



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

PAULO OSNI LEÃO PERIN

**ULTRASSONOGRAFIA PULMONAR DESCRITIVA NO PACIENTE
EM LISTA PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO**

***DESCREPTIVE LUNG ULTRASONOGRAPHY IN PATIENTS
LISTED FOR LIVER TRANSPLANTATION***

CAMPINAS

2017

PAULO OSNI LEÃO PERIN

**ULTRASSONOGRAFIA PULMONAR DESCRITIVA NO PACIENTE
EM LISTA PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO**

***DESCREPTIVE LUNG ULTRASONOGRAPHY IN PATIENTS
LISTED FOR LIVER TRANSPLANTATION***

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

ORIENTADOR: LUIZ CLÁUDIO MARTINS

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO PAULO LEÃO OSNI PERIN, E ORIENTADO
PELO PROF. DR. LUIZ CLÁUDIO MARTINS

CAMPINAS

2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

P418u Perin, Paulo Osni Leão, 1981-
Ultrassonografia pulmonar descritiva no paciente em lista para transplante
hepático / Paulo Osni Leão Perin. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Luiz Cláudio Martins.

Coorientador: Ilka de Fatima Santana Ferreira Boin.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Transplante de fígado. 2. Espirometria. 3. Ultrassonografia. I. Martins,
Luiz Cláudio, 1964-. II. Boin, Ilka de Fatima Santana Ferreira, 1953-. III.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV.
Título.

Informações para Biblioteca Digital

Titulo em outro idioma: Descriptive lung ultrasonography in patients listed for liver
transplantation

Palavras-chave em inglês:

Liver transplantation

Spirometry

Ultrasonography

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Luiz Cláudio Martins [Orientador]

Desanka Dragosavac

José Guilherme Lopes Rodrigues Tralhão

Data de defesa: 27-04-2017

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

PAULO OSNI LEÃO PERIN

ORIENTADOR: LUIZ CLÁUDIO MARTINS

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. LUIZ CLÁUDIO MARTINS**
- 2. PROFA. DRA. DESANKA DRAGOSAVAC**
- 3. PROF. DR. JOSÉ GUILHERME LOPES RODRIGUES TRALHÃO**

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 27/04/2017

DEDICATÓRIA

Aos meus pais: Elizabeti e Arlindo (*in memorian*) que sempre me apoiaram e acreditaram em mim, à minha esposa Flora pelo suporte e paciência, aos professores que influenciaram quem eu sou hoje e despertaram em mim o desejo de aprender e ensinar.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores Prof. Dr. Luiz Cláudio Martins e Profa. Dra. Ilka de Fatima Santana Ferreira Boin pela paciência e oportunidade.

À Profa. Dra. Aurea Maria Oliveira da Silva pela amizade, por me ensinar diariamente e pelo apoio imensurável.

À Profa. Dra. Desanka Dragosavac e ao Prof. Dr. Antonio Luis Eiras Falcão que deram início ao processo deste trabalho.

Aos funcionários e residentes do Gastrocentro e UTI – UNICAMP pela ajuda e dedicação.

Ao Dr. Maurício de Almeida Ferreira, pela ajuda e paciência.

Aos pacientes que tornaram possível esta pesquisa, sempre dispostos e com interesse em colaborar.

Aos profissionais da saúde, sempre dedicados a cuidar do próximo.

“Algo só é impossível até que alguém duvide e resolva provar o contrário”.

Albert Einstein

RESUMO

O uso da ultrassonografia portátil em unidades de emergência e terapia intensiva, aliado ao conceito de ultrassonografia de todo o corpo, possibilitou o desenvolvimento da técnica de ultrassonografia pulmonar, abrindo campo para estudos nas áreas de trauma, medicina de emergência e clínica médica. Um campo de destaque é a avaliação do líquido pulmonar extra vascular, traduzido clinicamente pelas síndromes intersticiais, principalmente o edema pulmonar. Sabemos que a perda do balanço entre a pressão hidrostática e a pressão oncótica leva a formação de edema e derrame em cavidades, problema comum nos pacientes cirróticos.

A proposta da dissertação foi utilizar a ultrassonografia pulmonar, um método já consagrado na avaliação de líquido pulmonar extra vascular, como ferramenta na avaliação dos pacientes cirróticos em lista para transplante hepático, afim de descrever as alterações mais comuns nesta população de pacientes e relacioná-las com provas de função pulmonar. A presença de linhas B foi observada em 24 (49%) pacientes e ascite em 11 (22,4%). A média da CVF nos pacientes com linhas B foi de $76,1\% \pm 9,2$; $p = 0,0058$ e para os pacientes com ascite foi de $66,8\% \pm 10,2$; $p = 0,0010$. Para a média do VEF1 os valores encontrados foram $78,5\% \pm 10,3$; $p = 0,0001$ e $71,3\% \pm 13,2$; $p = 0,0004$.

Em nosso estudo, a presença de linhas B estava relacionada à uma redução da CVF e VEF1 quando comparada aos pacientes cirróticos que não possuíam ascite ou linhas B na ultrassonografia pulmonar.

Palavras chave: cirrose hepática, transplante de fígado, edema pulmonar, espirometria, ultrassonografia.

ABSTRACT

The use of portable ultrasonography in emergency and intensive care units, combined with the concept of ultrasound of the whole body, allowed the development of the pulmonary ultrasonography technique, opening the field for studies in the areas of trauma, emergency medicine and medical clinic. A field of emphasis is the evaluation of the extra-vascular pulmonary fluid, translated clinically by the interstitial syndromes, mainly pulmonary edema. We know that the imbalance between hydrostatic pressure and oncotic pressure leads to the formation of edema and cavitory effusion, a common problem in cirrhotic patients.

The purpose of this project is to use pulmonary ultrasonography, a method already established in the evaluation of extravascular pulmonary fluid, as a tool in the evaluation of cirrhotic patients on liver transplantation list, in order to describe the most common alterations in this patient population and correlate with pulmonary function test. The presence of B lines was observed in 24 (49%) patients and ascites in 11 (22.4%). The mean FVC in patients with B lines was $76.1\% \pm 9.2$; $P = 0.0058$ and for patients with ascites was $66.8\% \pm 10.2$; $P = 0.0010$. For the mean FEV 1 the values found were $78.5\% \pm 10.3$; $P = 0.0001$ and $71.3\% \pm 13.2$; $P = 0.0004$.

In our study, the presence of B lines was related to a reduction in FVC and FEV1 when compared to cirrhotic patients who did not have ascites or B lines on pulmonary ultrasonography.

Key words: liver cirrhosis, liver transplantation, pulmonary edema, spirometry, ultrasonography.

LISTA DE ABREVIATURAS

AD e AE: regiões torácicas anteriores direita e esquerda

bpm: batimentos por minuto

CVF: capacidade vital forçada

cm: centímetros

cmH₂O: centímetros de água

FE: fração de ejeção

Inf.: região inferior do tórax

Kg: quilogramas

Kg/m²: quilogramas por metro quadrado

MD e ME: regiões torácicas médias direita e esquerda

MELD: model of end stage liver disease

PD e PE: regiões torácicas posteriores direita e esquerda

PEM: pressão expiratória máxima

PIM: pressão inspiratória máxima

Sup.: região superior

US: ultrassonografia

VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF1/CVF: razão entre VEF1 e CVF

%: unidade por cento

LISTA DE TABELAS E QUADROS

TABELA 1: Média e desvio padrão das variáveis estudadas.....30

QUADRO 1: Distribuição dos grupos baseada na presença de ascite e linhas B.....31

TABELA 2: Valores médios para CVF, VEF1 e VEF1/CVF para cada grupo e comparação com os valores preditos.....31

TABELA 3: Comparação dos achados com os valores de *MELD*...34

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Imagem normal de ultrassonografia pulmonar.....	18
FIGURA 2: Imagem evidenciando linhas B.....	19
FIGURA 3: Imagem de consolidação pulmonar.....	20
FIGURA 4: Imagem do pulso pulmonar.....	21
FIGURA 5: Imagem de pneumotórax.....	22
FIGURA 6: Imagem de derrame pleural.....	23
FIGURA 7: Boxplot da comparação de CVF entre os grupos.....	32
FIGURA 8: Boxplot da comparação de VEF1 entre os grupos.....	33

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	14
2.	OBJETIVOS	16
2.1.	OBJETIVO GERAL	16
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3.	REVISÃO DE LITERATURA	17
3.1.	PRINCÍPIOS DA ULTRASSONOGRAFIA PULMONAR.....	17
3.2.	PADRÕES ANORMAIS DE ULTRASSONOGRAFIA PULMONAR	18
3.2.1.	SÍNDROMES INTERSTICIAIS	18
3.2.2.	SÍNDROMES ALVEOLARES	19
3.2.3.	PNEUMOTÓRAX	21
3.2.4.	DERRAME PLEURAL	22
3.3.	COMPROMETIMENTO PULMONAR NA DOENÇA HEPÁTICA.....	23
3.3.1.	ASPECTOS GERAIS	23
3.3.2.	COMPROMETIMENTO PULMONAR NA DOENÇA HEPÁTICA AVANÇADA ..	24
4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	26
4.1.	DESENHO DO ESTUDO	26
4.2.	SELEÇÃO DOS INDIVÍDUOS	26
4.3.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	26
4.4.	4.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	26
4.5.	PROCEDIMENTOS PARA A AVALIAÇÃO	26
4.6.	INSTRUMENTOS DE MEDIDA	27
5.	RESULTADOS	30
6.	DISCUSSÃO	35
7.	CONCLUSÃO	39
8.	REFERÊNCIAS:.....	40
9.	ANEXOS	45

1. INTRODUÇÃO

A evolução da tecnologia possibilitou o uso rotineiro da ultrassonografia portátil nas salas de emergência e unidades de terapia intensiva em todo o mundo, ocasionando o desenvolvimento de uma ferramenta de grande valor para lidar com questões da prática diária de emergencistas e intensivistas, que antes demandavam maiores custos, tempo e risco aos pacientes. Dentre estas questões, podemos citar o diagnóstico de dispneia aguda na sala de emergência (1, 2), avaliação do estado volêmico e água pulmonar extra vascular (3), avaliação rápida de pacientes traumatizados e guia para procedimentos como pericardiocentese, toracocentese, paracentese e punção de acessos venosos profundos (4, 5, 6, 7).

Comparando ultrassonografia pulmonar e seu impacto na tomada de decisão em pacientes críticos, um estudo foi publicado em 2014, com 189 pacientes em ventilação mecânica em uma UTI clínico – cirúrgica que apresentaram suspeita de uma doença pulmonar aguda e piora inexplicada dos gases arteriais (8). Os pacientes foram avaliados pelo respectivo médico assistente e por um operador de ultrassom, tendo, em seguida, que responder ao seguinte questionário: 1. O paciente apresenta achados de ultrassom indicativos de pneumotórax? 2. Existe derrame pleural significativo? 3. O paciente apresenta achados compatíveis com consolidação/atelectasia pulmonar unilateral significativos? 4. O paciente apresenta achados compatíveis com pneumonia? 5. O paciente apresenta achados compatíveis com edema pulmonar de origem cardiogênica ou não cardiogênica?

O uso da ultrassonografia pulmonar influenciou e modificou as condutas em 47% e revelou diagnósticos em 21% dos casos que não foram aventados pelo exame clínico no estudo.

A radiografia de tórax é um método de baixa acurácia (9), principalmente na detecção de edema intersticial e exames como a Tomografia Computadorizada de Tórax demandam mais custos, exposição à radiação, atrasos, riscos de transporte, presença de artefatos nas imagens e o uso de contrastes, tornando a ultrassonografia pulmonar um método diagnóstico e terapêutico promissor não invasivo, que pode ser repetido quando necessário.

A detecção de edema pulmonar em pacientes dispneicos pela ultrassonografia vem sendo bem explorada em unidades de emergência, porém, seu uso vem sendo ampliado para pacientes ambulatoriais, como no diagnóstico e acompanhamento do acometimento pulmonar em indivíduos com esclerodermia (10).

Cirrose avançada e hipertensão portal estão associadas à insuficiência respiratória e hipoxemia. Um estudo de 1998, ao avaliar pacientes com doença hepática terminal candidatos à transplante, verificou que 70% se queixavam de dispneia (11).

As causas de dispneia em um paciente com hepatopatia podem ser secundárias, como na doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva, secundária à ascite ou por causas específicas de comprometimento pulmonar na doença hepática avançada, como hidrotórax hepático, hipertensão porto-pulmonar e Síndrome Hepatopulmonar (12).

