



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ANDRESSA OLIVEIRA PEIXOTO

**ULTRASSONOGRAFIA COMO FERRAMENTA PARA
AVALIAR A DOENÇA PULMONAR NA FIBROSE
CÍSTICA**

*The use of ultrasound as a tool to evaluate pulmonary
disease in cystic fibrosis*

CAMPINAS

2019

ANDRESSA OLIVEIRA PEIXOTO

**ULTRASSONOGRAFIA COMO FERRAMENTA PARA AVALIAR A
DOENÇA PULMONAR NA FIBROSE CÍSTICA**

The use of ultrasound as a tool to evaluate pulmonary disease in cystic fibrosis

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de Saúde da Criança e do Adolescente.

Dissertation presented to the Faculty of Medical Sciences of the State University of Campinas as part of the requisites required to obtain the title of Master's in Science, in the area of Child and Adolescent Health.

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

COORIENTADOR: DR. FERNANDO AUGUSTO DE LIMA MARSON

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA
PELA ALUNA ANDRESSA OLIVEIRA PEIXOTO E ORIENTADA PELO PROF. DR. JOSÉ
DIRCEU RIBEIRO

CAMPINAS

2019

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

P359u Peixoto, Andressa Oliveira, 1985-
Ultrassonografia como ferramenta para avaliar a doença pulmonar na
fibrose cística / Andressa Oliveira Peixoto. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: José Dirceu Ribeiro.
Coorientador: Fernando Augusto de Lima Marson.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Pneumopatias. 2. Diagnóstico por imagem. 3. Fibrose cística. 4.
Tomografia torácica. 5. Pulmões - Diagnóstico por imagem. I. Ribeiro, José
Dirceu, 1952-. II. Marson, Fernando Augusto de Lima, 1985-. III. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: The use of ultrasound as a tool to evaluate pulmonary disease in
cystic fibrosis

Palavras-chave em inglês:

Lung diseases

Diagnostic imaging

Cystic fibrosis

Thoracic tomography

Lung, Diagnostic imaging

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

José Dirceu Ribeiro [Orientador]

Paulo Augusto Moreira Camargo

Gabriel Hessel

Data de defesa: 26-02-2019

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-8407-4087>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/2198731445672742>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ANDRESSA OLIVEIRA PEIXOTO

Orientador (a) PROF(A). DR(A). JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

Coorientador (a) PROF(A). DR(A). FERNANDO AUGUSTO DE LIMA MARSON

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

2. PROF(A). DR(A). PAULO AUGUSTO MOREIRA CAMARGOS

3. PROF(A). DR(A). GABRIEL HESSEL

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Ata da Defesa, assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Data: 26 de fevereiro de 2019

Dedicatória

Ao meu marido Rafael pelo apoio incondicional, por estar ao meu lado, por ser além do grande amor da minha vida, o meu maior parceiro! A pessoa que mais vibra com as minhas conquistas e que sonha junto comigo.

Aos meus pais Mara e José Peixoto e aos meus irmãos Bruno e Leandro, gratidão por todos os ensinamentos e por sempre acreditarem e incentivarem os meus sonhos.

À minha avó Iolanda, que mesmo não estando fisicamente entre nós, foi inspiração e motivação para seguir meu próprio caminho.

Agradecimentos

À Deus por iluminar meus passos, me dar força e me guiar mesmo nos momentos mais difíceis.

Ao professor Dr. José Dirceu Ribeiro, por ser uma fonte de inspiração diária, pelo acolhimento, por acreditar no meu trabalho e pela oportunidade única de poder trabalhar e aprender com um Grande Professor. Ensinaamentos que vão além da pesquisa, assistência e ensino e contribuem para uma caminhada mais leve.

Ao querido amigo e co-orientador professor Dr. Fernando Augusto de Lima Marson pelo incentivo, ensinamentos e paciência durante minha trajetória na pesquisa, pela disponibilidade, empenho e entusiasmo para a realização deste projeto, mas principalmente pela Amizade.

À querida amiga Maria Ângela Ribeiro pela injeção de ânimo, generosidade, energia e por nunca me deixar desistir.

A todos os profissionais do Ambulatório de Fibrose Cística que trabalham com tanto amor e dedicação, em especial ao prof. Dr. Antônio Fernando Ribeiro.

Ao professor Dr. Sérgio Dertkigil e à Dra. Raquel Dertkigil, pelo acolhimento no Departamento de Radiologia e pela oportunidade do aprendizado e desenvolvimento do projeto.

Ao amigo Dr. Tiago Henrique Souza, pelo apoio, incentivo, ajuda e ensinamentos.

À querida amiga e professora Dra. Andrea Alexandre de Melo Fraga, que não mediu esforços em ajudar e permitir que eu me dedicasse à pesquisa.

Aos pacientes com Fibrose Cística, por serem fonte de inspiração, resiliência e a principal motivação para este projeto.

Epígrafe

*“O correr da vida embrulha tudo.
A vida é assim: esquentada e esfria,
aperta e daí afrouxa,
sossega e depois desinquieta.
O que ela quer da gente é coragem”*

João Guimarães Rosa

Resumo

Introdução: Nos últimos anos a segurança e a eficácia da ultrassonografia pulmonar (UP) para avaliar as doenças agudas foram testadas e confirmadas. Em contrapartida, não existem estudos de UP para avaliar o acometimento e deterioração funcional e estrutural da doença pulmonar na fibrose cística (FC). Dessa forma, nosso objetivo foi de correlacionar os achados da ultrassonografia pulmonar com os achados da tomografia computadorizada de alta resolução avaliada pelo escore de Bhalla e com a função pulmonar.

Métodos: Os participantes com FC foram avaliados para: ultrassonografia pulmonar, função pulmonar [espirometria (pré e pós o uso de broncodilatador) e SpO₂] e escore de Bhalla. Outros marcadores foram avaliados, incluindo dados demográficos. Foi realizada a correlação parcial ajustada pela idade entre a ultrassonografia pulmonar, função pulmonar e o escore de Bhalla. A ultrassonografia pulmonar foi pontuada por um novo escore criado no estudo, variando de zero a 36 (maior valor associado ao maior acometimento). O gráfico de Bland-Altman e regressão linear foram realizados para verificar a presença de viés entre os escores de Bhalla e a ultrassonografia pulmonar. Alpha=0,05.

Resultados: Foram incluídos 18 participantes com FC. Na correlação parcial houve valor significativo do escore ultrassonográfico com (peso) Rho=-0,579; (índice de massa corpórea) Rho=-0,609; (SpO₂) Rho=-0,728; (CVF% pré BD) Rho=-0,538; (CVF% pós BD) Rho=-0,560; (VEF₁% pré BD) Rho=-0,536; (VEF₁% pós BD) Rho=-0,546; (escore de Bhalla) Rho=0,610. Não foi observado viés entre os escores de Bhalla e da ultrassonografia pulmonar quando avaliados pelo Z escore.

