n = 50	Controles n= 50
Doppler convencional e tecidual				P
Mitral E, m/s		0,93 (± 0,15)	0,96 (± 0,13)	0,43
Mitral A, m/s		0,54 (± 0,12)	0,53 (± 0,13)	0,74
Mitral E/A		1,8 (± 0,5)	1,85 (± 0,37)	0,63
Septal E' m/s		0,15 (0,09 - 0,24)	0,18 (0,11 - 0,26)	<0,0001
Septal A' m/s		0,10 (0,05 - 0,2)	0,10 (0,07 - 0,19)	0,84
Septal S, m/s		0,11 (0,04 - 0,17)	0,12 (0,09 - 0,20)	0,015
Lateral E' m/s		0,21 (0,12 - 0,31)	0,23 (0,16 - 0,37)	0,0183
Lateral A, m/s		0,11 (0,06 - 0,16)	0,11 (0,07 - 0,18)	0,54
Lateral S, m/s		0,13 (0,09 - 0,20)	0,14 (0,10 - 0,23)	0,055
Mitral E/E'		4,97 (3,32 - 9,23)	4,59 (3,1 - 6,37)	0,023
Speckle-tracking bidimensional				
Strain de pico sistólico longitudinal, %		-20,3 (-11 a -26)	-22 (-17,8 a -30,4)	<0,0001
Strain rate de pico sistólico longitudinal, s ⁻¹		-1,19 (±0,21)	-1,3 (±0,25)	0,0005
Strain rate longitudinal na diástole precoce, s ⁻¹		1,7 (0,99 - 2,95)	2 (1,08 - 3)	0,0034
Strain de pico sistólico radial, % *		33,09 (±8,6)	44,36 (±8,72)	<0,0001
Strain rate de pico sistólico radial, s ⁻¹ *		1,98 (±0,53)	2,49 (±0,68)	<00001
Strain rate radial na diástole precoce , s ⁻¹ *		-2,31 (±0,88)	-2,75 (±0,97)	0,02
Strain de pico sistólico circunferencial, % *		-23,67 (±3,46)	-24,6 (2,86)	0,43
Strain rate de pico sistólico circunferencial, s ⁻¹ *		-1,5 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	0,036
Strain rate circunferencial na diástole precoce, s ⁻¹ *		2 (0,88 - 3,4)	1,99 (1,19 - 3,7)	0,88

Valores expressos como n (%), média ± DP ou mediana (intervalo); BPM - batimentos por minuto; VE - ventrículo esquerdo; DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE - diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; *n = 49

4.3 Estudo da Deformação Miocárdica do VE Através do 2DST

Os pacientes apresentaram significativa redução dos parâmetros de deformação miocárdica longitudinal e radial, tanto na sístole como na diástole do VE ($p < 0,05$). Ao contrário, a maior parte dos parâmetros de deformação circunferencial não se mostraram diferentes entre casos e controles. Apenas um paciente foi excluído da avaliação de deformação miocárdica circunferencial e radial, devido à qualidade insatisfatória da imagem bidimensional ao corte paraesternal eixo curto (Tabela 1).