Embora os achados pulmonares e hemodinâmicos pré-transplante hepático já estejam definidos na literatura, não há relatos do uso específico da ultrassonografia pulmonar nesse grupo de pacientes, o que abre campo para futuras investigações, visando conhecer as principais alterações ultrassonográficas pulmonares do paciente com cirrose previamente ao transplante.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

- Descrever as alterações na ultrassonografia pulmonar dos pacientes cirróticos com indicação de transplante hepático

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar os achados na Ultrassonografia Pulmonar com os dados de Espirometria
- Comparar os achados na Ultrassonografia Pulmonar com o valor de *MELD* (*Model of end- stage liver disease*)

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. PRINCÍPIOS DA ULTRASSONOGRAFIA PULMONAR

No final da década de oitenta e início dos anos noventa, baseado no conceito de ‘ultrassom do corpo inteiro’ (do inglês: *whole body ultrasonography*), foi proposto o uso de transdutores de ultrassom sobre o tórax, com o intuito de avaliar o acometimento pulmonar das doenças e sua relação com os artefatos pulmonares reproduzidos nas telas dos aparelhos de ultrassonografia (13). Até então, existia o conceito de que a ultrassonografia não era um exame fidedigno para visualizar os pulmões, devido seu conteúdo aéreo, que faria as ondas sonoras propagarem sem retornar ao transdutor, sendo assim não formando imagens. Isso realmente é visto na ultrassonografia pulmonar, pois o conteúdo aéreo nos alvéolos possui grande diferença na impedância acústica, em relação aos tecidos corporais, dissipando as ondas sonoras. Assim, não retornam aos transdutores e não formam imagens. O oposto ocorre quando a ultrassonografia é utilizada para visualizar órgãos sólidos, como o fígado, onde as ondas são refletidas pelo tecido e retornam ao transdutor, formando uma imagem (14).

Fluidos, tecido e ar coexistem nos pulmões e, embora em situações normais não seja possível visualizar o parênquima pulmonar, podemos visualizar padrões de artefatos de imagens que sugerem determinadas condições pulmonares. Assim, ao locarmos um transdutor na parede torácica no sentido longitudinal entre dois arcos costais, obtemos uma imagem que corresponde ao tecido subcutâneo, musculatura intercostal e sombras acústicas originadas das costelas que seguem até o limite inferior da tela do aparelho de ultrassom. Abaixo do tecido subcutâneo e músculos intercostais, observamos entre as duas costelas a linha pleural: uma imagem horizontal que corresponde à interface entre os tecidos moles da parede torácica e o tecido pulmonar, contendo a pleura parietal e visceral, deslizando horizontalmente uma sobre a outra. Esse movimento é chamado de deslizamento pulmonar (do inglês: *lung sliding*).

No pulmão, normalmente os alvéolos repletos de ar dissipam as ondas sonoras e a imagem formada pela parede torácica e linha pleural se

repete, como um eco de reverberação, formando linhas repetidas, chamadas linhas A (15), (Fig. 1).



Fig. 1: Imagem normal de ultrassonografia pulmonar. Setas grandes (costelas gerando sombra acústica) e setas menores (três de cada lado) mostrando as linhas A. Podemos observar também os dois arcos costais unidos pela linha pleural. Foto: acervo do autor.

Os padrões anormais de imagem são provenientes de conteúdo interstício-alveolar (pneumonia, líquido inflamatório ou extravasamento capilar por congestão) ou por conteúdo entre a pleura parietal e visceral (ar no pneumotórax e líquido nos derrames pleurais) (15).

3.2. PADRÕES ANORMAIS DE ULTRASSONOGRAFIA PULMONAR

3.2.1. SÍNDROMES INTERSTICIAIS

Nas síndromes intersticiais, existe acúmulo de líquido nos septos interlobulares, traduzido como edema pulmonar (cardiogênico ou inflamatório), que serve como refletor das ondas sonoras, formando linhas verticais, chamadas de linhas B. As linhas B, por definição, possuem as seguintes características: 1. Surgem da linha pleural; 2. São hiperecóticas; 3. Apagam as linhas A; 4. Movimentam-se com a linha pleural (deslizamento pulmonar); 5. Não apagam

até o final da tela do aparelho de ultrassom. A presença de 3 ou mais linhas B entre duas costelas sugerem síndrome intersticial (15, 16, 17 e 18).

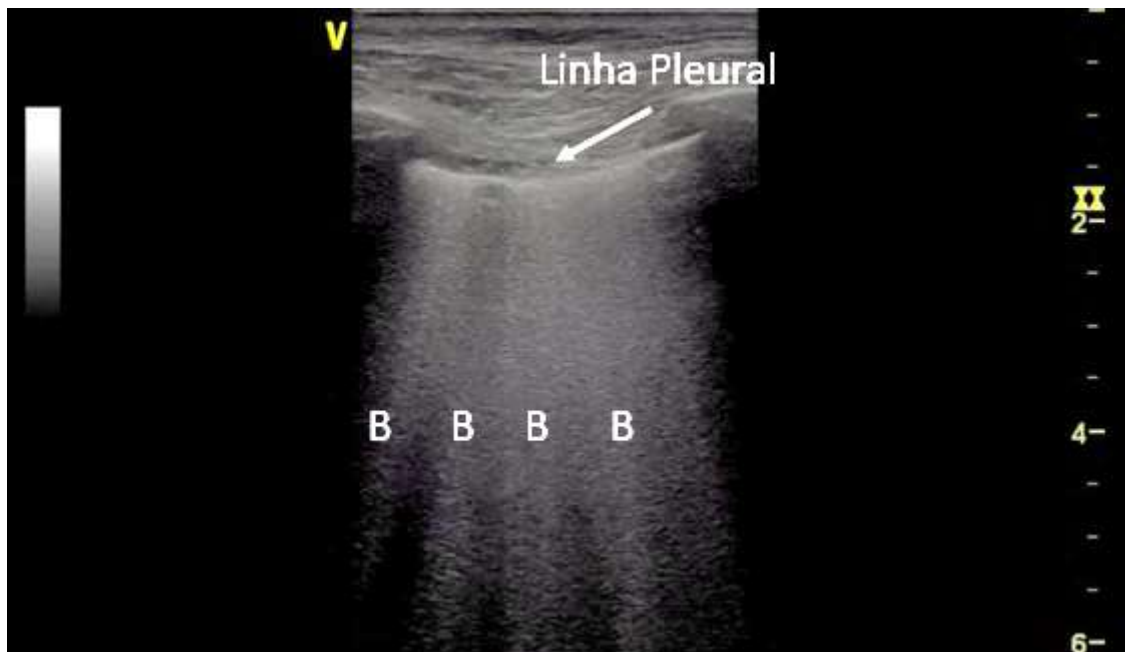


Fig. 2: Imagem evidenciando as linhas B. Total de quatro linhas verticais, hiperecóticas, partindo da linha pleural, apagando as linhas A (Fig. 1) e prosseguindo até o final da tela do aparelho. Foto: acervo do autor.

3.2.2. SÍNDROMES ALVEOLARES

CONSOLIDAÇÕES PULMONARES

Nas consolidações pulmonares, onde há conteúdo interalveolar, ocorre melhor refração das ondas sonoras e consequente melhor formação de imagem, dando aspecto de órgão sólido no local da consolidação (15, 16).



Fig. 3: Imagem de consolidação pulmonar. Observamos da esquerda para a direita o pulmão consolidado, com aspecto de órgão sólido, uma fina linha hiperecogênica (músculo diafragma) e o baço, com aspecto muito semelhante ao pulmão consolidado. Podemos observar também pontos ou regiões hiperecóticas (pontos brancos) no parênquima pulmonar consolidado. Essas imagens são correspondentes aos broncogramas aéreos. Foto: acervo do autor.

ATELECTASIAS

Podemos diferenciar áreas de atelectasias das áreas de consolidação pela ausência de deslizamento pulmonar (áreas sem expansão pulmonar) e presença de pulso pulmonar (do inglês: *lung pulse*), que consiste na transmissão dos batimentos cardíacos, pela proximidade do órgão e ausência de expansibilidade pulmonar (15, 16).

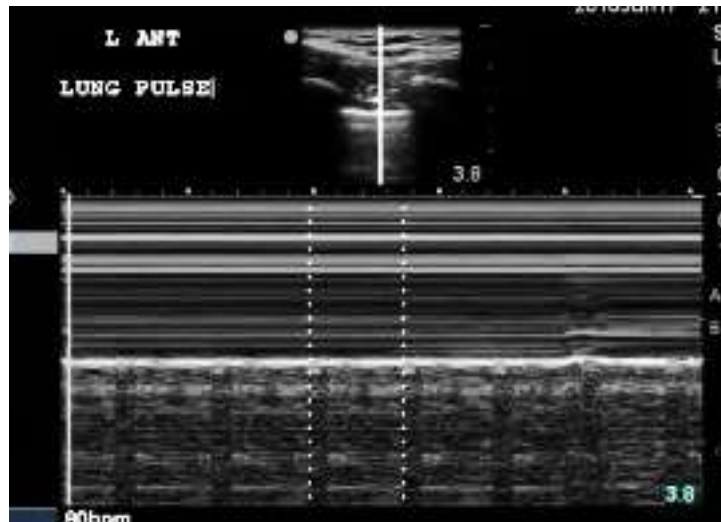
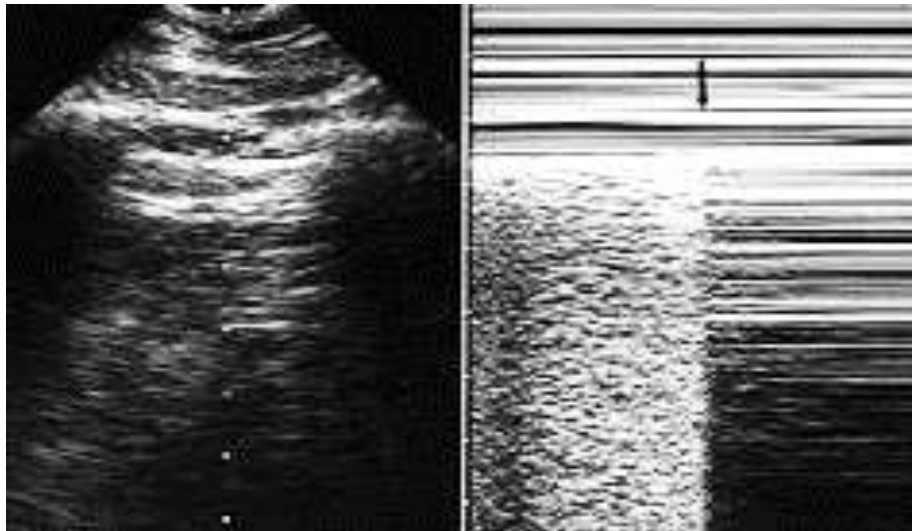


Fig. 4: Imagem do pulso pulmonar. Como nas áreas de atelectasia existe colapso alveolar, não notamos movimentação (ausência de insuflação) naquela área, porém os batimentos cardíacos são transmitidos por contiguidade, causando um “tremor” rítmico, na mesma frequência do pulso do paciente, que pode ser visualizado mais facilmente ativando o modo M do aparelho. Adaptado de Liechtenstein D. A. Whole body ultrasonography in the critical ill, Springer 2010.

3.2.3. PNEUMOTÓRAX

A ultrassonografia pulmonar também é útil no diagnóstico de pneumotórax, apresentando 95% de sensibilidade e valor preditivo negativo de 100%, caso o paciente apresente os 3 seguintes sinais: 1. Ausência de deslizamento pulmonar (melhor detectado com auxílio do Modo M); 2. Ausência de linhas B (sua presença exclui pneumotórax); 3. Presença do “ponto pulmonar”, sinal patognomônico de pneumotórax, onde é visualizada a área de transição entre área sadia, com deslizamento pulmonar (isto é, as pleuras parietal e visceral estão em contato, não há ar entre ambas) e a área com pneumotórax (isto é: abaixo da pleura parietal existe ar – pneumotórax- não permitindo contato entre as pleuras, não havendo deslizamento pulmonar) (15, 16).