Conclusão: A ultrassonografia pulmonar foi segura, eficaz e mostrou correlação e concordância com a tomografia computadorizada de alta resolução quando avaliada pelo escore de Bhalla. Além disso, a ultrassonografia pulmonar teve correlação significativa com a função pulmonar e status nutricional.

Palavras chaves: doença pulmonar; exame de imagem; fibrose cística; tomografia computadorizada de alta resolução; ultrassonografia pulmonar

Abstract

Background: In recent years the safety and efficacy of lung ultrasonography (LU) to evaluate acute diseases have been tested and confirmed. In contrast, there are no LU studies to evaluate the functional and structural impairment of pulmonary disease in cystic fibrosis (CF). Thus, our objective was to correlate the findings of pulmonary ultrasonography with the findings of high-resolution computed tomography evaluated by the Bhalla score and with a pulmonary function.

Methods: The participants with CF were evaluated based on the results for LU, pulmonary function exams [spirometry (before and after the use of a bronchodilator) and SpO₂] and the Bhalla score. Other markers were evaluated, including demographic data. The partial correlation set by age between LU, pulmonary function and Bhalla score was carried out. The LU was graded according to a new score done by us, ranging from zero to 36 (its highest value being associated with the highest degree of involvement). Both Bland-Altman chart and linear regression were conducted for the presence of bias between LU and Bhalla score. Alpha=0.05.

Results: A total of 18 participants with CF were included. In partial correlation, we observed significant ultrasound score values with weight (Rho=-0.579); body mass index (Rho=-0.609); SpO₂ (Rho=-0.728); FVC% (pre-bronchodilator: Rho=-0.538; post-bronchodilator: Rho=-0.560); FEV₁% (pre-bronchodilator: Rho=-0.536; post-bronchodilator: Rho=-0.546); Bhalla score (Rho=0.610). We did not identify bias between LU and Bhalla score measured by Z-score.

Conclusion: The LU was safe, effective and corroborates with the high-resolution computed tomography when evaluated by the score of Bhalla. At the same time, LU can measure changes in pulmonary disease in the decolonization period and had significant correlation with pulmonary function and nutritional status.

Keywords: pulmonary disease; medical imaging; cystic fibrosis; high resolution computed tomography; lung ultrasound

Lista de figuras

- Figura 1.** Classificação das variantes patogênicas do gene CFTR proposta por Marson et al. e De Boeck et. al, 2016..... 16
- Figura 2.** A. Visão tradicional da sequência de eventos que levam ao remodelamento das vias aéreas na fibrose cística. B. Modelo proposto por Regamey et al., 2011..... 18
- Figura 3.** Tomografia computadorizada de alta resolução de um indivíduo com de 13 anos de idade, do sexo masculino, e com função pulmonar normal (VEF_1 99%; CVF 92%; FEV_1/CVF 90%; FEF_{25-75} 95%) e com áreas localizadas de estágio terminal da doença pulmonar. Adaptado de Tiddens et al., 2002. VEF_1 , volume expiratório forçado no primeiro segundo da CVF; CVF, capacidade vital forçada; $FEF_{25-75\%}$, fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF..... 21
- Figura 4.** Fenômeno de reverberação. Passagem da onda de ultrassom entre elementos com diferentes impedâncias acústicas gerando artefatos. Adaptado de Volpicelli et al., 2008..... 22
- Figura 5.** Princípios físicos do ultrassom pulmonar. Quanto menos aerado o pulmão, mais fácil é a detecção de anormalidades pelo método. Adaptado de Gargani et al., 2012..... 23
- Figura 6.** Ultrassom pulmonar em modo movimento (M). Padrão normal visto à esquerda (A) com imagem linear superficial, linha pleural (seta), e padrão granular homogêneo - "sinal da praia". À direita (B), não há deslizamento pleural - "sinal da estratosfera". Letra P, na transição entre A e B, corresponde ao ponto pulmonar. Retirado de Dominguez et al., 2018..... 23
- Figura 7.** Ultrassonografia de tórax de um paciente do estudo. Onde, “a” indica costelas com sombra acústica posterior e “b” linha pleural..... 24
- Figura 8.** Pulmão normal: corte longitudinal de um espaço intercostal. Linhas horizontais (2) são artefatos de repetição da linha pleural (1). As linhas horizontais claras e em intervalos regulares são denominadas linhas A. Dominguez et al., 2018..... 25
- Figura 9.** Paciente com estertores localizados em base pulmonar esquerda. Radiografia de tórax (A) normal, porém, com ultrassom pulmonar (B) identificou o derrame pleural laminar e a presença de consolidação. Adaptado de Iorio et al., 2018..... 26

Figura 10. Derrame pleural não septado observado no exame de ultrassom pulmonar. Khosla et al., 2012.....	26
Figura 11. Síndrome intersticial: três ou mais linhas B entre duas costelas. Adaptado de Lichtenstein et al., 2009.....	27
Figura 12. Ponto pulmonar no modo M: alternância entre o "sinal da praia" (indicativo de deslizamento pleural - seta vertical) e o "sinal da estratosfera" (indicativo de ausência de deslizamento pleural - seta horizontal). Adaptado de Khosla et al., 2012.....	28
Figura 13. Ultrassom pulmonar com sinal da fragmentação, no qual é possível ver áreas de pulmão aerado (setas pretas) ao redor da consolidação pulmonar. Adaptado de Lichtenstein et al., 2014.....	28
Figura 14. Áreas do exame do tórax segundo o Consenso Internacional de Ultrassonografia pulmonar. Adaptado de Volpicelli et al., 2012.....	34
Figura 15. Padrão A (presença de linhas A + deslizamento pleural)	35
Figura 16. Ultrassom pulmonar mostrando Padrão B. Retirado da casuística do presente estudo.....	36
Figura 17. Consolidações subpleurais no ultrassom pulmonar. Retirado da casuística do presente estudo.....	37
Figura 18. Consolidações com broncograma à esquerda e consolidação subpleural à direita. Retirado da casuística do presente estudo.....	37
Figura 19. Derrame pleural (seta horizontal), delimitado pela parede torácica acima, diafragma à esquerda e tecido pulmonar atelectasiado abaixo. Adaptado de Khosla et al., 2012.....	38
Figura 20. Derrame pleural laminar de paciente da casuística do presente estudo.....	38
Figura 21. Exemplo de uso do Escore Ultrassonográfico com análise de 12 regiões anatômicas. Onde A (padrão A) = zero pontos, B (padrão B – síndrome intersticial) = 1 ponto, C (consolidação) = 2 pontos e B+C (síndrome intersticial + consolidações) = 3 pontos.....	40