Tabela 2 - Reprodutibilidade para os parâmetros de *strain* e *strain rate*

Parâmetros	Bias	Intervalo de confiança (95%)	CCI
<i>Variação intraobservador</i>			
<i>Strain</i> de pico sistólico longitudinal (%)	-0,06	-1,43 a 1,32	0,98
<i>Strain rate</i> de pico sistólico longitudinal (s^{-1})	-0,11	-0,45 a 0,22	0,81
<i>Strain rate</i> longitudinal na diástole precoce (s^{-1})	0,05	-0,56 a 0,67	0,81
<i>Strain</i> de pico sistólico radial (%)	0,10	-3,00 a 3,30	0,96
<i>Strain rate</i> de pico sistólico radial (s^{-1})	0,06	-0,42 a 0,53	0,91
<i>Strain rate</i> radial na diástole precoce (s^{-1})	0,03	-0,39 a 0,44	0,97
<i>Strain</i> de pico sistólico circunferencial (%)	-0,40	-2,60 a 1,90	0,93
<i>Strain rate</i> de pico sistólico circunferencial (s^{-1})	-0,03	-0,16 a 0,10	0,96
<i>Strain rate</i> circunferencial na diástole precoce (s^{-1})	0,01	-0,14 a 0,17	0,97
<i>Variação interobservador</i>			
<i>Strain</i> de pico sistólico longitudinal (%)	-0,20	-2,80 a 2,40	0,86
<i>Strain rate</i> de pico sistólico longitudinal (s^{-1})	-0,09	-0,44 a 0,27	0,82
<i>Strain rate</i> longitudinal na diástole precoce (s^{-1})	-0,07	-0,58 a 0,44	0,85
<i>Strain</i> de pico sistólico radial (%)	2,00	-8,30 a 12,4	0,87
<i>Strain rate</i> de pico sistólico radial (s^{-1})	0,26	-0,63 a 1,15	0,70
<i>Strain rate</i> radial na diástole precoce (s^{-1})	-0,10	-1,27 a 1,08	0,85
<i>Strain</i> de pico sistólico circunferencial (%)	-1,00	-4,30 a 2,40	0,83
<i>Strain rate</i> de pico sistólico circunferencial (s^{-1})	-0,22	-0,58 a 0,13	0,53
<i>Strain rate</i> circunferencial na diástole precoce (s^{-1})	0,03	-0,42 a 0,47	0,93

CCI - coeficiente de correlação interclasses

Os valores de *strain* de pico sistólico longitudinal de VE foram menores nos pacientes com SLEDAI-2K > 8 do que naqueles com SLEDAI-2K ≤ 8 ($-17,2 \pm 3$ vs $-20,9 \pm 2,5\%$; $p=0,0002$). Da mesma forma, o *strain rate* longitudinal na diástole precoce também foi menor nos pacientes com SLEDAI-2K > 8 do que naqueles com SLEDAI-2K ≤ 8 ($1,51 \pm 0,42$ vs $1,83 \pm 0,41 \text{ s}^{-1}$; $p=0,028$) (Figura 5).

Figura 5 - Deformação longitudinal no LESJ

A melhor reprodutibilidade foi obtida para o *strain* de pico sistólico longitudinal (CCI=0,98 para a variação intraobservador e CCI=0,86 para a variação interobservador). Apenas dois parâmetros apresentaram variação interobservador insatisfatória (CCI < 0,8): *strain rate* de pico sistólico radial (CCI=0,70) e *strain rate* de pico sistólico circunferencial (CCI=0,53) (Tabela 2).

Tabela 3 - Dados demográficos e fatores de risco cardiovascular no lupus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) conforme o *strain* de pico sistólico longitudinal do ventrículo esquerdo

Variáveis	<i>Strain</i> ≤ -20,3% (n=25)	<i>Strain</i> > -20,3% (n=25)	P
Dados demográficos			
Idade ao diagnóstico, anos	10,53 ± 3,24	11,19 ± 3,0	0,46
Idade atual, anos	14,14 ± 3,6	14,64 ± 2,6	0,58
Duração da doença, meses	30 (0 - 174)	32 (5 - 165)	0,82
Sexo feminino	22 (88)	19(76)	0,46
Fatores de risco cardiovascular			
Índice de massa corpórea > percentil 95	6 (24)	3 (12)	0,46
Hipertensão arterial sistêmica	3 (12)	1 (4)	0,6
Doença renal crônica	6 (24)	5 (20)	1
Colesterol total > percentil 95	3 (12)	3 (12)	1
LDL > percentil 95	2 (8)	1 (4)	1
HDL < percentil 5	7 (28)	4 (16)	0,49
Triglicérides > percentil 95	9 (36)	3 (12)	0,09
PCR > 1 mg/L	15 (60)	9 (36)	0,15
VHS > 20 mm / primeira hora	18 (72)	14 (56)	0,37
Anticorpos APL	10 (40)	8 (32)	0,76
Dose atual de prednisona ≥ 20 mg/dia	9 (36)	4 (16)	0,19
SLICC/ACR-DI ≥ 1	9 (36)	13 (52)	0,69
SLEDAI-2K > 8	9 (36)	2 (8)	0,037
Número de fatores de risco CV/paciente	4,24 ± 2,5	2,8 ± 2,0	0,039