*Fig. 5: Imagem de pneumotórax. Imagem em modo bidirecional (à esquerda), evidenciando ausência de deslizamento pulmonar (melhor visualizado de maneira dinâmica) e, à direita, imagem em modo M do ponto pulmonar, região de transição entre a área sadia (à esquerda da seta negra) e área de pneumotórax (à direita da seta= sinal do código de barras ou estratosfera). Adaptado de Liechtenstein D. A. *Whole body ultrasonography in the critical ill*, Springer 2010.*

3.2.4. DERRAME PLEURAL

As efusões pleurais são facilmente detectadas, principalmente com o paciente em decúbito dorsal elevado, em regiões inferiores e posteriores do tórax (15, 16 e 19):

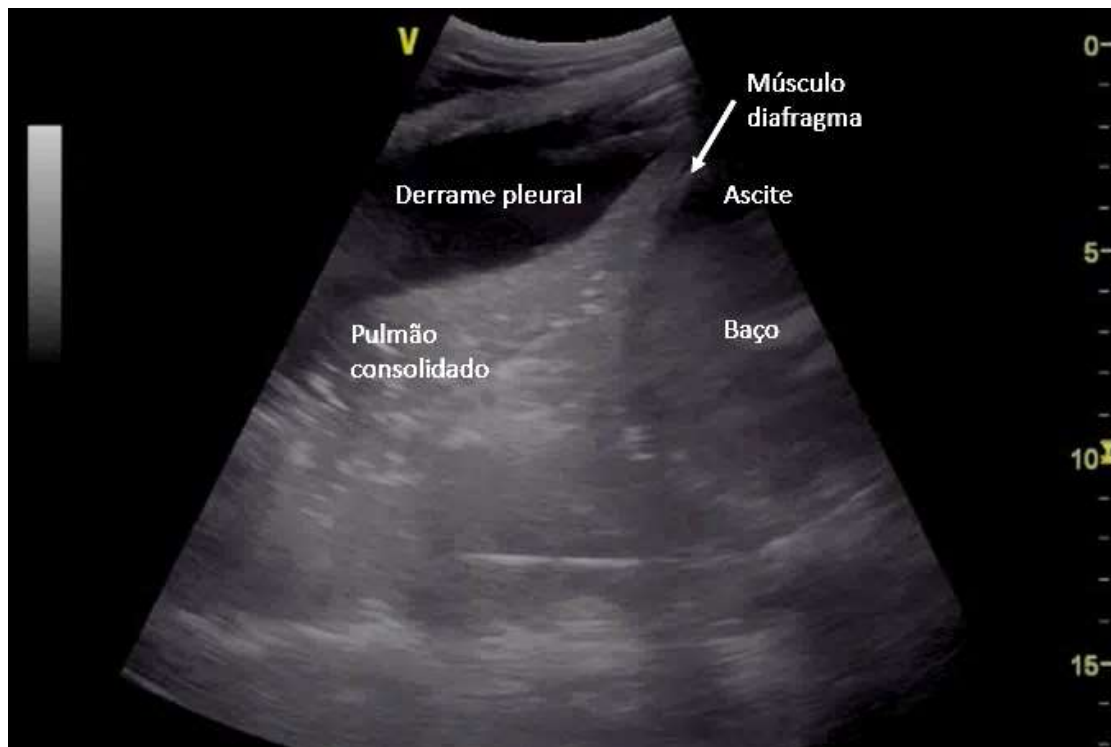


Fig. 6: Imagem de derrame pleural. Imagem obtida na linha axilar media/posterior à esquerda onde observamos grande quantidade de líquido pleural, parte do pulmão consolidado flutuante, linha do diafragma e, logo abaixo, o baço. Foto: acervo do autor. Estudos prévios já evidenciaram maior segurança nas punções torácicas guiadas por ultrassom (6).

3.3. COMPROMETIMENTO PULMONAR NA DOENÇA HEPÁTICA

3.3.1. ASPECTOS GERAIS

Cirrose avançada e hipertensão portal estão associadas à insuficiência respiratória e hipoxemia. Um estudo de 1998, ao avaliar pacientes com doença hepática terminal candidatos à transplante, verificou que 70% se queixavam de dispneia (11).

As causas de dispneia em um paciente hepatopata podem ser secundárias às outras comorbidades, como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Insuficiência Cardíaca Congestiva, secundária à ascite (11) ou por causas específicas de comprometimento pulmonar na doença hepática avançada, como hidrotórax hepático, hipertensão porto-pulmonar e Síndrome Hepatopulmonar.

Tais alterações prévias podem servir como fatores de confusão ou dificuldade no manejo pós-operatório dos pacientes transplantados hepáticos.

3.3.2. COMPROMETIMENTO PULMONAR NA DOENÇA HEPÁTICA AVANÇADA

SÍNDROME HEPATOPULMONAR

É definida pela presença de gradiente alvéolo-arterial de oxigênio maior que 15 mmHg ou PaO₂ menor ou igual à 80 mmHg em ar ambiente, evidência de dilatação vascular intrapulmonar (mediada pela elevação de óxido nítrico e endotelina 1) na vigência de doença hepática e ou hipertensão portal. Está presente em 20% dos pacientes que aguardam transplante hepático (22).

A intensa dilatação vascular pulmonar leva à um distúrbio de ventilação e perfusão, onde há aumento do volume de sangue misto que passa pelos capilares pulmonares sem que ocorra aumento proporcional da ventilação alveolar, ocasionando *shunt* direita-esquerda, que, em estágios avançados, contribui para hipoxemia.

Clinicamente o paciente apresenta sinais e sintomas clássicos de doença hepática associado à dispneia insidiosa e ortopneia (definida como queda da PaO₂ mais que 5% a partir da posição supina para ortostática).

O diagnóstico é dado pela evidência de doença hepática, hipoxemia (gradiente alvéolo-arterial maior que 15 mmHg e PaO₂ menor ou igual à 80 mmHg) e pela demonstração de dilatação vascular pulmonar através de ecocardiografia contrastada com microbolhas, angiografia pulmonar, tomografia computadorizada e escaneamento perfusional pulmonar (23).

HIPERTENSÃO PORTOPULMONAR

Definida pela pressão média da artéria pulmonar acima de 25 mmHg em repouso ou acima de 30 mmHg no exercício, com pressão capilar pulmonar menor que 15 mmHg, no contexto de hipertensão portal confirmada. Presente em 5-10% dos pacientes que aguardam transplante hepático (24, 25).

A hipertensão portal pode levar à hipertensão pulmonar por vários mecanismos, incluindo dano endotelial levando ao remodelamento vascular,

proliferação da musculatura lisa vascular, trombose microvascular e desbalanço entre substâncias vasodilatadoras e constritoras (11).

Os pacientes com hipertensão porto-pulmonar apresentam-se com queixa de dispneia e sinais de insuficiência cardíaca direita.

HIDROTÓRAX HEPÁTICO

Definido pela presença de líquido ascítico, geralmente em volume maior que 500 ml, na cavidade pleural, em pacientes cirróticos, na ausência de doença primária cardíaca, pulmonar ou pleural (11).

Os mecanismos de formação do hidrotórax hepático não estão totalmente esclarecidos, porém envolve a passagem do líquido ascítico por pequenos defeitos na porção tendínea do diafragma, facilitado pela pressão negativa exercida pelo tórax.

Os pacientes com hidrotórax hepático apresentam dispneia, tosse e desconforto torácico. O diagnóstico é feito pela detecção de derrame pleural pela ultrassonografia seguida de toracocentese. A análise do líquido mostra um transudato, muito similar ao líquido ascítico, com baixa celularidade e baixa concentração de proteínas (24, 25).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal realizado com pacientes em seguimento no ambulatório de transplante hepático no Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas (HC-UNICAMP).

4.2. SELEÇÃO DOS INDIVÍDUOS

Foram incluídos indivíduos com diagnóstico de hepatopatia e indicação de transplante hepático, que obedeceram aos seguintes critérios:

4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes adultos (> 18 anos) com indicação de transplante hepático em acompanhamento no ambulatório de transplante hepático da UNICAMP. Indicações gerais de transplante hepático:

- Cirrose complicada: ascite, encefalopatia, disfunção de síntese hepática, hepatocarcinoma e sangramento varicoso crônico.
- Complicações sistêmicas da doença Hepática crônica: Síndrome hepatopulmonar, hepatorenal e hipertensão portopulmonar.

4.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com hepatite fulminante
- Pacientes com sangramento varicoso refratário agudo ou crônico agudizado
- Pacientes com cardiopatia definida com fração de ejeção (FE) menor que 50% ao ecocardiograma transtorácico
- Pacientes com saturação periférica da hemoglobina menor que 96%, em ar ambiente
- Pacientes com derrame pleural
- Alterações clínicas que indicassem risco ao paciente durante a avaliação.

4.5. PROCEDIMENTOS PARA A AVALIAÇÃO

O recrutamento dos pacientes foi realizado pelo pesquisador, por meio do ambulatório de transplante hepático do Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas.

Os pacientes foram informados quanto aos objetivos e procedimentos do estudo. O termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1) foi assinado pelo paciente ou responsável legal, antes da inclusão no estudo. Após a confirmação foram orientados a agendar a avaliação e indicado a data, horário e local da mesma.

Na avaliação, cada paciente foi submetido à coleta de dados e às mensurações que seguem:

- Coleta de dados pessoais
- Avaliação clínica
- Mensuração da função pulmonar com espirometria
- Mensuração da Oximetria de pulso
- Realização de ultrassonografia pulmonar.

4.6. INSTRUMENTOS DE MEDIDA

- Avaliação clínica

Avaliados por exame clínico idade, sexo, cálculo do *MELD (model of end-stage liver disease)* e causa da hepatopatia.

- Espirometria

As medidas foram realizadas com o aparelho *EasyOne Diagnostic Spirometer Word* (Zurique, Suíça) com os pacientes sentados e em repouso. Inicialmente os pacientes eram orientados a realizar inspiração profunda e direcionar o bocal entre os lábios, realizando uma expiração forçada e rápida, até que seus pulmões fossem completamente esvaziados, seguida de uma respiração profunda novamente. As manobras foram realizadas até que três curvas tecnicamente apropriadas fossem obtidas, então os valores mais altos eram computados. As medidas avaliadas foram: CVF, VEF1 e a relação VEF1/CVF. CVF é definida como o volume máximo de ar que pode ser expirado durante uma expiração forçada. FEV1 é a quantidade de ar que é exalado no primeiro segundo durante a manobra de capacidade vital forçada. A relação FEV1 / CVF é definida como medida que mostra a presença de uma obstrução ao fluxo de ar. Os resultados foram expressos em porcentagem de acordo com preditores metodológicos, epidemiológicos e estatísticos segundo Pereira e colaboradores.

- Diagnóstico de ascite:

Para a pesquisa de ascite foi utilizado o aparelho de ultrassonografia FUJIFILM SonoSite Titan Inc. (Bothell, WA, Estados Unidos da América) com transdutor convexo de 6 MHz e considerado positivo quando detectado líquido em hipocôndrio direito ou esquerdo do abdome.

- Oximetria de pulso

Medida da oximetria de pulso nos dedos das mãos (indicador ou médio) em posição ortostática e em decúbito dorsal (após 1 minuto na posição) com o aparelho modelo *Nonin Onyx* 9559, EUA.

- Ultrassonografia Pulmonar

Realizado ultrassonografia pulmonar utilizando o aparelho FUJIFILM SonoSite Titan Inc. (Bothell, WA, Estados Unidos da América), com transdutor curvilíneo de 6 MHz, com o paciente deitado, cabeceira elevada à 30 graus de inclinação em maca hospitalar.

O exame seguiu o seguinte protocolo para obtenção de imagens: com o paciente em decúbito horizontal dividiu-se ambos hemitórax em duas regiões no sentido crânio caudal (superior e inferior) e três regiões no sentido anteroposterior (hemiclavicular anterior, linha axilar média e linha axilar posterior ou lateral à escapula) (Anexo 2). Com o transdutor no sentido transversal foi examinado os seis pontos de regiões formadas pela intersecção das linhas traçadas, em ambos os hemitórax. Foi descrito o achado encontrado em cada um desses pontos, de acordo com a presença ou não de linhas B. A presença de linhas B foi considerada positiva quando 3 ou mais linhas no espaço entre uma costela inferior e superior. Além da presença ou não de linhas B foram descritos os outros achados de alterações possíveis de ultrassonografia pulmonar, como presença de atelectasias, consolidações, pneumotórax e derrame pleural (caso presentes).

- Análise estatística

Os dados registrados nas avaliações foram revisados manualmente pelo pesquisador. A seguir, foram transcritos e armazenados nos moldes de

arquivo para o banco de dados do programa SAS System for Windows versão 9.4 (SAS Institute Inc. 2002 – 2012, Cary, NC, USA), sendo revisados novamente para detecção e correção de possíveis erros de digitação. Os grupos foram comparados usando o teste ANOVA e Kruskal-Wallis. O nível de significância adotado foi de 5%.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: Idade (anos), presença de ascite, presença de derrame pleural, presença de linhas B, presença de consolidações/atelectasias, presença de pneumotórax, capacidade vital forçada (%), volume expiratório forçado no primeiro segundo (%)

Os dados foram anotados em formulário do estudo (anexo 2).

5. RESULTADOS

Foram avaliados 59 pacientes, sendo que 3 apresentavam hipoxemia e 7 com derrame pleural, assim excluídos da análise. Os resultados são apresentados na TABELA 1.