Sumário

1.	Introdução	14
1.1.	Manifestações clínicas pulmonares	17
1.2.	A doença pulmonar na fibrose cística	17
1.3.	Exacerbação pulmonar	19
1.4.	Técnicas de imagem para avaliação da doença pulmonar.....	20
1.4.1.	Radiografia de tórax	20
1.4.2.	Tomografia computadorizada de alta resolução	20
1.4.3.	Ressonância magnética	21
1.4.4.	Ultrassom pulmonar	22
1.5.	Aplicações clínicas do ultrassom pulmonar	25
1.5.1.	Derrame pleural	25
1.5.2.	Síndrome intersticial	26
1.5.3.	Pneumotórax	27
1.5.4.	Consolidação pulmonar	28
1.5.5.	Atelectasias, doenças neonatais e insuficiência respiratória	29
1.5.6.	Monitoramento de intervenções e auxílio em procedimentos	30
2.	Justificativa	31
3.	Objetivos	32

4.	Métodos	33
4.1.	Desenho do estudo	33
4.2.	TCAR	33
4.3.	Ultrassom pulmonar	34
4.4.	Padrão A e Padrão B	35
4.5.	Consolidação	36
4.6.	Derrame pleural	38
4.7.	Marcadores utilizados no estudo	40
4.8.	Análise estatística	41
5.	Resultados	43
6.	Discussão geral	70
6.1.	Perspectivas	72
7.	Conclusão	73
8.	Referências	74
9.	Apêndices	82
9.1.	Termo de consentimento livre e esclarecido	82
9.2.	Ficha clínica	86
9.3.	Folha de rosto Plataforma Brasil	92
9.4.	Atividades desenvolvidas durante o mestrado	97
9.5.	Produção científica	98
9.6.	Artigos submetidos aguardando aprovação	99
9.7.	Aprovações em concursos públicos	99
10.	Anexos.....	100
10.1.	Escore de Bhalla modificado	100

1. Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). O gene *CFTR* codifica a proteína de mesmo nome, formada por 1480 aminoácidos, a qual é responsável pelo transporte dos íons cloreto pela membrana plasmática. A disfunção qualitativa e/ou quantitativa da proteína CFTR, decorrente do defeito primário no gene *CFTR*, acarreta na variabilidade do espectro de manifestações clínicas [O'Sullivan et al., 2009].

A FC é uma doença multissistêmica hereditária, com maior frequência em populações de descendentes de caucasianos, caracterizada por obstrução e infecção das vias respiratórias, e por distúrbios digestivos e suas consequências. No Brasil, estima-se que a incidência de FC seja de 1:7.576 nascidos vivos, porém a incidência da doença apresenta diferenças regionais, com valores mais elevados nos estados da região Sul [Raskin et al., 2007].

A CFTR é expressa nas células epiteliais das vias respiratórias, trato gastrointestinal (incluindo pâncreas e sistema biliar), glândulas sudoríparas e sistema geniturinário. A mutação de maior frequência no gene *CFTR* é a deleção de uma fenilalanina correspondente ao aminoácido na posição 508 da proteína, sendo a mutação conhecida como p.Phe508del. A mutação p.Phe508del é responsável pela elevada incidência de FC nas populações no norte da Europa. No entanto, atualmente, mais de 2000 mutações no gene *CFTR* (~300 reconhecidamente patogênicas) são descritas e estão agrupadas em sete classes, de acordo com a gravidade da doença e disponibilidade de medicina de precisão.

A doença pulmonar acomete a quase totalidade dos pacientes com FC, principalmente na presença de variantes patogênicas no gene *CFTR* de classe I, II e/ou III [De Boeck e Amaral, 2016; Marson et al., 2017; Marson, 2018; Dehecchi et al., 2018].

Cada classe de mutação no gene *CFTR* tem uma resposta específica à expressão da proteína CFTR e sua ação. Portanto, o entendimento dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença e na atuação da terapia direcionada depende da compreensão de cada classe de mutação (**Figura 1**) [Lommatz e Aris, 2009; Fanen et al., 2014; Rowe et al., 2005; Zhang et al., 2009; Kreindler, 2010; Rogan et al., 2011; Sousa et al., 2012; Dericks, 2013; De Boeck et al., 2014; Radlovic, 2012; Marson et al., 2016].

Classe I: ausência de expressão proteica. Esta classe está associada com nenhuma transcrição do RNAm. O códon de parada prematura (mutação *nonsense*) ou deleção e inserção que não permitem a expressão da proteína CFTR, assim, nenhuma proteína CFTR é encontrada na superfície da célula, devido à ausência de síntese proteica. Exemplos de mutações nessa classe: G542X (rs113993959,

c.1624G>T), R1162X (rs74767530, c.3484C>T), W1282X (rs77010898, c.3846G>A), 3120+1G>A (rs75096551, c.2988+1G>A), 1717-1G>A (rs76713772, c.1585-1G>A), 1812-1G>A (rs121908794, c.1680-1G>A), R553X (rs74597325, c.1657C>T). Considerando as possibilidades da medicina de precisão esta classe foi subdividida em 1A e 1B. A classe 1A abriga as mutações onde a terapêutica ainda não está disponível principalmente por se tratar de mutações que acarretam grandes alterações do DNA, tais como deleções e inserções. Já a classe 1B apresenta as mutações do tipo códon de parada prematura nas quais as moléculas do tipo *read-through compound* podem ser utilizadas com intuito de corrigir o nível de expressão da proteína.

Classe II: Ausência de transporte até a membrana celular. A mutação no gene *CFTR* mais frequente, que é responsável pela maior parte dos alelos em pacientes com FC, encontra-se nesta classe. A mutação F508del apresenta elevada frequência na FC em todo o mundo, principalmente em pacientes caucasianos [De Boeck et al., 2014]. Devido a mutações de classe II, a síntese de CFTR é parcial. Após a transcrição e a tradução, a CFTR apresenta uma estrutura “truncada”. Os mecanismos celulares reconhecem o erro e a proteína é degradada no retículo endoplasmático. Dessa forma, pouca ou nenhuma proteína está presente na superfície da célula. Outras mutações nesta classe são: A561E (rs121909047, c.1682C>A), N1303K (rs80034486, c.3909C>G), R1066C (rs78194216, c.3196C>T), G85E (rs75961395, c.254G>A).

Classe III: Sem função proteica. Mutações no gene *CFTR* de classe III prejudicam a regulação dos canais da proteína. A maior parte destas mutações são encontrados nos domínios NBDs (*nucleotide binding domain*) e interferem com a ligação de ATP a estes domínios ou com a estimulação dos canais de ATP, resultando numa diminuição da atividade de transporte do íon cloreto. Pacientes com FC e mutação nesta classe apresentam proteína CFTR na superfície da célula, mas nenhuma atividade é encontrada. Exemplos de mutações: G551D (rs75527207, c.1652G>A), S549N (rs121908755, c.1646G>A).