Valores expressos como n (%), média ± DP or mediana (intervalo); SLEDAI-2K - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLICC/ACR-DI - Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index; PCR - protein C reativa; VHS - velocidade de hemossedimentação; APL - antifosfolípides; CV - cardiovascular

4.4 Subanálise dos Pacientes com LESJ

A mediana do *strain* de pico sistólico longitudinal de VE obtida no LESJ foi de -20,3%. A comparação entre os pacientes com *strain* mais baixo ($\leq -20,3\%$) e pacientes com *strain* mais alto ($> -20,3\%$) revelou que a frequência de casos com SLEDAI-2K > 8 foi maior no primeiro subgrupo (36% vs. 8%; $p=0,037$). O número de fatores de risco cardiovascular por paciente também foi maior no subgrupo com *strain* mais baixo ($4,24 \pm 2,5$ vs. $2,8 \pm 2,0$; $p=0,039$) (Tabela 3). Doses recentes ou acumuladas de prednisona e dos outros imunossupressores não se mostraram diferentes entre os dois subgrupos ($p>0,05$).

Uma correlação negativa foi observada entre o *strain* de pico sistólico longitudinal e o SLEDAI-2K ($r = -0,52$; $p<0,0001$), assim como o número de fatores de risco cardiovascular por paciente ($r = -0,32$, $p=0,024$).

5 DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo a identificar disfunção subclínica do VE em pacientes com LESJ através do 2DST e a estabelecer correlações significativas entre o comprometimento da deformação miocárdica e a presença de fatores de risco cardiovascular.

A inclusão de pacientes muito jovens (<cincoanos) e o baixo índice de atividade da doença na maioria dos casos (SLEDAI-2K ≤ 8 em 78% da amostra) tornaram os resultados ainda mais impactantes. Nossos dados indicaram que o comprometimento miocárdico surgiu precocemente, mesmo em um cenário de atividade leve do LESJ.

A variação intra e interobservador foi satisfatória para a maior parte dos parâmetros de deformação miocárdica avaliados, reforçando que o 2DST é uma ferramenta confiável para a detecção de lesão miocárdica no LESJ. Além disso, apenas um paciente foi excluído da análise por qualidade insuficiente de imagem, o que comprova a viabilidade da técnica.

Assim como já foi descrito em populações pediátricas e em adultos com lúpus, o ecocardiograma convencional apontou o aumento do índice de massa ventricular como principal alteração estrutural dos nossos pacientes com LESJ^{34,35}. Ainda, foi documentada significativa associação entre a hipertrofia ventricular esquerda e maior atividade da doença (SLEDAI > 8). Esses resultados nos parecem relevantes, visto que estudos prévios

confirmaram o prognóstico desfavorável do aumento massa ventricular no que tange à ocorrência de eventos cardiovasculares adversos^{36,37}.