Tabela 1: Média e desvio padrão das variáveis estudadas

		N	%	Média e DP
Sexo	Masculino	38	77,6	-
	Feminino	11	22,4	-
Idade (anos)		49	-	56,8 ± 6,3
Ascite		11	22,4	-
Linhas B difusas		24	49	-
MELD		49	-	15,8 ± 6,5
CVF (% do previsto)		49	-	79,6 ± 13,1
VEF1 (% do predito)		49	-	83,5 ± 14,4
VEF1/CVF		49	-	105,0 ± 6,6
Diagnóstico	Alcoólica	8	16,3	
	Autoimune	1	2,0	
	Criptogênica	4	8,1	
	Doença policística	1	2,0	
	Hepatite C	12	24,4	
	Hepatocarcinoma e hepatite C	17	34,6	
	Hepatite B	2	4,0	
	Hepatocarcinoma não hepatite C	4	8,1	

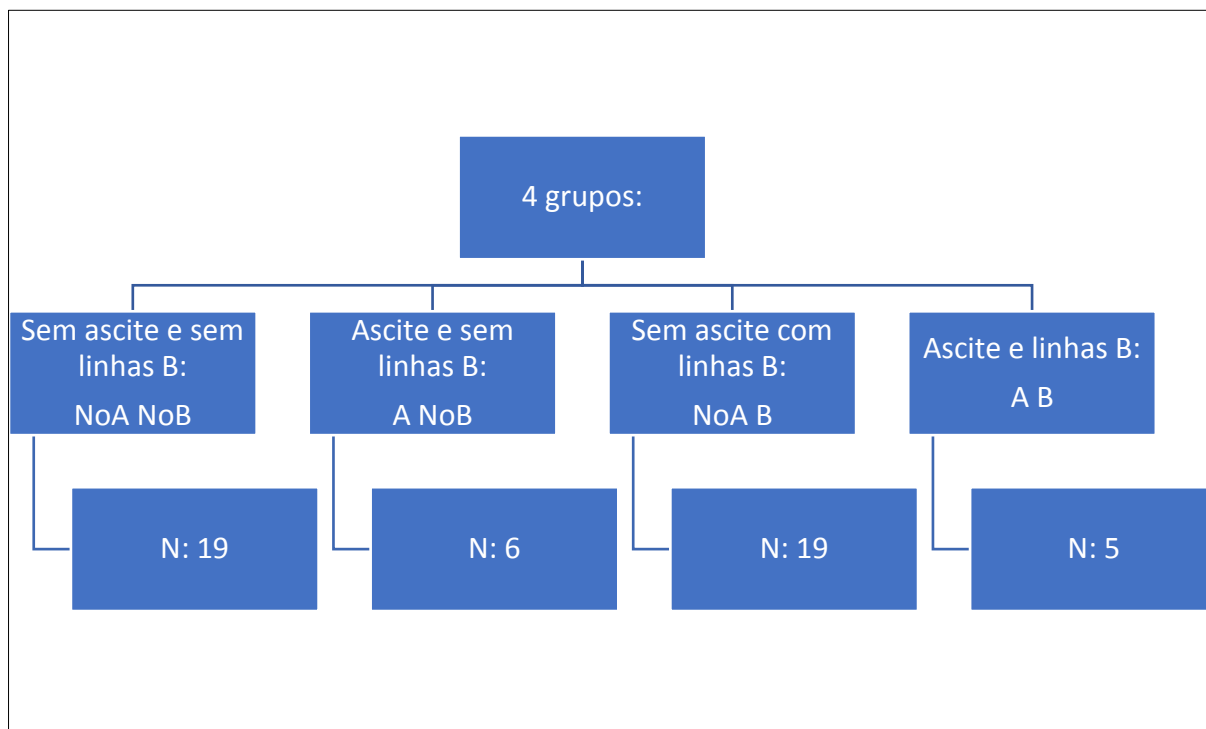
DP: desvio padrão com intervalo de confiança de 95%, MELD: model of end-stage liver disease., CVF: capacidade vital forçada, VEF: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Nos restantes 49 pacientes ascite foi detectada em 11 (22%) deles e linhas B em 24 (49%).

Com base neste resultado, os pacientes foram divididos em 4 grupos: ascite ausente, sem linhas B (grupo NoA NoB) ou com linhas B (grupo NoA B) e

ascite presente, sem linhas B (grupo A NoB) ou com linhas B (grupo AB), como exibido no QUADRO 1.

QUADRO 1: Distribuição dos grupos baseada na presença de ascite e linhas B:



Os achados exclusivos de CVF, VEF1 e VEF1/CVF para cada grupo e a comparação com os valores preditos são mostrados na TABELA 2.

Tabela 2: valores médios para CVF, VEF1 e VEF1/CVF para cada grupo e comparação com os valores preditos.

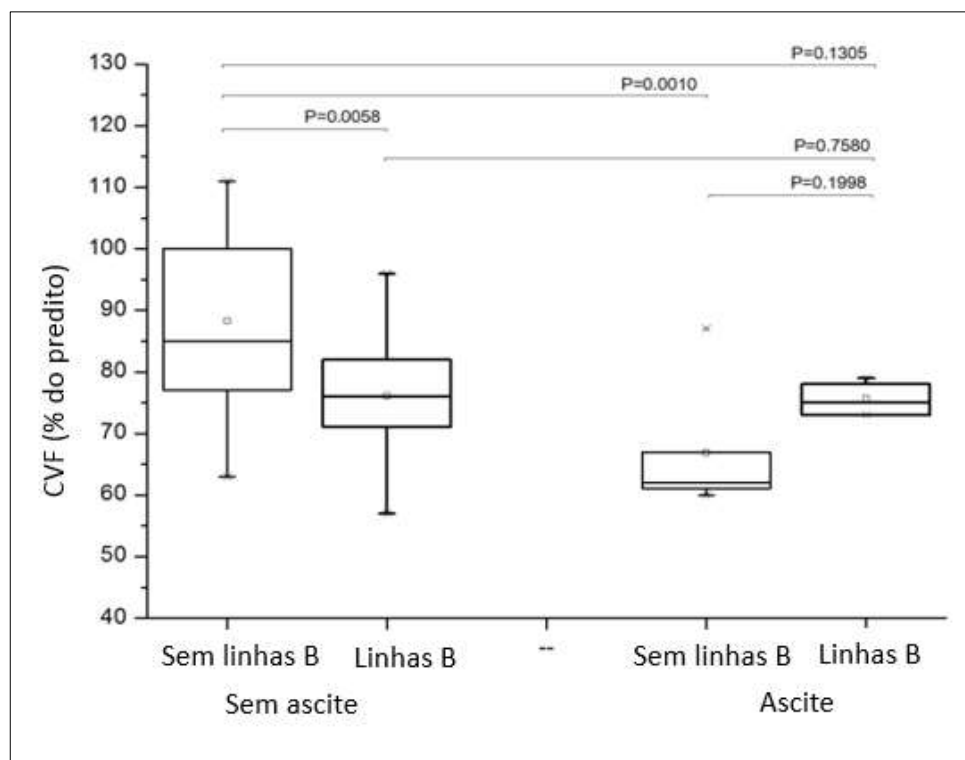
Grupos	CVF	p	VEF1	p	VEF1/CVF	P
NoA NoB	88,3 ± 13,8	-	94,8 ± 12,6	-	108,2 ± 4,8	-
A NoB	66,8 ± 10,2	0,001	71,3 ± 13,2	0,0004	105,5 ± 7,6	-
NoA B	76,1 ± 9,2	0,0058	78,5 ± 10,3	0,0001	102,9 ± 6,3	-
A B	75,6 ± 2,8	-	74,2 ± 7,6	0,0035	100,8 ± 9,2	-

CVF: capacidade vital forçada, VEF1: volume expiratório final no primeiro segundo, VEF1/CVF: razão de proporcionalidade, NoA NoB: ausência

de ascite e linhas B, A NoB: ascite presente e linhas B ausentes, NoA B: ascite ausente e linhas B presentes, A B: presente de ascite e linhas B.

A comparação entre a CVF mostrou média de 88,3% do previsto no grupo NoA NoB e 76,1% do previsto no grupo NoA B ($p = 0,0058$). No grupo A NoB foi encontrada uma CVF média de 66,8% e 75,6% no grupo A B não mostrando diferença ($p = 0,1998$). Comparando o grupo NoA NoB com o grupo A NoB apresentou pior CVF com uma média de 66,8% do previsto para o último ($p = 0,0010$). Não houve diferença entre os grupos restantes quando comparados os valores de CVF (FIGURA 7).

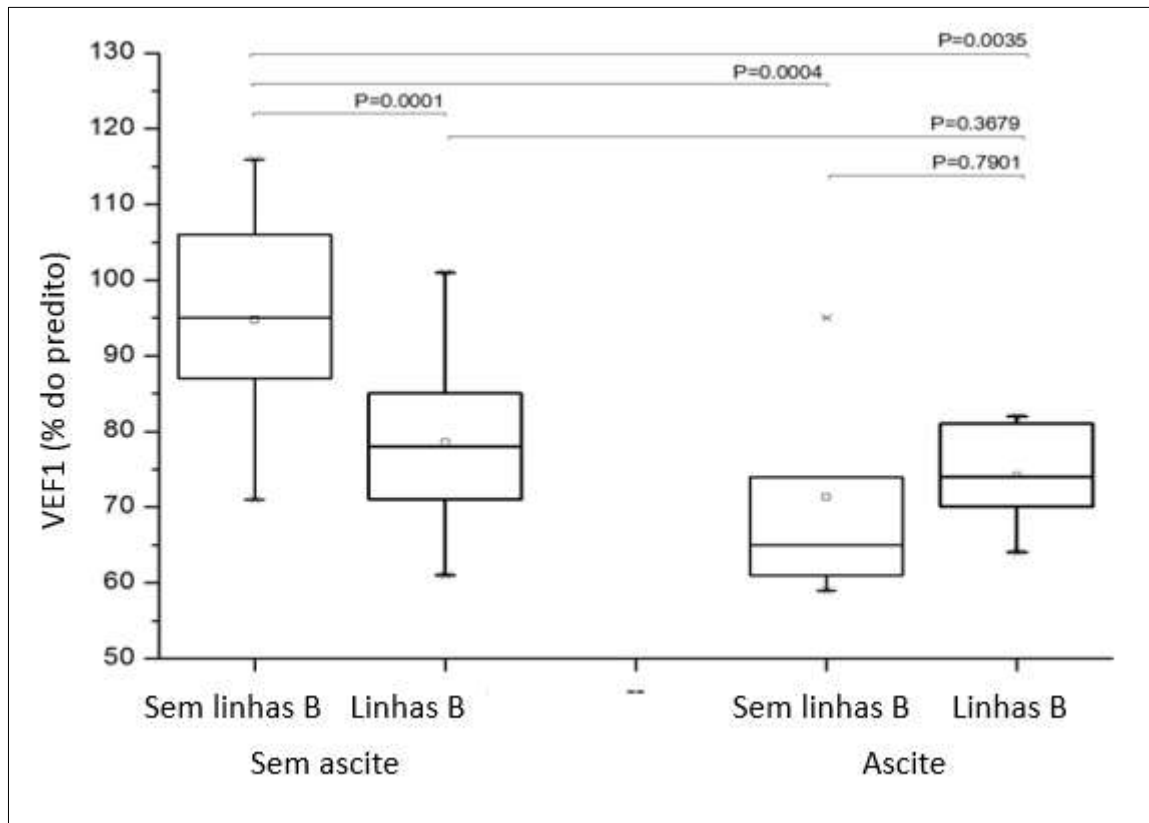
Fig. 7: Boxplot da comparação de CVF entre os grupos:



Ao observar os valores de VEF1, foi encontrada média de 94,8% do previsto no grupo NoA NoB e 78,5% do previsto no grupo NoA B ($p = 0,0001$). No grupo A NoB foi encontrada VEF1 média de 71,3% e 74,2% no grupo A B não evidenciando diferença significativa ($p = 0,7901$). Comparando o grupo NoA NoB com uma VEF1 média de 94,8% e o grupo A NoB apresentou pior VEF1 com média de 71,3% do previsto ($p = 0,0004$). A comparação VEF1 entre o grupo NoA NoB com o grupo A B (média VEF1 de 74,2%) mostrou diferença significativa (p

= 0,0035). Não houve diferença entre os grupos restantes quando comparados os valores de VEF1 (FIGURA 8).

Fig.8: Boxplot da comparação de VEF1 entre os grupos:



A relação VEF1 / CVF também foi comparada. O grupo NoA NoB apresentou média de 108,2% do previsto e o grupo NoA B apresentou média de 102,9%. Os pacientes com ascite e sem linha B difusa (grupo A NoB) apresentaram média de 105,5% e o grupo A B apresentou média de 100,8%. Todas essas comparações não mostraram diferenças estatísticas ($p > 0,05$).

Utilizando o teste de Kruskal-Wallis foi encontrada relação no escore MELD entre a pontuação mais baixa e a mais alta para os pacientes no grupo NoA NoB ($\text{MELD} = 13,1 \pm 5,0$) e pacientes no grupo AB ($\text{MELD} = 22,4 \pm 10,1$) ($p = 0,0229$), como mostrado na TABELA 3.

TABELA 3: comparação dos achados com os valores de *MELD*

Ascite	Linhas B	N	Média do <i>MELD</i>	DP	Valor de p
0	0	19	13,1	5,0	00 x 11 = 0,0229
0	1	19	15,5	4,9	
1	0	6	20,3	7,9	
1	1	5	22,4	10,1	

0: ausência do achado, 1: presença do achado, N: tamanho da amostra, MELD: model of end-stage liver disease, DP: desvio padrão no intervalo de confiança de 95%, p: < 0,05

6. DISCUSSÃO

A cirrose hepática evolui com complicações locais e sistêmicas. Embora os avanços no manejo da doença tenham resultado em melhora da sobrevida, a mortalidade ainda pode atingir cerca de 26,4% dos casos em 2 anos, sendo o acometimento pulmonar uma condição capaz de elevar exponencialmente a mortalidade destes doentes e contribuir com piora da qualidade de vida, caso sobrevivam (26).

Apesar da evolução no diagnóstico das complicações pulmonares no doente cirrótico e na fisiopatologia dessas condições, ainda há uma lacuna sobre a repercussão funcional de cada um de seus componentes, pois além da influência bem definida de ascite e derrame pleural na função pulmonar (27 e 28), existe o papel da síndrome hepatopulmonar e hipertensão portopulmonar ambas contribuindo para o agravo da mesma (22 e 24) embora o papel destas na função pulmonar ainda não tão claros (26).