Classe IV: Ocorre menor função da proteína. Como um canal, a proteína CFTR é um poro. A principal função da CFTR é transportar o íon cloreto entre os espaços intracelulares e extracelulares. A estrutura responsável por criar a ligação entre esses sítios é o domínio MSD (*membrane spanning domain*, domínios que atravessam a membrana formando o poro). As mutações da classe IV alteram as características do poro. Nesta classe de mutação, a CFTR está presente na superfície da célula, mas uma função reduzida ocorre, dessa forma, a função da proteína é residual, mesmo na presença de quantidade normal de proteína CFTR – um defeito qualitativo está presente. Exemplos de mutações: I618T (rs139468767, c.1853T>C), R334W (rs121909011, c.1000C>T), P205S (rs121908803, c.613C>T).

Classe V: Menor quantidade de proteína é sintetizada. A FC é uma doença recessiva; dessa forma, duas variantes patogênicas devem ser identificadas, uma materna e uma outra paterna, para que o diagnóstico genético seja realizado. Neste caso, os pacientes com FC, têm os seus pais com 50% de CFTR ativa, se a melhor condição é considerada. Assim, apenas a expressão do *CFTR* parcial possibilita a ausência de manifestação clínica de FC. Não existe um número específico ou "mágico" para fornecer essa informação na literatura. No entanto, estudos mostram que valores iguais ou superiores a 25% de expressão CFTR estão associados a nenhum sintoma clínico da doença, principalmente pulmonar [Zhang et al., 2009]. Neste caso, os pacientes com FC e mutação de classe V, têm expressão residual de CFTR normal, não o suficiente para a expressão nula do fenótipo clínico da FC. Assim, a quantidade de expressão está associada com a sintomatologia da doença. As mutações incluídas nesta classe são geralmente mutações do tipo de *splicing*, gerando proteína normal e aberrante. Exemplos de mutações: 3272-26A>G (rs76151804, c.3140-26A>G), G576A (rs397517979, c.1227G>C).

Classe VI: A proteína CFTR apresenta menor estabilidade na superfície da célula pela redução na ancoragem/retenção da proteína. Exemplos de mutações: 4428insGA (rs397508709, c.4296_4297insGA), Q1412X (rs397508702, c.4234C>T).

Traditional classification	Class I		Class II	Class III	Class IV	Class V	Class VI
Proposed classification	Class IA	Class IB	Class II	Class III	Class IV	Class V	Class VI
De Boeck and Amaral's classification	Class VII	Class I	Class II	Class III	Class IV	Class V	Class VI
CFTR defect	No mRNA	No protein	No traffic	Impaired gating	Decreased conductance	Less protein	Less stable
Mutation examples	Dele2,3(21 kb), 1717-1G→A	Gly542X, Trp1282X	Phe508del, Asn1303Lys, Ala561Glu	Gly551Asp, Ser549Arg, Gly1349Asp	Arg117His, Arg334Trp, Ala455Glu	3272-26A→G, 3849+10 kg C→T	c. 120del123, rPhe580del
Corrective therapy	Unrescuable	Rescue synthesis	Rescue traffic	Restore channel activity	Restore channel activity	Correct splicing	Promote stability
Drugs (approved)	Bypass therapies (no)	Read-through compounds (no)	Correctors (yes)	Potentiators (yes)	Potentiators (no)	Antisense oligonucleotides, correctors, potentiators? (no)	Stabilisers (no)
Clinical features (global aspect)	More-severe disease				Less-severe disease		

Figura 1. Classificação das variantes patogênicas do gene *CFTR* proposta por Marson et al. e De Boeck et. al, 2016.

A relação entre o genótipo de *CFTR* e o fenótipo clínico da FC é altamente complexa, e não é previsível em termos individuais. As mutações classificadas como graves estão associadas de forma quase uniforme à insuficiência pancreática e ocasionam a progressão mais rápida da doença

pulmonar. Além disso, os polimorfismos de genes modificadores e ambiente, bem como a associação entre ambos os fatores, parecem ser os responsáveis por grande parte da variação na progressão da doença pulmonar.

Manifestações clínicas pulmonares

O envolvimento pulmonar ocorre devido à obstrução das vias aéreas pelo muco viscoso que possibilita o ambiente favorável a infecções crônicas, sendo a idade de aparecimento dos sintomas respiratórios variável [Stoltz et al., 2015]. A tosse é o sintoma que mais reflete o envolvimento pulmonar e pode ser inicialmente seca e frequente, mas acaba por tornar-se produtiva. O muco expectorado geralmente é purulento. Alguns pacientes com FC permanecem assintomáticos por longos períodos ou podem apresentar infecções respiratórias prolongadas, agudas ou intermitentes. Outros adquirem uma tosse crônica já nas primeiras semanas de vida ou apresentam pneumonias de repetição. Bronquiolite extensa acompanhada por sibilância é uma manifestação frequente nos primeiros anos de vida. Conforme a doença pulmonar progride, se observa intolerância a exercícios,

Tabela 1. Principais complicações respiratórias na fibrose cística.	
Bronquiolite, bronquite	Doença reativa das vias respiratórias
Pneumonia, atelectasia	<i>Cor pulmonale</i>
Bronquiolectasia, bronquiectasia	Insuficiência respiratória
Hemoptise, pneumotórax	Impactação mucoide nos brônquios
Tosse crônica	Colonização e infecção crônica por bactérias e fungos
Pólipos nasais, sinusite	Aspergilose broncopulmonar alérgica

dispneia e desnutrição proteico-calórica.

As principais complicações respiratórias na FC são listadas na **tabela 1**, a seguir:

A doença pulmonar na fibrose cística

A doença pulmonar é a principal causa de morbidade e mortalidade na FC, sendo caracterizada por alterações estruturais nas vias aéreas, incluindo as bronquiectasias, atelectasias, fibrose e alterações dos vasos [Regamey et al., 2010]. Ocorrem marcantes alterações da vasculatura pulmonar, com dilatação e adelgaçamento das artérias brônquicas nas regiões ao redor das bronquiectasias, causando hemoptise, quando ocorre a ruptura desses vasos. Com o aparecimento de hipoxemia há vasoconstrição da artéria pulmonar, com hipertrofia da camada média das artérias musculares e, consequente, hipertensão pulmonar secundária [O` Sullivan et al., 2009; Ratten et al., 2003]. Dessa forma, existe a presença de um processo cíclico de inflamação e infecção, com deterioração progressiva do parênquima pulmonar, que culmina em bronquiectasia que progride, na maioria dos casos, para a insuficiência respiratória crônica, *cor pulmonale* e óbito [Farrell et al., 2008].

O remodelamento pulmonar é definido por alterações estruturais da parede das vias aéreas que se inicia precocemente, no entanto, a sequência de eventos de remodelação no processo da doença é ainda pouco compreendida. Até duas décadas atrás pouco se conhecia sobre a patogênese da doença pulmonar nos estágios iniciais da FC, pois, a maioria dos estudos sobre alterações da via aérea na FC foram realizados a partir de autópsia e/ou pulmões removidos antes do transplante, onde se era avaliada a doença pulmonar em estágio avançado [Scholte et al., 2004]. Dessa forma, no início, se acreditava que o pulmão das crianças com FC era normal ao nascimento, e ao longo do tempo, com a progressão da doença, ocorria o processo inflamatório e o remodelamento das vias aéreas [Ramsey et al., 2007], e que este remodelamento era apenas uma consequência de ciclos repetidos de inflamação e infecção. No entanto, atualmente, é sugerido que a doença pulmonar na FC ocorra precocemente, antes ou logo após o nascimento [Regamey et al., 2011].