Apesar dos pacientes e controles terem apresentado fração de ejeção de VE semelhantes, tanto o *strain* de pico sistólico longitudinal como radial mostraram-se significativamente reduzidos no LESJ, indicando disfunção sistólica subclínica. Sugerindo o papel da atividade inflamatória no comprometimento do *strain* de pico sistólico longitudinal do VE, pacientes do subgrupo “*strain* mais baixo” ($\leq -20,3\%$) apresentaram frequência de casos com SLEDAI-2K > 8 superior ao subgrupo “*strain* mais alto” ($> -20,3\%$). É interessante notar que a mediana do *strain* de pico sistólico longitudinal encontrada entre nossos pacientes ($-20,3\%$) praticamente coincidiu com o valor médio obtido em crianças normais ($-20,4\%$), em uma metanálise recentemente publicada¹¹. Ainda, todos os nossos pacientes incluídos no subgrupo “*strain* mais baixo” apresentaram valores de *strain* de pico sistólico longitudinal menores do que o limite inferior de normalidade proposto pela mesma metanálise ($-19,8\%$)¹¹. Em concordância com estudos realizados em populações adultas com lúpus, encontramos correlação negativa entre o *strain* de pico sistólico longitudinal do VE e a atividade de doença (SLEDAI-2K)^{7,38}.

O *strain* de pico sistólico circunferencial nos pacientes com LESJ não se mostrou reduzido, quando comparado aos controles. Uma explicação plausível para tal resultado é que as fibras miocárdicas responsáveis pelo mecanismo circunferencial são as últimas a serem afetadas na progressão da injúria miocárdica, permanecendo intactas em fases precoces da doença.

São justamente essas fibras, dispostas nas camadas médias do miocárdio, que garantem a preservação da fração de ejeção em estágios de lesão subclínica³⁹.

Os valores mais elevados de E/E' encontrados em nossos pacientes com LESJ não foram suficientes para confirmar comprometimento do enchimento ventricular esquerdo nesse grupo, uma vez que ainda se encontravam dentro da faixa esperada para crianças normais³³. O volume atrial esquerdo, cujo aumento é um marcador clássico de disfunção diastólica crônica, não se mostrou diferente comparando-se casos e controles. Neste cenário inconclusivo, a redução do *strain rate* longitudinal e radial na diástole precoce sugerem a presença de disfunção diastólica subclínica do VE. Ainda, nossos pacientes com SLEDAI-2K > 8 apresentaram valores de *strain rate* longitudinal na diástole precoce significativamente menores do que os obtidos nos pacientes com SLEDAI ≤ 8, levantando a hipótese de que a atividade inflamatória colabora para o desenvolvimento de disfunção diastólica. De fato, o *strain rate* longitudinal na diástole precoce foi relacionado à constante de relaxamento ventricular obtida por procedimentos invasivos e está reduzido na presença de fibrose intersticial, favorecendo sua utilização em doenças inflamatórias como o LESJ⁴⁰.

Tanto as alterações miocárdicas estruturais (hipertrofia) como funcionais (disfunção sistólica e diastólica) no LESJ podem ser consequência direta da miocardite e da fibrose, como demonstrado em estudos de ressonância nuclear magnética e de biópsia endomiocárdica^{41,42}.

No entanto, existem fortes evidências de que o aumento da rigidez arteriolar, bem como a obstrução da microvasculatura coronariana, levam respectivamente ao aumento da pós-carga e à isquemia silenciosa do VE, contribuindo também para as alterações de geometria e função no LESJ^{43,44}. De fato, estudos demonstraram aumento da espessura médio-intimal de carótidas³⁴, assim como déficit de perfusão miocárdica detectado por cintilografia nestes pacientes⁴⁵.

Parecem estar implicados no aumento da rigidez arteriolar e na obstrução coronariana no LESJ: hipertensão arterial sistêmica, doença renal crônica, obesidade, dislipidemia, vasculite e o uso de altas doses de corticoide³. Recente estudo demonstrou que o processo aterosclerótico inicia-se mais cedo e progride mais rápido em pacientes com doenças inflamatórias crônicas diagnosticadas na infância⁴⁶. Ao mesmo tempo que este trabalho apontou a disfunção imunológica como desencadeante da aterosclerose precoce, reforçou a ideia de que fatores de risco cardiovascular tradicionais também exercem importante papel na gênese e agravamento do processo, como hipertensão arterial sistêmica e obesidade. Os mesmos autores propuseram que o controle adequado desses fatores de risco tradicionais podem inclusive reduzir a chance de desfechos cardiovasculares adversos⁴⁶. Corroborando tal hipótese, um outro estudo comprovou que a atorvastatina reduz a progressão da aterosclerose em adolescentes com LESJ, mesmo com elevados níveis de PCR⁴⁷. Por outro lado, o controle inadequado da pressão arterial sistêmica parece estar associado à presença de alterações cardiovasculares subclínicas no LESJ⁴⁸.