No estudo foram avaliados 56 pacientes, sendo que 7 (12,5%) foram excluídos da análise, pois apresentavam derrame pleural. A prevalência foi acima da média encontrada na literatura (6 – 8%), segundo Norvell (29), provavelmente por incluir pacientes com doença hepática mais avançada. Ascite foi encontrada em 11 pacientes (22%), podendo sua prevalência atingir até 50% dos pacientes cirróticos (30). O sexo masculino foi predominante ($n = 38$, 77,6%) e a etiologia mais comum foi infecção por vírus C, presente em 29 pacientes (59%), seguida por álcool, coincidindo com a literatura mundial (31).

Ao exame de ultrassonografia pulmonar foram encontrados 24 pacientes (49%) que apresentavam linhas B bilaterais na avaliação, conforme descrito anteriormente. Assim, os achados foram divididos em quatro grupos de pacientes: pacientes sem ascite e sem linhas B (NoA NoB = 19 pacientes), pacientes com ascite e sem linhas B (A NoB = 6 pacientes), pacientes sem ascite e com linhas B (NoA B = 19 pacientes) e pacientes que apresentavam ascite e linhas B (A B = 5 pacientes).

No grupo de pacientes NoA NoB foram encontrados valores médios de CVF, VEF1 e VEF1/CVF correspondendo ao predito na população e grupo etário (32) foram, respectivamente: 88,3; 94,8% e 108,2%.

Ao avaliar o efeito da ascite, comparamos o grupo A NoB com o grupo NoA NoB e foi observado média da CVF de 66,8% do predito ($p = 0,0010$), VEF1 médio de 71,3% ($p = 0,0004$) ambos evidenciando redução estatística significativa e relação VEF1/CVF de 105,5% do predito. Ao comparar à um estudo de 2008, realizado por Yigit e colaboradores com 39 pacientes (27), não foi observado diferença na CVF e VEF1 entre pacientes com e sem ascite: $90,1 \pm 23,3$ e $95,1 \pm 13,2\%$ para CVF e $82,5 \pm 22,5$ e $92,5 \pm 11,5\%$ para VEF1. Foi verificado diferença significativa para os valores da relação VEF1/CVF ($74,4 \pm 10,5$ e $81,8 \pm 8,6\%$, $p = 0,021$) e para valores de FEF 25-75% (não sendo avaliado em nosso estudo).

Ainda avaliando o efeito da ascite na função pulmonar, um estudo realizado por Chang e colaboradores com 26 pacientes cirróticos (33) mostrou os mesmos efeitos observados em nosso estudo, isto é, redução de VEF1 ($70,5 \pm 13,6\%$), CVF ($65,2 \pm 14,2\%$) e valores de VEF1/CVF ($82,0 \pm 7,3\%$) próximos ao valor predito. A queda da CVF observada pode ser atribuída ao efeito restritivo da ascite, impedindo a expansão torácica e a queda do VEF1 como resultado de uma diminuição do fluxo aéreo proporcional, pelo mesmo mecanismo restritivo, resultando em uma relação VEF1/CVF normal.

No grupo de pacientes com a presença de linhas B à ultrassonografia e sem ascite (NoA B) foi encontrado redução significativa nos valores de CVF e VEF1 (76,1% do predito com $p = 0,0058$ e 78,5% do predito com $p = 0,0001$). Não houve diferença na relação VEF1/CVF quando comparado ao grupo sem ascite e sem linhas B (média = 102,9%).

A função pulmonar pode sofrer influência de diversos fatores como exposição aos diversos tipos de poluentes durante a vida (fumantes passivos, fumaça de fogão a lenha), hábitos de vida (tabagismo), risco ocupacional (mineradores, fumaça industrial) e genéticos (deficiência de alfa 1 anti-tripsina). Como já citado a presença de ascite e derrame pleural também diminuem a capacidade pulmonar. Em relação aos fatores de risco para doença pulmonar não houve medida para uniformizar a amostra, pois a maioria destes fatores não são controláveis ou modificáveis no presente momento da avaliação. Apesar

disso, está bem definido na literatura que os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica não apresentam linhas B na ultrassonografia pulmonar na ausência de outra comorbidade que acarrete edema intersticial (2) e que, para o diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica é necessário, como requisito, uma relação VEF1/CVF menor que 70% (34), o que não ocorreu nos pacientes estudados na pesquisa.

A redução da CVF provavelmente resulta do edema interstício-alveolar, levando à diminuição da complacência pulmonar. A queda de VEF1 pode ocorrer por edema bronquiolar, resultando em diminuição de seu calibre e, consequentemente em obstrução do fluxo aéreo.

Observando o grupo AB, foi detectado redução no VEF1 em relação ao grupo NANB (74,2 e 88,3) com $p = 0,0035$. Não houve diferença nos outros parâmetros avaliados para esse grupo, provavelmente pelo pequeno tamanho da amostra ($n = 5$), o que traduz os pacientes mais graves e descompensados.

Não foram encontrados dados na literatura comparando os achados de provas de função e ultrassonografia pulmonar em pacientes cirróticos. A presença de linhas B relacionada à queda dos parâmetros de função pulmonar, em pacientes sem ascite e sem derrame pleural, exige teoria fisiopatológica diferente da teoria do aumento da pressão hidrostática por elevação da pressão portal. Deve-se considerar também que não é evidente na literatura o papel da hipoalbuminemia nos derrames cavitários em pacientes cirróticos (24).

Sabe-se que o componente inflamatório em algumas doenças crônicas contribui para um estado persistente de liberação de mediadores inflamatórios. Na cirrose isso é evidente, pois além de do estado inflamatório, a translocação bacteriana é fator chave em perpetuar o processo (24) em diversas síndromes relacionadas. A presença de linhas B nestes pacientes pode ser um marcador do acometimento pulmonar resultante deste processo inflamatório, embora a presença de infiltrado pulmonar em cirróticos seja pouco relatada e estudada na literatura (35). Tanto o papel inflamatório como o componente de hipoalbuminemia podem influenciar no achado.

Como citado anteriormente a presença de atelectasias podem simular o achado de linhas B se forem detectadas posteriormente no tórax (15, 16 e 36), o que poderia ser um fator de confusão na avaliação. Porém, a presença de atelectasias em região posterior foi estudada em pacientes acamados, o que não

era o caso dos pacientes avaliados nesta pesquisa. Além disso, a presença de expansibilidade, confirmada pela presença de deslizamento pleural e a presença de linhas B anteriormente ao tórax diminuíam a possibilidade de atelectasias, o que fortalece a hipótese da presença de infiltrado pulmonar nos pacientes estudados.

Verificou-se maior valor na pontuação MELD no grupo de pacientes com ascite e linhas B ($\text{MELD} = 22,4 \pm 10,1$) com $p = 0,0229$; mostrando provável relação com a gravidade da doença e sugerindo que a presença de linhas B seja influenciada pelos mesmos fatores que a ascite. Não foram encontrados dados até o momento na literatura comparando a pontuação MELD com a presença de linhas B.

7. CONCLUSÃO

A avaliação ultrassonográfica dos pacientes cirróticos detectou presença de edema intersticial pulmonar mesmo em pacientes que não apresentavam ascite ou derrame pleural e, na comparação com testes de função pulmonar, demonstrou redução na CVF e VEF1, revelando um padrão restritivo. A interação entre ascite e linhas B precisa de maior investigação. Esses pacientes apresentaram pior MELD e a relação com a presença de linhas B pode ter uma via fisiopatológica comum.

8. REFERÊNCIAS:

- 1) Kajimoto K, Madeen K, Nakayama T, Tsudo H, Kuroda T, Abe T. Rapid evaluation by lung-cardiac-inferior vena cava (LCI) integrated ultrasound for differentiating heart failure from pulmonary disease as the cause of acute dyspnea in the emergency setting. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012 Dec 4;10(1):49. doi: 10.1186/1476-7120-10-49.
- 2) Lichtenstein DA1, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest*. 2008 Jul;134(1):117-25. doi: 10.1378/chest.07-2800. Epub 2008 Apr 10.
- 3) Volpicelli G, Skurzak S, Boero E, Carpinteri G, Tengattini M, Stefanone V, Luberto L, Anile A, Cerutti E, Radeschi G, Frascisco MF. Lung ultrasound predicts well extravascular lung water but is of limited usefulness in the prediction of wedge pressure. *Anesthesiology*. 2014 Aug;121(2):320-7. doi: 10.1097.
- 4) Montoya J, Stawicki SP, Evans DC, Bahner DP, Sparks S, Sharpe RP, Cipolla J. From FAST to E-FAST: an overview of the evolution of ultrasound-based traumatic injury assessment. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2015 Mar 14.
- 5) Pislaru SV, Michelena HI, Mankad SV. Interventional echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 Jul-Aug;57(1):32-46. doi: 10.1016/j.pcad.2014.05.009. Epub 2014 May 21.
- 6) Jones PW1, Moyers JP, Rogers JT, Rodriguez RM, Lee YC, Light RW. Ultrasound-guided thoracentesis: is it a safer method? *Chest*. 2003 Feb;123(2):418-23.
- 7) Schmidt GA1, Maizel J, Slama M. Ultrasound-guided central venous access: what's new? *Intensive Care Med*. 2015 Apr;41(4):705-7. doi: 10.1007/s00134-014-3628-6.
- 8) Xirouchaki N1, Kondili E, Prinianakis G, Malliotakis P, Georgopoulos D. Impact of lung ultrasound on clinical decision making

in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2014 Jan;40(1):57-65. doi: 10.1007/s00134-013-3133-3. Epub 2013 Oct 25.

9) Hendrikse KA¹, Gratama JW, Hove Wt, Rommes JH, Schultz MJ, Spronk PE. Low value of routine chest radiographs in a mixed medical-surgical ICU. *Chest.* 2007 Sep;132(3):823-8.

10) Porta F, Gargani L, Kaloudi O, Schmidt WA, Picano E, Damjanov N, Matucci-Cerinic M. The new frontiers of ultrasound in the complex world of vasculitis and scleroderma. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Dec;51 Suppl 7:vii26-30. doi: 10.1093/rheumatology/kes336.

11) Sood, G., M. B. Fallon, S. Niwas, T. Tutton, D. I. van Leeuwen, I. R. Bloomer, B. M. McGuire et al. "Utility of a dyspnea-fatigue index for screening liver transplant candidates for hepatopulmonary syndrome." In *Hepatology*, vol. 28, no. 4, pp. 742A-742A.

12) Hemprich U¹, Papadakos PJ, Lachmann B. Respiratory failure and hypoxemia in the cirrhotic patient including hepatopulmonary syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010 Apr;23(2):133-8.

13) Lichtenstein D, Axler O. Intensive use of general ultrasound in the intensive care unit. Prospective study of 150 consecutive patients. *Intensive Care Med.* 1993;19(6):353-5.

14) Lichtenstein D. Lung ultrasound: a method of the future in intensive care? *Rev Pneumol Clin* 1997; 53:63-68

15) Lichtenstein D. Lung ultrasound in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2014 Jun;20(3):315-22. doi: 10.1097/MCC.

16) Volpicelli G¹, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, Melniker L, Gargani L, Noble VE, Via G, Dean A, Tsung JW, Soldati G, Copetti R, Bouhemad B, Reissig A, Agricola E, Rouby JJ, Arbelot C, Liteplo A, Sargsyan A, Silva F, Hoppmann R, Breitzkreutz R, Seibel A, Neri L, Storti E, Petrovic T; International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung

ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012 Apr;38(4):577-91. doi: 10.1007/s00134-012-2513-4. Epub 2012 Mar 6.

17) Miglioranza MH¹, Gargani L, Sant'Anna RT, Rover MM, Martins VM, Mantovani A, Weber C, Moraes MA, Feldman CJ, Kalil RA, Sicari R, Picano E, Leiria TL. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013 Nov;6(11):1141-51. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.08.004. Epub 2013 Oct 2.

18) Agricola E, Bove T, Oppizzi M, Marino G, Zangrillo A, Margonato A, Picano E. "Ultrasound comet-tail images": a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. *Chest.* 2005 May;127(5):1690-5.

19) Sperandeo M, Rotondo A, Guglielmi G, Catalano D, Feragalli B, Trovato GM. Transthoracic ultrasound in the assessment of pleural and pulmonary diseases: use and limitations. *Radiol Med.* 2014 Oct;119(10):729-40. doi: 10.1007/s11547-014-0385-0. Epub 2014 Feb 5. Review.

20) Lichtenstein D. FALLS-protocol: lung ultrasound in hemodynamic assessment of shock. *Heart Lung Vessel.* 2013;5(3):142-7. Review.

21) Lichtenstein DA, Mezière GA, Lagoueyte JF, Biderman P, Goldstein I, Gepner A. A-lines and B-lines: lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill. *Chest.* 2009 Oct;136(4):1014-20. doi: 10.1378/chest.09-0001.

22) Huffmyer JL¹, Nemergut EC. Respiratory dysfunction and pulmonary disease in cirrhosis and other hepatic disorders. *Respir Care.* 2007 Aug;52(8):1030-6

23) Grace JA¹, Angus PW. Hepatopulmonary syndrome: update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Feb;28(2):213-9. doi: 10.1111/jgh.12061.