O lavado broncoalveolar (LBA) é uma ferramenta que permitiu evidenciar já nas primeiras semanas de vida a presença de infecção e inflamação em lactentes com FC [Long et al., 2004; Stick et al., 2009]. Além disso, na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) dos pulmões em recém-nascidos com FC foi identificado remodelamento com aprisionamento aéreo, espessamento, estreitamento do lúmen das vias aéreas e bronquiectasias [Ranganathan et al., 2004]. Em contrapartida, as alterações precoces podem ser reversíveis. Um estudo relatou que a função pulmonar foi preservada durante os primeiros seis meses de vida, e propôs que este período possa representar uma “janela de oportunidades” para intervenções terapêuticas [Linnane et al., 2008].

Assim, mudanças estruturais das vias aéreas podem acontecer precocemente na FC, no entanto, a sequência de eventos de remodelamento e sua relação com a infecção e inflamação permanece incerta [Regamey et al., 2011]. Na **figura 2** está descrita a visão tradicional da doença pulmonar na FC e o modelo atualmente proposto.

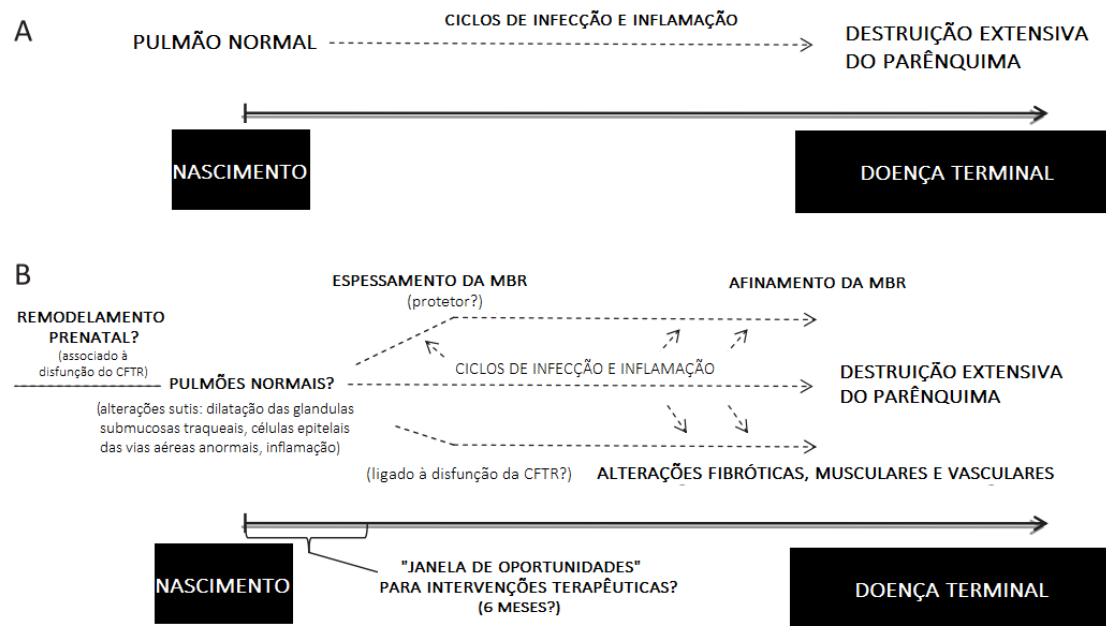


Figura 2. A. Visão tradicional da sequência de eventos que levam ao remodelamento das vias aéreas na fibrose cística. B. Modelo proposto por Regamey et al., 2011. MBR, membrana basal reticular.

O novo modelo para a doença pulmonar na FC propõe que o remodelamento da via aérea ocorra no período neonatal secundário a disfunção da proteína CFTR, independente de infecção e inflamação. Há relatos de alterações das microvilosidades, atrofia e metaplasia do epitélio traqueal em tecidos de autópsias de fetos com FC [Gosden et al., 1984].

Estudos com LBA mostraram que a inflamação neutrofílica também pode estar presente no início da vida. Contudo, se esta inflamação está ligada à disfunção da CFTR ou acontece após infecção, ainda não é possível afirmar categoricamente. O aspecto mais característico da inflamação pulmonar na FC é a predominância de grandes quantidades de neutrófilos no lúmen das vias aéreas [Bedrossian et al., 1976; Hamutcu et al., 2002]. Esse excesso de neutrófilos é considerado parte de um “ciclo vicioso” de inflamação aumentada, uma vez que desempenham um papel importante na fisiopatologia da inflamação crônica com liberação de uma série de mediadores, oxidantes e proteases, resultando em danos estruturais aos tecidos pulmonares [Hartl et al., 2007; Roesch et al., 2018].

Exacerbação pulmonar

A exacerbação pulmonar é caracterizada por achados clínicos de aumento da tosse, alteração no aspecto das secreções, febre, alterações na ausculta pulmonar, redução do VEF₁, redução da saturação, alterações radiológicas e perda ponderal [Smyth et al., 2014; Schechter et al., 2018].

Bactérias, vírus e fungos são responsáveis pelas infecções pulmonares. As bactérias com maior frequência em crianças são: *Pseudomonas aeruginosa* (~83%), *Haemophilus influenzae*

(~68%) e *Staphylococcus aureus* (~60%). A fisiopatologia das infecções, sobretudo bacterianas, está relacionada à hiperviscosidade do muco, e com assimetria e diminuição do movimento ciliar, que provocam acúmulo de muco nas vias aéreas, começando pelos bronquíolos, e progredindo para os brônquios de maior calibre. Como consequência, o parênquima pulmonar fica comprometido, favorecendo a proliferação bacteriana no trato respiratório [Rogers et al., 2013]. Diferenças na microbiota pulmonar podem ser evidenciadas no início da vida na FC, quando comparadas a um grupo controle saudável pareado pela idade [Renwick et al., 2014]. Mesmo com os avanços no tratamento da doença, para o controle das bactérias muito ainda precisa ser estudado, e atenção deve ser dada ao uso agressivo e recorrente de antibióticos, considerando a toxicidade dos medicamentos utilizados [Waters e Smyth, 2015]. Nas exacerbações leves, sem hipoxemia ou desconforto respiratório significativo, deve ser utilizado os antimicrobianos por via oral, de acordo com o resultado da última cultura de secreção respiratória. No entanto, nas exacerbações graves ou nos casos com intolerância por medicamentos por via oral, o tratamento intravenoso é recomendado, mas a escolha das drogas depende das culturas prévias de secreção respiratória e do histórico do paciente [Smyth et al., 2014].