O efeito cumulativo da exposição a fatores de risco cardiovascular, tanto tradicionais como relacionados à doença, foi associado ao comprometimento da deformação miocárdica em nossos pacientes, o que sugere sua participação no desenvolvimento da disfunção ventricular no LESJ. Espera-se que o controle rigoroso da atividade da doença através dos imunossupressores e a redução dos fatores de risco cardiovascular na infância e adolescência possam contribuir de maneira favorável para a função miocárdica destes pacientes na vida adulta.

Estudos prospectivos serão necessários para que se estabeleça se a disfunção subclínica de VE detectada através do 2DST no LESJ conseguirá prever eventos cardiovasculares adversos no futuro. Além disso, a inclusão do 2DST na avaliação ecocardiográfica de rotina dos pacientes com LESJ poderá ajudar a definir se alguma intervenção terapêutica precoce modificará o prognóstico cardiovascular.

Como limitações da presente pesquisa, temos que esse foi um estudo observacional relativamente pequeno e conduzido em um único centro de atendimento, o que pode prejudicar a generalização de nossas conclusões para populações maiores. Além disso, a lista de fatores de risco cardiovascular investigados ficou limitada aos que puderam ser obtidos na consulta ambulatorial de rotina. Por exemplo, fortes preditores de doença cardiovascular como o fator de necrose tumoral (TNF)- α , interleucinas e homocisteína não foram incluídos na análise por não fazerem parte do *screening* de rotina do serviço ambulatorial. Além disto, para simplificar a aquisição de imagens e a análise dos dados, selecionamos apenas um corte

para avaliação da deformação longitudinal (apical quatro câmaras) e outro para a deformação radial e circunferencial (paraesternal eixo curto ao nível dos músculos papilares). Sendo assim, nossos resultados não representam o *strain* global do VE, ainda que reflitam razoavelmente a deformação miocárdica nas três direções.

6 CONCLUSÕES

a. O presente estudo comprovou a presença de disfunção sistólica e diastólica subclínica em pacientes com LESJ, através da avaliação da deformação miocárdica pela técnica de 2DST.

b. A atividade da doença e a exposição a fatores de risco cardiovascular parecem contribuir para esses achados.

7 REFERÊNCIAS

1. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol.* 2012;176(8):708-19.
2. Pons-Estel GJ, González LA, Zhang J, Burgos PI, Reveille JD, Vilá LM, Alarcón GS. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology* 2009; 48(7):817-22.
3. Sinicato NA, da Silva Cardoso PA, Appenzeller S. Risk factors in cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Cardiol Rev.* 2013; 9(1):15-19.
4. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res.* 2012; 64(12):1787-93.
5. Tucker LB, Uribe AG, Fernández M, Vilá LM, McGwin G, Apte M, Fessler BJ, Bastian HM, Reveille JD, Alarcón GS. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus.* 2008; 17(4):314-22.

6. Wislowska M, Dereń D, Kochmański M, Sypuła S, Rozbicka J. Systolic and diastolic heart function in SLE patients. *Rheumatol Int.* 2009; 29(12):1469-76.
7. Huang BT, Yao HM, Huang H. Left ventricular remodeling and dysfunction in systemic lupus erythematosus: a three-dimensional speckle tracking study. *Echocardiography.* 2014; 31(9):1085-94.
8. Torrent-Guasp F. Sobre morfología y funcionalismo cardiacos. *Rev Esp Cardiol.* 1967;20:14.
9. Amudsen BH, Helle-Valle T, Edvarsen T, Torp H, Crosby J, Lyssegen E, Støylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slørdahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle-tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4):789-93.
10. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011; 12(3):167-205.