- 24) Singh C, Sager JS. Pulmonary complications of cirrhosis. *Med Clin North Am*. 2009 Jul;93(4):871-83, viii. doi: 10.1016/j.mcna.2009.03.006. Review.
- 25) Machicao VI1, Balakrishnan M, Fallon MB Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1627-37. doi: 10.1002/hep.26745. Epub 2014 Feb 25.
- 26) Surani SR, Mendez Y, Anjum H, Varon J. Pulmonary complications of hepatic diseases. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 14;22(26):6008-15.
- 27) Yigit IP, Hacievliyagil SS, Seckin Y, Oner RI, Karıncaoglu M. The relationship between severity of liver cirrhosis and pulmonary function tests. *Dig Dis Sci*. 2008 Jul;53(7):1951-6.
- 28) Mitrouska I, Klimathianaki M, Siafakas NM. Effects of pleural effusion on respiratory function. *Can Respir J*. 2004 Oct;11(7):499-503.
- 29) Norvell JP, Spivey JR. Hepatic hydrothorax. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 439-449.
- 30) Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27:264 – 72.
- 31) Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 2006; 74:756.
- 32) Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de Referência para Espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *Jornal de Pneumologia* 1992; 18:10-22.
- 33) Chang SC, Chang HI, Chen FJ, Shiao GM, Wang SS, Lee SD. Therapeutic effects of diuretics and paracentesis on lung function in patients with nonalcoholic cirrhosis and tense ascites. *J Hepatol*. 1999 Apr;26(4):833-8.
- 34) Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, Marciniuk DD, Denberg T, Schünemann H, Wedzicha W, MacDonald R, Shekelle P; American

College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011 Aug 2;155(3):179-91. doi: 10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008. Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Curr Med Res Opin.* 2015 May;31(5):925-37. doi: 10.1185/03007995.2015.1021905.

35) Yu X, Zhai Z, Zhao Y, Zhu Z, Tong J, Yan J, Ouyang W. Performance of Lung Ultrasound in Detecting Peri-Operative Atelectasis after General Anesthesia *Ultrasound Med Biol.* 2016 Dec;42(12):2775-2784. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.010. Epub 2016 Sep 14.

9. ANEXOS

Anexo 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ULTRASSONOGRAFIA PULMONAR DESCRITIVA NO PACIENTE EM LISTA PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO

RESPONSÁVEIS

Paulo Osni Leao Perin (CRM 121306 SP) CONTATO: (19) 35218581

Prof. Dr. Luiz Claudio Martins (CRM 67284 SP)

Profa. Dra. Ilka de Fátima S. F. Boin (CRM 38034 SP)

Ft. Dra. Áurea Maria Oliveira da Silva (CREFITO 10163-F)

Número do CAAE: 47841415.0.0000.5404

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e objetivos:

Os pacientes que estão aguardando o transplante de fígado podem apresentar falta de ar por várias causas. Entre elas, o edema de pulmão (presença de líquido nos pulmões) pode causar falta de ar antes do transplante e causar complicações durante e depois da cirurgia.

O objetivo desse estudo é detectar sinais de edema pulmonar antes mesmo do paciente apresentar falta de ar, através da ultrassonografia pulmonar.

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidado a passar por uma avaliação para examinar sua força para assoprar (força dos músculos respiratórios), atividade elétrica dos músculos da respiração (entre eles o músculo diafragma), medida de oxigenação na ponta dos dedos e realizar ultrassonografia do pulmão, que consiste em um exame de imagem no qual é aplicado um gel sobre o tórax e passado um transdutor sobre a pele e visualizado uma imagem na tela do aparelho, da mesma maneira que são feitos o ultrassom de abdome ou o ecocardiograma.

Farão parte do estudo todos os pacientes que estiverem na lista para transplante de fígado e são tratados no ambulatório do Gastrocentro – Unicamp, que aceitarem fazer parte do estudo.

Desconfortos e riscos:

Você não deve participar deste estudo se possui falta de ar extrema ao deitar-se, ao caminhar poucos passos ou caso perceba que os lábios ou os dedos fiquem roxos (cianóticos) durante as atividades comuns do cotidiano.

Os exames que serão feitos usarão aparelhos não invasivos, ou seja, não oferecem riscos ao paciente, porém, caso o paciente apresente algum desconforto (como: falta de ar, cansaço e palpitações no coração), todos os exames serão interrompidos e poderão ser realizados em outro momento, quando o paciente estiver sentindo-se melhor. Além disso, no local onde serão realizados os testes (Gastrocentro- HC UNICAMP), contamos com equipe médica no local para suporte do paciente.

Benefícios:

Com nosso estudo, esperamos que os pacientes se beneficiem de um tratamento mais adequado às complicações respiratórias e capacidade física, melhorando assim, os cuidados antes, durante, depois da cirurgia e sua qualidade de vida após o transplante.

Os participantes terão acesso garantido aos dados durante qualquer momento da pesquisa, além de informações e esclarecimentos quando surgirem dúvidas.

Acompanhamento e assistência:

Todos os exames deste estudo serão explicados pelo pesquisador de forma clara, assim como todas as dúvidas serão esclarecidas previamente à assinatura de concordância ou em qualquer momento do estudo.

Os exames serão realizados em um único dia, aproveitando o retorno do paciente numa data de consulta marcada previamente no ambulatório. Assim, o participante não terá que se deslocar ou ter custos adicionais por estar participando do estudo.

Sigilo e Privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores.

Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado. Todos os dados coletados e identidade dos pacientes serão mantidos em sigilo, sendo somente utilizada para fins de pesquisa científica e dados de prontuário médico. Os sujeitos que farão parte da pesquisa podem recusar-se a participar a qualquer momento. Não haverá danos, penalidade ou prejuízo ao seu tratamento, nem represálias de qualquer natureza.

Ressarcimento:

A pesquisa não gera despesas para os participantes, pois será realizada no dia das consultas, enquanto aguarda o atendimento, assim como não haverá reembolsos.

Responsabilidade pela prestação de cuidados

Em caso de dano decorrente da pesquisa, está garantida a assistência integral e imediata de forma gratuita. Você também tem o direito a indenização em caso de danos.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável:

- Paulo Osni Leão Perin, telefone: (19) 3521-8581, Gastrocentro, Departamento de Transplante Hepático, UNICAMP.
- Endereço: Rua: Carlos Chagas, 420 – Cidade Universitária, Campinas – SP, CEP 13083-878.
- E-mail: pauloleaoperin@hotmail.com

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 13:30hs e das 13:00hs às 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome _____ do _____ (a) _____ participante:

Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu responsável

LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Data: ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

Anexo 2:**Formulário: US pulmonar no paciente listado para TX de fígado**

Data:

Nome: _____

Idade:

HC:

Diagnósticos:

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Saturação de Oxigênio:

PESO:

Deitado:

ALTURA:

Ortostático:

Frequência Cardíaca:

Deitado:

Ortostático:

PIM:

OBSERVAÇÕES:

PEM:

Derrame pleural:

Ascite:

Jugular Direita:

Jugular Esquerda:

Veia Cava Inferior:

US pulmonar:

	PD	MD	AD	AE	ME	PE
Superior						
Inferior						

Anexo 3: Artigo publicado na revista Transplantation Proceedings (Maio de 2017).



Lung Ultrasound and Pulmonary Function Test in Cirrhotic Patients

P. Osni Leão Perin^{a,*}, I. de Fátima Ferreira Santana Boin^b, A.M. Oliveira da Silva^c, F. Chueiri Neto^a, and L.C. Martins^d

^aGeneral Intensive Care Unit, Surgery Department, State University of Campinas, Campinas, Brazil; ^bLiver Transplantation Unit, Surgery Department, State University of Campinas, Campinas, Brazil; ^cGastrocentro, Surgery Department, State University of Campinas, Campinas, Brazil; and ^dInternal Medicine Department, State University of Campinas, Campinas, Brazil

ABSTRACT

Lung ultrasound (LU) is useful in the diagnosis of pulmonary interstitial-alveolar syndrome (IAS) when B-lines are detected. Its prevalence and effect in lung function is not well studied in cirrhotic patients. The objective of this study was to detect the prevalence of interstitial-alveolar involvement with LU and correlate with pulmonary function test to distinguish the effect of ascites and B-lines in pulmonary function. This was an observational single-center study with 49 patients listed for liver transplantation submitted for LU and pulmonary function tests. Patients were divided into 4 groups: no ascites and no B-lines ($n = 19$), B-lines only ($n = 19$), ascites only ($n = 6$), and ascites and B-lines ($n = 5$). There was a worse forced vital capacity (FVC) in patients with B-lines only ($76.1\% \pm 9.2$; $P = .0058$) and ascites only ($66.8\% \pm 10.2$; $P = .0010$). 1-second forced expiratory volume (FEV_1) also was lower in patients with B-lines only ($78.5\% \pm 10.3$; $P = .0001$), ascites only ($71.3\% \pm 13.2$; $P = .0004$), and B-lines and ascites ($74.2\% \pm 7.6$; $P = .0035$). Model for End-Stage Liver Disease score was worse in the group with ascites and B-lines (22.4 ± 10.1 ; $P = .0229$). B-Lines reduced FVC and FEV_1 in our study and may be an independent factor in worsening pulmonary function in these patients.

LUNG ultrasound (LU) is a powerful tool in the diagnosis of pulmonary interstitial-alveolar syndrome (IAS) [1]. Ultrasound waves are almost completely reflected by normal aerated lungs, generating reverberation artifacts called A-lines; however, interstitial-alveolar involvement (hemodynamic, inflammatory, or fibrotic) shows other artifacts known as B-lines. These are vertical sonographic artifacts that arise from the pleural line, move during the respiratory cycle, are well defined, continue without fading until the edge of the screen, are hyperechoic, and erase the A-lines [2].

Cirrhosis has well established effects on respiratory function as a consequence of pulmonary edema, hepatic hydrothorax, atelectasis, portopulmonary hypertension, and hepatopulmonary syndrome [3]. Ascites is a common complication of patients with cirrhosis and it may also cause a negative impact in the pulmonary function test (PFT), as shown in some small studies [4,5], but the results do not have full agreement.

In the present study, we proposed the use of LU to detect the prevalence of interstitial-alveolar involvement (hydrostatic fibrotic or inflammatory) in cirrhotic patients and

correlate it with PFT in different groups to distinguish the real effect of ascites and the contribution of B-lines in pulmonary function.

METHODS

This was an observational study performed over a period of 14 months. Fifty-six patients were evaluated according to the following inclusion criteria: adults with end-stage liver disease listed for liver transplant at the Clinical Hospital of State University of Campinas. The exclusion criteria were fulminant hepatitis, patients with pleural effusion, cardiomyopathy with ejection fraction $<50\%$, and signs of pulmonary hypertension on echocardiography. Patients with hypoxemia also were excluded.

The study was approved by the local Ethics Committee, and all of the patients gave informed consents to participate in the study. The

*Address correspondence to Paulo Osni Leão Perin, State University of Campinas, Amélia Maria de Paula Venturini Street, 121, Campinas, Brazil, CEP: 13086-061. E-mail: pauloleaoopen@gmail.com

recruitment was made during routine consultation at clinic. After reading and signing the consent terms, patients were submitted to the tests, including: personal data collection, Model for End-Stage Liver Disease (MELD) calculation [6], PFT with measurement of forced expiratory volume of 1st second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), FEV₁/FVC ratio, pulse oximetry measurement, abdominal ultrasound exam to detect ascites, and LU.

Pulmonary Function Test

PFT measurements were performed with the use of Easyone Diagnostic Spirometer (Zurich, Switzerland) while the patients were sitting and at rest. First, patients were told to take a deep breath and then to take the mouthpiece in between their lips and make a forced and fast expiration until their lungs were completely emptied, and then to take a deep breath again. These maneuvers were performed until 3 technically appropriate curves were obtained, and the highest values were chosen. Measurements of FVC, FEV₁, and FEV₁/FVC were performed. FVC is accepted as the maximum volume of air that can be expired during a forced expiration. FEV₁ is the amount of air that is exhaled in the 1st second during the FVC maneuver. The FEV₁/FVC ratio is, however, a measurement that shows the presence of an obstruction to the air flow. The results were expressed in percentages according to methodologic, epidemiologic, and statistical predictors [7].

Pulse Oximetry

Pulse oximetry was performed in supine and upright positions (after 1 minute for each position) with the use of the Nonin Onyx 9559.

Ascites Diagnosis

Ascites investigation was performed with the use of Fujifilm Sonosite Titan I (Bothell, Washington) with 6 MHz convex transducer and was considered to be positive when the presence of liquid was detected in the right or left upper abdominal quadrant [8].

Lung Ultrasound

LU was performed by the same investigator unaware of the PFT findings with the use of the same ultrasound machine and transducer used to detect ascites. The patients were in supine position with elevated head during the exam. There are several approaches to performing LU [9]. In this study we followed the author's preference and experience. First, the presence of pleural effusion was observed at the thoracic-abdominal transition bilaterally, then each hemithorax was divided into 6 chest areas per side: anterior (mid-clavicular line), medium (anterior axillary line), and posterior (posterior axillary line), and then into superior and inferior (dividing the chest wall from the clavicle to the costal margin). We considered B-lines to be significant when ≥ 3 lines appeared in a transversal view between 2 ribs. We also classified these findings as normal (absence of B-lines, <3 , or only 1 quadrant involved in both sides) or positive (≥ 3 bilateral B-lines) [10].