O tempo de tratamento de uma exacerbação pulmonar depende da resposta clínica, sendo recomendados o tempo de oito a 14 dias de tratamento [Athanzio et al., 2017]. Porém, pacientes com maior gravidade podem se beneficiar de terapia antimicrobiana por períodos mais prolongados [Flume et al., 2009; Plummer et al., 2011; VanDevanter et al., 2010].

Para avaliar a resposta ao tratamento as ferramentas que estão disponíveis consistem em parâmetros clínicos (por exemplo: sintomas respiratórios, febre, ganho de peso) e análise da função pulmonar. Apesar da TCAR estar indicada na presença de deterioração clínica, funcional ou radiológica, o uso de rotina na avaliação da exacerbação pulmonar e na resposta ao tempo de antibioticoterapia não é indicado, principalmente devido a exposição à radiação ionizante.

Técnicas de imagens para avaliação da doença pulmonar

Radiografia de tórax

A radiografia de tórax não permite a avaliação detalhada do parênquima pulmonar. Os achados mais comuns na evolução da FC são: hiperinsuflação, espessamento da parede brônquica, atelectasias, cisto e pneumotórax. O papel da radiografia de tórax no manejo da FC, sem exacerbações, é limitado devido sua baixa sensibilidade e especificidade para detectar a progressão da doença [Tiddens et al., 2014]. Em contrapartida, a radiografia de tórax é, frequentemente, solicitada para avaliar os episódios de exacerbações pulmonares com complicações da evolução da enfermidade como: presença de opacidades, pneumotórax e derrames pleurais. Apesar de não existir

consenso sobre a frequência da realização dos exames de imagem, recomenda-se uma radiografia de tórax anual em um momento de estabilidade da doença, ou seja, sem exacerbações [Athanasio et al., 2017].

Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR)

A TCAR é um exame considerado o padrão ouro para avaliar a doença pulmonar na FC, pois possui elevada acurácia na análise de anormalidades pulmonares, principalmente, na presença de: bronquiectasias, impactação mucoide, árvore em brotamento e perfusão em mosaico. A TCAR é uma ferramenta sensível para monitorar a doença pulmonar precoce e detecta o espessamento da parede das vias aéreas e aprisionamento aéreo em lactentes e pré-escolares [Tiddens et al., 2014]. Contudo, apesar de indicada a cada dois anos, não deve ser utilizada de rotina no primeiro ano de vida, uma vez que, necessita de exposição à radiação ionizante e sedação/anestesia geral em crianças.

A TCAR é o melhor método para avaliar a presença de bronquiectasias, sendo o monitoramento desse marcador importante, uma vez que, a bronquiectasia é um componente da doença pulmonar em estágio terminal e está associada a alterações inflamatórias. Um fato que chama a atenção é que na FC, a bronquiectasia pode ser diagnosticada precocemente, no início da vida. Além disso, a presença de bronquiectasia está associada a redução na qualidade de vida e a elevada taxa de mortalidade em pacientes com estágio final da doença pulmonar [Tiddens et al., 2014].

Um estudo longitudinal na Austrália evidenciou que os principais fatores de risco para se ter bronquiectasias em uma idade média de três anos eram a presença de: (i) íleo meconial; (ii) elastase neutrofílica no LBA; (iii) aprisionamento aéreo e sintomas respiratórios no momento da realização da TCAR [Sly et al., 2013].

Alguns estudos avaliaram a correlação de mudanças na TCAR com parâmetros de função pulmonar [Tiddens et al., 2006; Brody et al., 2004]. Em geral, a TCAR foi mais sensível às mudanças estruturais precoces no pulmão de pacientes com FC, sendo observada alterações de imagem precocemente as alterações na função pulmonar [de Jong et al., 2004; Helbich et al., 1999]. Dessa forma, o estadiamento da progressão da doença com base nas alterações estruturais das vias aéreas, ao invés de análise da função, deve ser encorajado pelo uso de uma nova abordagem para avaliar a doença pulmonar e sua progressão [Ramsey, 2007] (**Figura 3**).

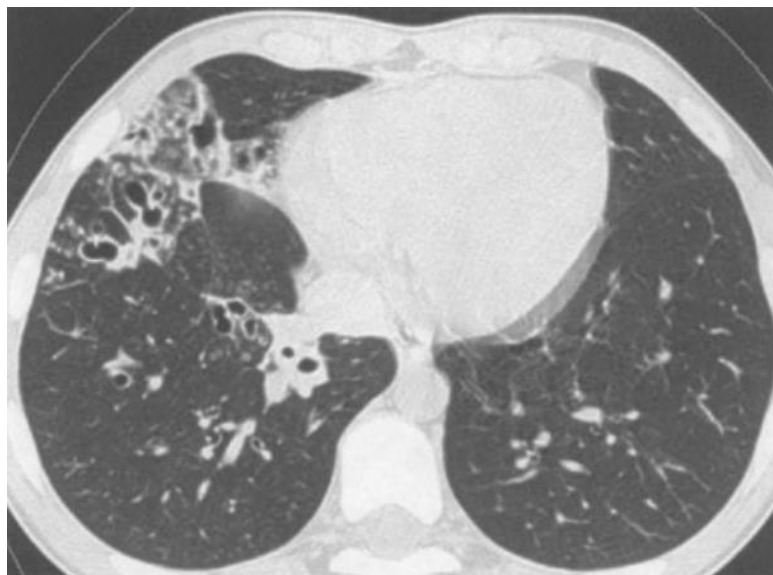


Figura 3. Tomografia computadorizada de alta resolução de um indivíduo com de 13 anos de idade, do sexo masculino, e com função pulmonar normal (VEF_1 99%; CVF 92%; FEV_1/CVF 90%; FEF_{25-75} 95%) e com áreas localizadas de estágio terminal da doença pulmonar. Adaptado de Tiddens et al., 2002. VEF_1 , volume expiratório forçado no primeiro segundo da CVF; CVF, capacidade vital forçada; $FEF_{25-75\%}$, fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF.

Ressonância magnética (RNM)

A RNM fornece informações sobre a localização da doença, mas a necessidade de agentes de contraste restringe sua aplicação repetida. No entanto, na literatura está demonstrado que a RNM funcional não invasiva e é um método promissor para detectar e visualizar o comprometimento da perfusão e da ventilação na FC, sem a necessidade do uso de contraste [Nylas et al., 2017], mas ainda faltam mais estudos para implementar esta técnica na rotina do seguimento da FC.

A RNM de tórax avançou nos últimos anos e pode ser uma opção por ser um método que pode ser realizado sem radiação, no entanto, o elevado custo é ainda uma limitação [Sileo et al., 2014].

Ultrassom pulmonar (UP)

Até o momento, o UP não é uma ferramenta estabelecida e utilizada para avaliar a doença pulmonar na FC. Porém tem se destacado nos últimos 10 anos como uma modalidade de exame rápido e não invasivo para diagnosticar e monitorar alterações pulmonares e na pleura em outras doenças do trato respiratório [Davidsen et al., 2017]. O UP permite um diagnóstico visual e imediato que pode ser realizado em qualquer local e que fornece informações extensivas ao exame físico [Dominguez et al., 2018].