11. Levy PT, Machefsky A, Sanchez AA, Patel MD, Rogal S, Fowler S, Yaeger L, Hardi A, Holland MR, Hamvas A, Singh GK. Reference ranges of left ventricular strain measures by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in children: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Dec 30. pii: S0894-7317(15)00897-4.
12. Russo C, Jin Z, Elkind MS, Rundek T, Homma S, Sacco RL, Rundek T, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community based cohort. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(12):1301-9.
13. Zoroufian A, Razmi T, Taghavi-Shavazi M, Lotfi-Tokaldany M, Jalali A. Evaluation of subclinical left ventricular dysfunction in diabetic patients: longitudinal strain velocities and left ventricular dyssynchrony by two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography*. 2014; 31(4):456-63.
14. Krishnasamy R, Isbel NM, Hawley CM, Pascoe EM, Leano R, Haluska BA, Stanton T. The association between left ventricular global longitudinal strain, renal impairment and all-cause mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(6):1218-25.
15. Chen MR, Ko HS, Chao TF, Liu HC, Kuo JY, Bulwer BE, Yeh HI, Hung CL. Relation of myocardial systolic mechanics to serum ferritin level as a prognosticator in thalassemia patients undergoing repeated transfusion. *Echocardiography*. 2015; 32(1):79-88.

16. Sera F, Kato TS, Farr M, Russo C, Jin Z, Marboe CC, Di Tullio MR, Mancini D, Homma S. Left ventricular longitudinal strain by speckle-tracking echocardiography is associated with treatment-requiring cardiac allograft rejection. *J Card Fail.* 2014; 20(5):359-64.
17. Orde SR, Pulido JN, Masaki M, Gillespie S, Spoon JN, Kane GC, Oh JK. Outcome prediction in sepsis: speckle-tracking echocardiography based assessment of myocardial function. *Crit Care.* 2014; 18(4):R149.
18. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(10):1063-93.
19. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(9):1725.
20. Gladman DD, Ibañez D, Mb U. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002; 29(2):288-91.

21. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri S, Hanly J, Hay E, Isenberg D, Jones J, Kalunian K, Maddison P, Nived O, Petri M, Richter M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G, Symmons D, Zoma A. The development and initial validation of the systemic Lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996; 39(3):363-9.
22. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr.* 1978; 93(1):62-6.
23. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, Younoszai AK, Lai WW, Geva T. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the pediatric measurements writing group of the American society of echocardiography pediatric and congenital heart disease council. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23(5):465-95.
24. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(6):709-14.
25. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf Fa, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(2):107-33.

26. Bussadori C, Moreo A, Di Donato M, De Chiara B, Negura D, Dall'Aglio E, Lobiati E, Chessa M, Arcidiacono C, Dua JS, Mauri F, Carminati M. A new 2D-based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and paediatric population: assessment of reference values. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009; 7:8.
27. Barbosa JA, Mota CC, Simões E Silva AC, Nunes Mdo C, Barbosa MM. Assessing pre-clinical ventricular dysfunction in obese children and adolescents: the value of speckle tracking imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14(9):882-9.
28. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114(Suppl 2 4th Report): 555-76.
29. Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(3):363-73.
30. Daniels SR, Greer FR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008; 122(1):198.
31. Skamra C, Ramsey-Goldman R. Management of cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumtol*. 2010; 5(1):75-100.