Statistical Analysis

The SAS System for Windows (Statistical Analysis System) version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina) was used to perform analysis of variance and Kruskal-Wallis tests to compare groups. The level of significance was 5%.

RESULTS

A total of 59 patients were evaluated; 3 of these had hypoxemia and 7 had pleural effusions and were excluded from the analysis. The results are presented in Table 1. For the 49 remaining patients we found the following results: ascites was detected in 11 patients (22%) and B-lines in 24 patients (49%).

Based on these results, patients were divided into 4 groups: ascites absent (group NoA) without (group NoA-NoB) or with (group NoA-B) B-lines and ascites present (group A) without (group A-NoB) or with (group A-B) B-lines.

The comparison among FVCs showed a mean FVC of 88.3% of predicted in group NoA-NoB and 76.1% of predicted in group NoA-B ($P = .0058$). In group A-NoB we found a mean FVC of 66.8% and in group A-B 75.6%, showing no difference ($P = .1998$; Fig 1).

Comparing group NoA-NoB with group A-NoB showed worse FVC, with a mean of 66.8% of predicted for the latter ($P = .0010$). There was no difference among the remaining groups when comparing FVC values (Fig 1).

When comparing FEV₁ values, a mean of 94.8% of predicted was found in group NoA-NoB and 78.5% of predicted in group NoA-B ($P = .0001$). In group A-NoB we found a mean FEV₁ of 71.3% and in group A-B 74.2%, showing no difference ($P = .7901$; Fig 2).

Compared with group NoA-NoB with a mean FEV₁ of 94.8%, group A-NoB showed worse FEV₁ with a mean of 71.3% of predicted ($P = .0004$). The comparison FEV₁ between group NoA-NoB and group A-B (mean FEV₁ of 74.2%) showed a significant difference ($P = .0035$). There was no difference among the remaining groups when comparing FEV₁ values (Fig 2).

Table 1. Demographic and General Results

Characteristic	n	%	Mean $\pm$ SD
Sex			
Male	38	77.6	—
Female	11	22.4	—
Age (y)	49	—	56.80 $\pm$ 6.32
Ascites	11	22.4	—
Diffuse B-lines	24	49	—
MELD score	49	—	15.88 $\pm$ 6.55
FVC (% of predicted)	49	—	79.61 $\pm$ 13.11
FEV ₁ (% of predicted)	49	—	83.51 $\pm$ 14.47
FEV ₁ /FVC	49	—	105.04 $\pm$ 6.66
Diagnosis			
Alcohol	8	16.3	—
Autoimmune	1	2.0	—
Cryptogenic	4	8.16	—
Polycystic disease	1	2.0	—
Hepatitis C	12	24.4	—
Carcinoma and hepatitis C	17	34.6	—
Hepatitis B	2	4.0	—
Carcinoma non-C hepatitis	4	8.1	—

Abbreviations: MELD, Model for End-Stage Liver Disease; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second.

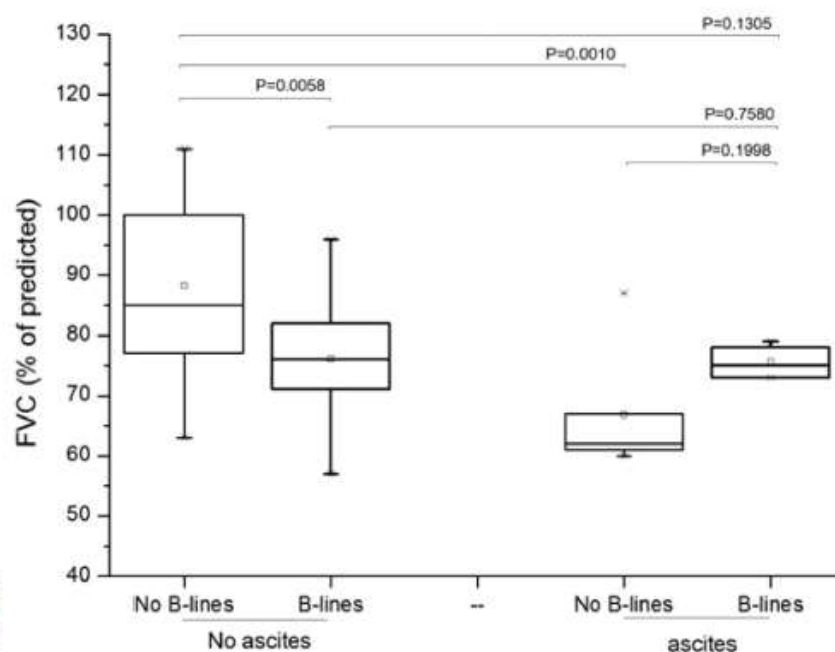


Fig 1. Boxplot showing the comparison between groups for forced vital capacity (FVC) with the respective *P* values.

The ratio FEV_1/FVC also was compared among the groups. Group NoA-NoB had a mean of 108.2% and group NoA-B 102.9% of predicted. Patients with ascites and no diffuse B-lines (group A-NoB) had a mean of 105.5% and

group A-B a mean of 100.8%. All of these comparison showed no statistical differences ($P > .05$).

Using the Kruskal-Wallis test to compare the groups according to MELD score, we found a relationship between

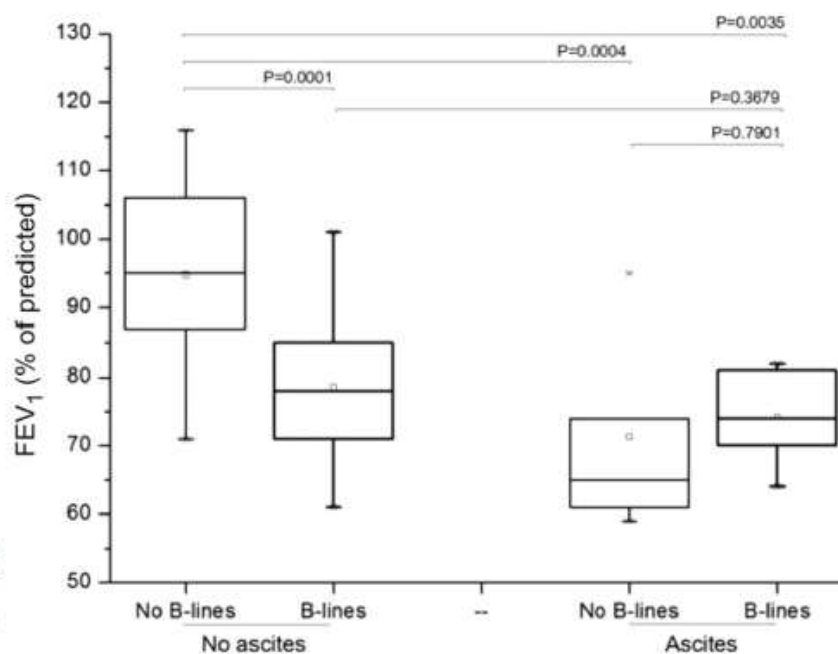


Fig 2. Boxplot showing the comparison between groups for forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) with the respective *P* values.

the lowest and the highest scores for patients in group NoA-NoB (MELD, 13.1 ± 5.0) and patients in group A-B (MELD, 22.4 ± 10.1 ; $P = .0229$).

DISCUSSION

Cirrhotic patients may develop conditions that can affect pulmonary volumes and gas exchange, as in hepatopulmonary syndrome, where there is a right-to-left vascular shunting, leading to hypoxemia; portopulmonary hypertension, which results from remodeling of the vascularity of the lung, causing pulmonary arterial hypertension; and hepatic hydrothorax, a pleural effusion in patients with liver disease in the absence of cardiopulmonary disease and ascites [11].

To evaluate pulmonary function and to avoid bias in the present study, some conditions had to be excluded, such as pleural effusions, hypoxemia, pulmonary hypertension, and cardiogenic pulmonary edema. Pleural effusion is an isolated factor to reduce lung and chest wall volumes, resulting in a restrictive ventilatory pattern, with reduced chest wall expansion and reduced efficiency of the inspiratory muscles [12]. There were not any patients with the diagnosis of pulmonary hypertension or ejection fraction $<50\%$, measured previously with the use of echocardiography performed by a formally trained cardiologist. Cardiogenic pulmonary edema would appear with B-lines in LU as in IAS [13].

When evaluating FVC, there was a significant reduction between group NoA-NoB and group NoA-B, showing a correlation between the presence of B-lines and a reduction in FVC, translating into a restrictive pattern. In group A-B, there was no difference from group NoA-NoB. When comparing FVC in our study with international data, there are some conflicting results. One study from 2007 [4] showed no statistical difference in FVC in patients with or without ascites with mean FVCs of 90.1% and 95.1%, respectively. Another study evaluated patients with hepatitis C virus chronic liver disease [14] and showed no difference in FVC compared with healthy patients. In 1997, a study [5] showed reduced FVC in cirrhotic patients with ascites and an improvement in FVC after paracentesis or diuretic therapy. Our study showed that B-lines reduced FVC in patients without ascites, but there was no difference when comparing patients with ascites and B-lines (group A-B) and without ascites or B-lines (group NoA-NoB), perhaps because of the small sample in this group (group A-B: $n = 5$).

Evaluating FEV₁, there was also a significant reduction between group NoA-NoB and group NoA-B, showing a correlation of the presence of B-lines and a reduction in FEV₁, a similar effect of B-lines in FVC. The ascites group showed no difference in FEV₁ in patients with or without diffuse B-lines. The studies from 2007 and 2004 [4,14] also showed no statistical differences in FEV₁ in patients with ascites and the control group. An improvement in FEV₁ was demonstrated also after paracentesis or diuretic therapy [5]. Despite the small sample in group A-B ($n = 5$) a difference

from group NoA-NoB was shown to be significant ($P = .0035$), suggesting a negative effect of B-lines on lung function.

The presence of ascites and B-lines did not affect FEV₁/FVC ratio in our study, in contrast to the previous studies [4,5], probably owing to a proportional reduction observed in FVC and FEV₁ in patients with ascites and B-lines.

We found a higher MELD score in patients with both ascites and B-lines (MELD, 22.4 ± 10.1) with a P value of .0229, showing a probable relationship with severity of the disease. There is a lack of data comparing MELD score with B-lines in the literature, and its pathophysiologic pathways remains uncertain.

CONCLUSION

The presence of B-lines reduced both FVC and FEV₁ in our study and was correlated with a restrictive pattern of PFT in cirrhotic patients without ascites, and it may be an independent factor in worsening pulmonary function in these patients, although the cause of interstitial involvement is not fully clear. The interaction between ascites and B-lines need further investigation. These patients had a worse PFT and MELD score, and the relationship with B-lines may have a common pathophysiologic pathway.

REFERENCES

- [1] Lichtenstein DA, Mézière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest* 2008;134:117-25.
- [2] Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, Gepner A, Barré O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1640.
- [3] Huffmyer JL, Nemergut EC. Respiratory dysfunction and pulmonary disease in cirrhosis and other hepatic disorders. *Respir Care* 2007;52:1030-6.
- [4] Yigit IP, Hacıevliyagil SS, Seckin Y, Oner RI, Karıncaoglu M. The relationship between severity of liver cirrhosis and pulmonary function tests. *Dig Dis Sci* 2008;53:1951-6.
- [5] Chang SC, Chang HI, Chen FJ, Shiao GM, Wang SS, Lee SD. Therapeutic effects of diuretics and paracentesis on lung function in patients with nonalcoholic cirrhosis and tense ascites. *J Hepatol* 1997;26:833-8.
- [6] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
- [7] Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de Referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Bras Pneumol* 1992;18:10-22.
- [8] Branney SW, Wolfe RE, Moore EE, Albert NP, Heinig M, Mestek M, Eule J. Quantitative sensitivity of ultrasound in detecting free intraperitoneal fluid. *J Trauma* 1995;39:375-80.
- [9] Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al., International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICCLUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012;38:577-91.
- [10] Volpicelli G, Mussa A, Garofalo G, Cardinale L, Casoli G, Perotto F, et al. Bedside lung ultrasound in the

assessment of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Emerg Med* 2006;24:689-96.

[11] Surani SR, Mendez Y, Anjum H, Varon J. Pulmonary complications of hepatic diseases. *World J Gastroenterol* 2016;22:6008-15.

[12] Mitrouska I, Klimathianaki M, Siafakas NM. Effects of pleural effusion on respiratory function. *Can Respir J* 2004;11:499-503.

[13] Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J* 2016;37:2097-104.

[14] Okutan O, Kartaloglu Z, Ilvan A, Kutlu A, Bozkanat E, Silit E. Evaluation of high-resolution computed tomography and pulmonary function tests in patients with chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2004;10:381-4.