Técnica do exame de ultrassom em pulmão normal

O ultrassom é uma forma de energia sonora não audível, utilizada para fins de diagnóstico, pelo uso de uma faixa de frequência de dois a 20 MHz. O pulso do ultrassom é gerado por cristais piezoelétricos do transdutor do aparelho, originando ondas que são transmitidas, atenuadas e refletidas pelos tecidos. Quase toda a energia é refletida, mas a diferença da impedância acústica dos tecidos altera a força do sinal do ultrassom (**Figura 4**). Dessa forma, é possível se obter informações sobre a localização e características dos tecidos, que são processadas em forma de imagem [Anantham et al., 2010; Neto et al., 2012].

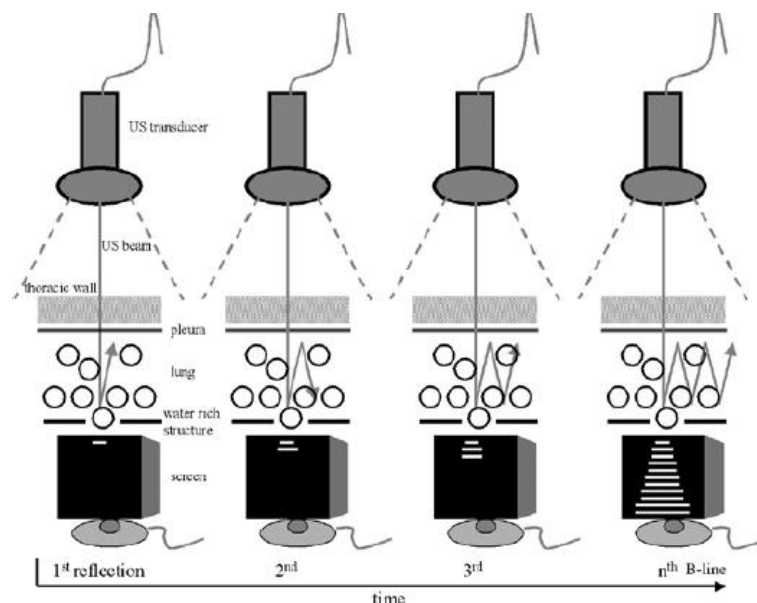


Figura 4. Fenômeno de reverberação. Passagem da onda de ultrassom entre elementos com diferentes impedâncias acústicas gerando artefatos. Adaptado de Volpicelli et al., 2008.

No ultrassom, a forma de processar os sinais refletidos determina a formação da imagem (**Figura 5**). Lichenstein et al. (1999) foram os primeiros a descrever que o pulmão poderia ser analisado pela interpretação de artefatos, no entanto, em 2012, Volpicelli et al. publicaram recomendações internacionais baseadas em evidências para padronização de como executar e interpretar o UP. Com o modo brilho (modo B), a amplitude da energia é demonstrada como pontos de diferentes intensidades, permitindo a criação da imagem bidimensional convencional, enquanto outra opção no processamento dos achados é o modo movimento (modo M) (**Figura 6**), no qual a imagem de um objeto é acompanhada ao longo do tempo [Anantham et al., 2010].

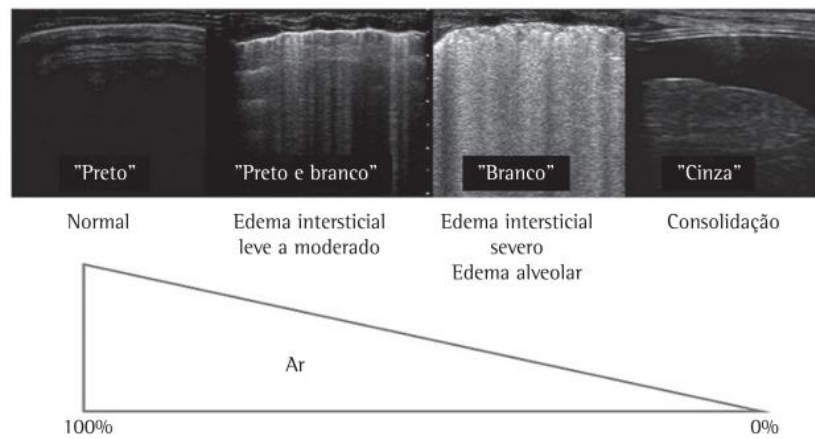


Figura 5. Princípios físicos do ultrassom pulmonar. Quanto menos aerado o pulmão, mais fácil é a detecção de anormalidades pelo método. Adaptado de Gargani et al., 2012.

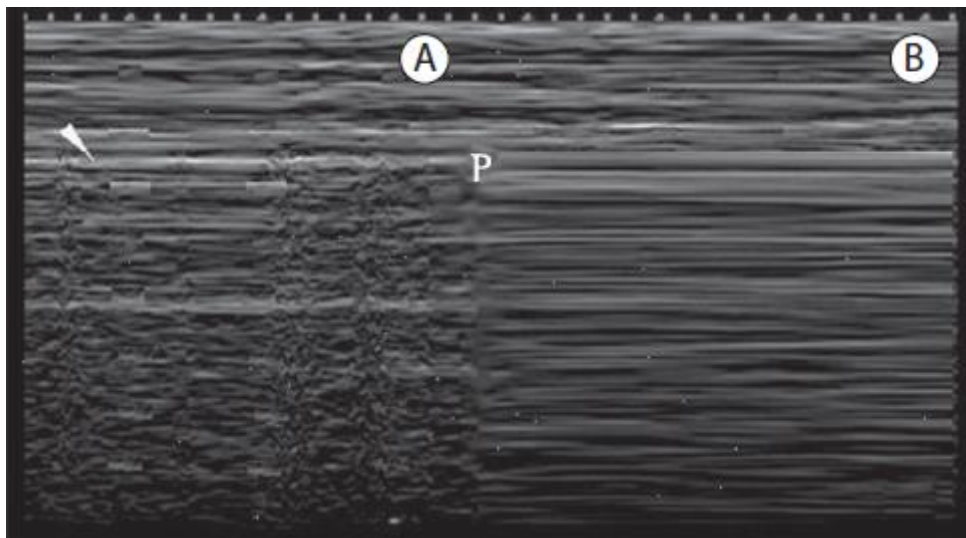


Figura 6. Ultrassom pulmonar em modo movimento (M). Padrão normal visto à esquerda (A) com imagem linear superficial, linha pleural (seta), e padrão granular homogêneo - "sinal da praia". À direita (B), não há deslizamento pleural - "sinal da estratosfera". Letra P, na transição entre A e B, corresponde ao ponto pulmonar. Retirado de Dominguez et al., 2018.