32. Knight JS, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in lupus: insights and updates. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25(5):597.
33. Eidem BW, McMahon CJ, Cohen RR, Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin JP, Ayres NA, Bezold LI, O'Brian Smith e, Pignatelli RH. Impact of cardiac growth on Doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17(3):212-21.
34. Sozeri B, Deveci M, Dincel N, Mir S. The early cardiovascular changes in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28(3):471-6.
35. Pieretti J, Roman MJ, Devereux RB, Lockshin MD, Crow MK, Paget SA, Schwartz JE, Sammaritano L, Levine DM, Salmon JE. Systemic lupus erythematosus predicts increased left ventricular mass. *Circulation*. 2007; 116(4):419-26.
36. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990; 322(22):1561-6.
37. Gidding SS, Liu K, Colangelo LA, Cook NL, Goff DC, Glasser SP, Gardin JM, Lima JA. Longitudinal determinants of left ventricular mass and geometry: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(5):769-75.

38. Buss SJ, Wolf D, Korosoglou G, Max R, Weiss CS, Fischer C, Schelberg D, Zugck C, Kuecherer HF, Lorenz HM, Katus HA, Hardt SE, Hansen A. Myocardial left ventricular dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus: new insights from tissue Doppler and strain imaging. *J Rheumatol*. 2010; 37(1):79.
39. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, Nesser HJ, Khandheria B, Narula J, Sengupta PP. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23(4):351-69.
40. Dokainish H, Sengupta R, Pillai M, Bobek J, Lakkis N. Usefulness of new diastolic strain and strain rate indexes for the estimation of left ventricular filling pressure. *Am J Cardiol*. 2008; 101(10):1504-9.
41. Mavrogeni S, Servos G, Smerla R, Markousis-Mavrogenis G, Kolovou G, Papadopoulos G. Cardiovascular involvement in pediatric systemic autoimmune diseases: the emerging role of noninvasive cardiovascular imaging. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2015; 13(6):371-81.
42. Jain D, Halushka MK. Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. 2009; 62(7):584-92.
43. Boros CA, Bradley TJ, Cheung MM, Bargman JM, Russell JL, McCrindle BW, Adeli K, Hamilton J, Silverman ED. Early determinants of atherosclerosis in paediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29(3):575-81.

44. Ardoin SP, Schanberg LE, Sandborg C, Yow E, Barnhart HX, Mieszkalski K, Ilowite NT, von Scheven E, Eberhard A, Levy DM, Kimura Y, Silverman E, Bowyer SL, Punaro L, Singer NG, Sherry DD, McCurdy D, Klein-Gitelman M, Wallace C, Silver R, Wagner-Weiner L, Higgins GC, Brunner HI, Jung LK, Imundo L, Soep JB, Reed AM; APPLE investigators. Laboratory markers of cardiovascular risk in pediatric SLE: the APPLE baseline cohort. *Lupus*. 2010; 19(11):1315-25.

45. Gazarian M, Feldman BM, Benson LN, Gilday DL, Laxer RM, Silverman ED. Assessment of myocardial perfusion and function in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 1998; 132(1):109-16.

46. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006; 114(24):2710-38.

47. Ardoin SO, Schanberg LH, Sandborg GI, Barnhart HX, Evans GH, Yow E, Mieszkalski KL, Ilowite NT, Eberhard A, Imundo LF, Kimura Y, Levy D, von Scheven E, Silverman E, Bowyer SL, Punaro L, Singer NG, Sherry DD, McCurdy DK, Klein-Gitelman M, Wallace C, Silver RM, Wagner-Weiner L, Higgins GC, Brunner HI, Jung L, Soep JB, Reed AM, Thompson SD; APPLE investigators. Secondary analysis of analysis of APPLE study suggests atorvastatin may reduce atherosclerosis progression in pubertal lupus patients with higher C reactive protein. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(3):557.
48. Canpolat N, Kasapcopur O, Caliskan S, Gokalp S, Bor M, Tasdemir M, Server L, Arisoy N. Ambulatory blood pressure and subclinical cardiovascular disease in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28(2):305-1.