TRANSPLANTATION PROCEEDINGS
BARRY D. KAHAN, PhD, MD, Editor-in-Chief

Editorial Office:
11707 Tradem Drive
Houston, TX 77055
Telephone: 713-984-8533

Barry D. Kahan, PhD, MD - Editor-in-Chief
Email: bkahan@transplantation-proceedings.org

Transplantation Proceedings

12th Portuguese Congress/ 14th Latino-Brazilian

Porto, Portugal/ October 13-15, 2018

LUSOBRAZIL16-6

**THIS SIGNED FORM IS REQUIRED AND MUST BE ATTACHED WITH YOUR
MANUSCRIPT UPON SUBMISSION. WE WILL NOT PROCEED WITH YOUR
MANUSCRIPT REVIEW UNLESS THIS FORM IS ATTACHED.**

MANUSCRIPT RECEIPT - FINANCIAL AGREEMENT

Title Page With ALL Author Email Addresses: _____

Submitted Text Pages: 9

Submitted Tables: 1 Abstract Included _____

Submitted Figures: 2

Total Pages Submitted (excluding Title Page and Abstract): _____

Manuscript Title: (PLEASE TYPE)

Lung ultrasound and pulmonary...

By submission of this manuscript to *Transplantation Proceedings*, I acknowledge I have read the Guidelines to Authors of Manuscripts Submitted in Conjunction with Meetings and agree with the contents, and that I have attached a completed and signed Authorship and Conflict of Interest Statement (ACIS) on behalf of each author listed on this manuscript.

I also acknowledge that if accepted, I am responsible for all manuscript page charges, which will be billed to me by Elsevier, the publisher of *Transplantation Proceedings*, at the rate of US\$99.95 per submitted manuscript page, understanding that each Table and Figure will count as one manuscript page each along with the text. I understand that page charges are based on the typed, submitted page, not on the printed page, and no complimentary pages are automatically provided by *Transplantation Proceedings*. Authors will be contacted by the Editorial Office with a tracking number and will be informed of the final number of pages for which they are responsible. Further, I understand that use of color reproduction of graphics will result in an additional charge. The Abstract and Title page are complimentary by *Transplantation Proceedings*.

Additionally, I agree that this manuscript has not been submitted or published in any other journal, including *Transplantation Proceedings*, and no parts of the manuscript are duplicated. I understand that if the manuscript is accepted for publication, copyright of the manuscript is transferred to Elsevier.

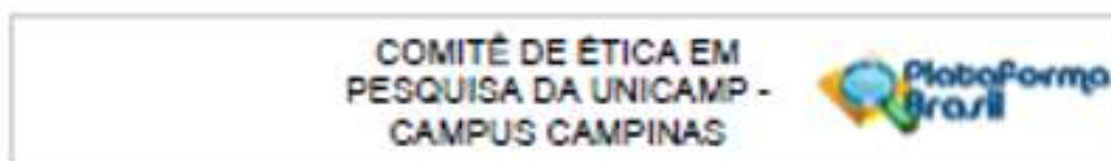
Signature of Corresponding Author

Signature of Financially Responsible Party

Printed Name

Printed Name

Anexo 4: Apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ultrassonografia pulmonar descritiva no paciente em lista para transplante hepático

Pesquisador: ILKA DE FATIMA SANTANA FERREIRA BOIN

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 47641415.0.0000.5404

Instituição Proponente: Gastrocentro

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.226.634

Apresentação do Projeto:

O uso da ultrassonografia portátil em unidades de emergência e terapia intensiva, aliado ao conceito de ultrassonografia de todo o corpo, possibilitou o desenvolvimento da técnica de ultrassonografia pulmonar, abrindo campo para estudos nas áreas de trauma, radiologia intervencionista e clínica médica. Um campo de destaque é a avaliação do líquido pulmonar extra-vascular, traduzido clinicamente pelas síndromes intersticiais, principalmente o edema pulmonar. Sabemos que o desbalanço entre a pressão hidrostática e a pressão oncótica leva à formação de edema e derrame cavitário, problema comum nos pacientes cirróticos. A proposta desse projeto é usar a ultrassonografia pulmonar, um método já consagrado na avaliação de líquido pulmonar extra-vascular, como ferramenta na avaliação dos pacientes cirróticos em lista para transplante hepático, afim de descrever as alterações mais comuns nesta população de pacientes e relacioná-las com outros métodos de avaliação da função pulmonar (espirometria, manovacuometria, dados de coxmetria e eletromiografia de superfície do músculo diafragma).

Este é um estudo transversal que tem como foco de pesquisa: pacientes hepatopatas listados do ambulatório de transplante hepático do Gastrocentro da Universidade de Campinas. Será realizado

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-867

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-6936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.208.636

ultrassonografia pulmonar, com a finalidade de detectar sinais de edema pulmonar (linhas B), derrame pleural e consolidações pulmonares, comparando o resultado com oximetria capilar, prova de função pulmonar e eletromiografia do músculo diafragma. Assim, os pesquisadores pretendem definir se há padrões ultrassonográficos típicos ou predominantes no paciente hepatopata pré-transplante e compará-los com os métodos tradicionais.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever as alterações na ultrassonografia pulmonar dos pacientes hepatopatas com indicação de transplante hepático

Objetivo Secundário:

1)Comparar os achados na Ultrassonografia Pulmonar com os achados na manovacuometria 2)Comparar os achados na Ultrassonografia Pulmonar com os dados de Espirometria 3)Comparar os achados na Ultrassonografia Pulmonar com os dados de Oximetria de pulso 4)Comparar os achados na Ultrassonografia Pulmonar com os dados de Eletromiografia de músculo diafragma

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os pesquisadores, não há riscos inerentes previstos e que os benefícios do estudo são: Detecção precoce de complicações pulmonares da doença hepática grave para avaliação de resposta ao tratamento clínico de insuficiência hepática.

No TCLE para consentimento:

Benefícios:

Com nosso estudo, esperamos que os pacientes se beneficiem de um tratamento mais adequado às complicações respiratórias e capacidade física, melhorando assim, os cuidados antes, durante, depois da cirurgia e sua qualidade de vida após o transplante.

Os participantes terão acesso garantido aos dados durante qualquer momento da pesquisa, além de informações e esclarecimentos quando surgirem dúvidas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma proposta de um estudo de pesquisa que será realizado no Gastrocentro. O projeto intitulado "Ultrassonografia pulmonar descritiva no paciente em lista para transplante hepático", proposto pelo aluno Paulo Curi Leão Perin, supervisionado pelos Profs. Drs. Luiz Claudio Martins e Ilka De Fátima Santana Ferreira Boim. De acordo com as informações básicas do projeto, a pesquisa foi enquadrada na área de Ciências da Saúde. A instituição proponente é o

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Rodo Dourado CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8908 Fax: (19)3521-7167 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Contribuição do Paciente: 1.200,00

Gastrocentro. Conforme orçamento apresentado, a pesquisa tem um custo de R\$200,00. O cronograma de estudo apresentado tem início em 01/09/2015, com término em 06/01/2016. Durante o estudo, serão comparados os achados na Ultrassonografia Pulmonar com os achados na manovacuometria, com os dados de Espirometria, com os dados de Oximetria de pulso e com os dados de Eletromiografia de músculo diafragma. Na avaliação, cada paciente será submetido à coleta de dados e às mensurações que seguem: Coleta de dados pessoais Avaliação clínica Checagem de exames laboratoriais: hematimetria, leucocimetria, dosagem de plaquetas, bilirrubinas, transaminases, coagulograma, lactato sérico e albumina sérica Checagem da radiografia de tórax Realização dos testes de Pressão expiratória e inspiratória máxima. Realização de eletromiografia do músculo diafragma. Mensuração da função pulmonar com espirometria. Mensuração da Oximetria de pulso em decúbito dorsal e posição ortostática e Realização de ultrassonografia pulmonar. Trata-se de um estudo transversal que será realizado em uma amostra de 10 pacientes adultos com indicação de transplante hepático em acompanhamento no ambulatório de transplante hepático da UNICAMP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Na primeira apresentação do projeto Foram apresentados: 1) projeto de pesquisa (tese mestrado atualizado.pdf); 2) folha de rosto, devidamente preenchida, datada e assinada pelo responsável da unidade na qual será realizada a pesquisa (Gastrocentro); folha de rosto assinada.pdf); 3) termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), fora das normas da Res. CNS-MS 466/12 (TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.pdf).

Para recurso:

- cartas para recurso
- TCLE
- Cronograma
- projeto

Recomendações:

Sugiro adequar cronograma para a realidade proposta, com início para reconvenimento, sendo que a coleta de dados já foi realizada.

No TCLE a última página referente assinatura do pesquisador deve ser incorporada ao restante do texto. A mesma não deve estar em página isolada do restante do TCLE.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Boão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-6908 Fax: (19)3521-7167 E-mail: cep@fmr.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Contribuição Ao Paciente: 1.200.000

Condições ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisador envia recurso para uma nova apreciação do projeto. Declara que os participantes serão reconhecidos e responde as pendências abaixo listadas do parecer 1.214.100

(1) De acordo com a descrição apresentada no projeto de pesquisa completo e modelo plataforma Brasil os testes já estão sendo realizados no ambulatório de transplante hepático do Gastrocentro, inclusive com apresentação de resultados preliminares.

COMENTÁRIOS: pesquisadora declara que os dados serão utilizados após reconhecimento dos participantes. PENDÊNCIA ATENDIDA.

(2) De acordo com o pesquisador o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelo paciente ou responsável legal, antes da inclusão no estudo. Porém, o TCLE não segue a estrutura básica solicitada pelo CEP.

COMENTÁRIOS: um novo TCLE será repassado aos participantes. PENDÊNCIA ATENDIDA.

(3) No cronograma de execução, o pesquisador indica que a coleta de dados iniciará em setembro, porém informa na metodologia que os testes já foram realizados.

COMENTÁRIOS: um novo cronograma foi apresentado, onde consta

Coleta de dados: início em Dezembro de 2015.

Análise das Amostras: início em Abril de 2016.

Análise Estatística: início em Maio de 2016.

Programação para término: Junho de 2016.

Sugiro adequar cronograma para a realidade proposta, com início para reconhecimento, sendo que a coleta de dados já foi realizada.

(4) Adequar o TCLE segundo a estrutura básica apresentada na página do comitê de Ética da UNICAMP.

COMENTÁRIOS: TCLE apresentado é adequado à pesquisa, seguindo os preceitos da Resolução 466/2012. Necessita apenas que a última página referente à assinatura do pesquisador seja incorporada ao restante do texto. PENDÊNCIA ATENDIDA.

(5) Informar que o TCLE deve ser assinado em duas vias, ficando uma delas com o pesquisador e

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Rodo Dourado

CEP: 13.203-607

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)321-6936

Fax: (19)321-7167

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Protocolo: 1.288.034

outra com o participante da pesquisa. **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

(6) O texto como foi descrito no TCLE não garante indenização por danos decorrentes da pesquisa, sendo contrário ao disposto na Resolução CNS n.466/2012. Assim Cabe ressaltar que a responsabilidade pela prestação de cuidados integral de saúde não pode estar vinculada a comprovação de relação direta com a participação no estudo, devido à própria dificuldade prática em comprovar este vínculo. Diante do exposto, solicita-se que a a seguinte redação: "Em caso de dano decorrente da pesquisa, está garantida a assistência integral e imediata de forma gratuita. Você também tem direito a indenização em caso de danos". **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

(7) Descrever os benefícios esperados. Seja claro, simples e direto. Evite exagerar benefícios e vantagens potenciais. Se não há benefícios diretos, deixe isso claro. **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

(8) No TCLE, o contato com os pesquisadores deverá ser complementado com o endereço da unidade e setor-departamento onde as mesmas poderão ser encontradas. **PENDÊNCIA ATENDIDA.**

Conclusão: as pendências foram adequadamente atendidas. Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões de descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber dano ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Rodo Dourado

CEP: 13.083-867

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)321-8908

Fax: (19)321-7167

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Contribuição do Parecer: 1.388.634

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que afetem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido e enviar notificação ao CEP.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.
- Relatórios periódicos e finais devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Recurso do Parecer	recurso.pdf	14/10/2015 12:54:42		Aceito
Outros	edicao-recurso.pdf	14/10/2015 12:54:21	ELKA DE FATIMA SANTANA FERREIRA DOIN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	lesemestradonovo.pdf.pdf	14/10/2015 12:47:36	ELKA DE FATIMA SANTANA FERREIRA DOIN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEfinal.pdf.pdf	14/10/2015 12:43:54	ELKA DE FATIMA SANTANA FERREIRA DOIN	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf.pdf	14/10/2015 12:38:46	ELKA DE FATIMA SANTANA FERREIRA DOIN	Aceito
Recurso do Parecer	recurso.pdf	20/09/2015 09:47:54		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Recurso.pdf.pdf	20/09/2015 09:42:12	ELKA DE FATIMA SANTANA FERREIRA DOIN	Aceito
Recurso do Parecer	recurso.pdf	13/09/2015 13:57:49		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_528989.pdf	22/07/2015 17:03:59		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_528989.pdf	27/06/2015 04:18:28		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_528989.pdf	05/06/2015 12:24:09		Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: São João - CEP: 13.083-487
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-6908 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.268.638

Folha de Rosto	folha de rosto assinada.pdf	05/06/2015 08:09:25		Assinada
----------------	-----------------------------	------------------------	--	----------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 27 de Outubro de 2015

Assinado por:
Marta Fernanda Ribeiro Giltar
(Coordenador)