O UP abrange a avaliação da parede torácica, espaço pleural, diafragma e pulmões, sendo realizado no plano longitudinal, com o transdutor perpendicular à superfície da pele, posicionando-se o transdutor com o seu marcador direcionado para a cabeça do paciente e perpendicular às costelas [Koenig, 2011]. Os transdutores de alta frequência são uma boa opção não só para visualização detalhada da pleura e identificação de lesões subpleurais, mas também para avaliar os pacientes pediátricos [Dominguez et al., 2018].

As costelas bloqueiam as ondas do ultrassom e são identificadas por uma sombra acústica posterior, que impede a visualização das estruturas mais profundas. Aproximadamente 0,5 cm abaixo

delas, uma linha horizontal clara (hiperecogênica) é visualizada, chamada linha pleural. O primeiro passo na realização do UP é a identificação da linha pleural [Dominguez et al., 2018] (**Figura 7**). A linha pleural resulta do encontro da pleura visceral com a parietal, e sua cintilância se deve ao deslizamento entre elas (deslocamento do ar) [Neto et al., 2012].

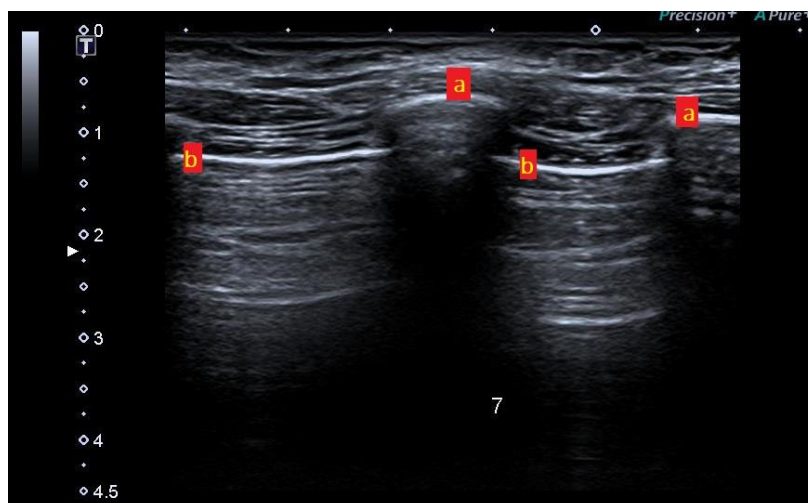


Figura 7. Ultrassonografia de tórax de um paciente do estudo. Onde, “a” indica costelas com sombra acústica posterior e “b” linha pleural.

O parênquima pulmonar normal (assim como qualquer estrutura anatômica preenchida por gases) não é visível além da pleura, pois a presença de ar impede a propagação da onda do ultrassom (**Figura 8**). Dessa forma, se gera um artefato de repetição, que é identificado no exame pela presença de linhas horizontais claras (hiperecogênicas), sem movimento, que se repetem em intervalos iguais, chamadas de linhas A [Neto et al., 2012]. O achado fundamental no exame é o deslizamento pleural, que consiste na movimentação em ciclos regulares da linha pleural, acompanhando os movimentos respiratórios [Lichtenstein et al., 2010; Mayo et al., 2009; Anantham et al., 2010].

O deslizamento pleural é um achado de pulmões normais e encontra-se ausente nas doenças que alteram a mobilidade pulmonar: pneumotórax, pleurodese, enfisema subcutâneo, apneia, broncoespasmo grave, dentre outras [Neto et al., 2012; Anantham et al., 2010].

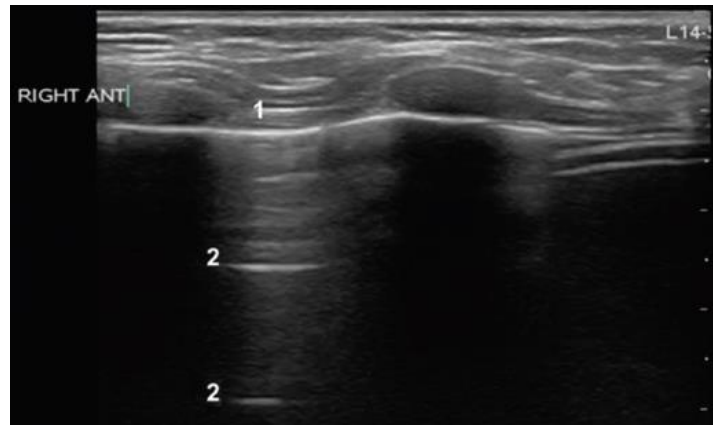


Figura 8. Pulmão normal: corte longitudinal de um espaço intercostal. Linhas horizontais (2) são artefatos de repetição da linha pleural (1). As linhas horizontais claras e em intervalos regulares são denominadas linhas A. Dominguez et al., 2018.

Aplicações clínicas do ultrassom pulmonar

As lesões pulmonares reduzem a aeração pulmonar e a complacência, criando diferentes tipos de artefatos. Alguns artefatos específicos sugerem condições patológicas que podem ser agrupadas de acordo com características fisiopatológicas e ultrassonográficas [Dominguez et al., 2018].

Derrame pleural

O UP apresenta maior sensibilidade que o exame clínico e a radiografia de tórax para o diagnóstico de derrame pleural [Zanobetti et al., 2011; Diacon et al., 2003; Iorio et al., 2018] (**Figuras 9 e 10**).

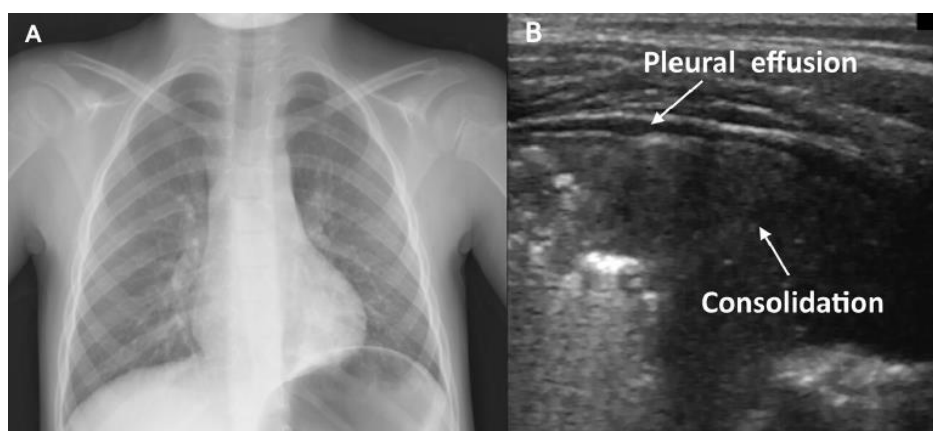


Figura 9. Paciente com estertores localizados em base pulmonar esquerda. Radiografia de tórax (A) normal, porém, com ultrassom pulmonar (B) identificou o derrame pleural laminar e a presença de consolidação. Adaptado de Iorio et al., 2018.

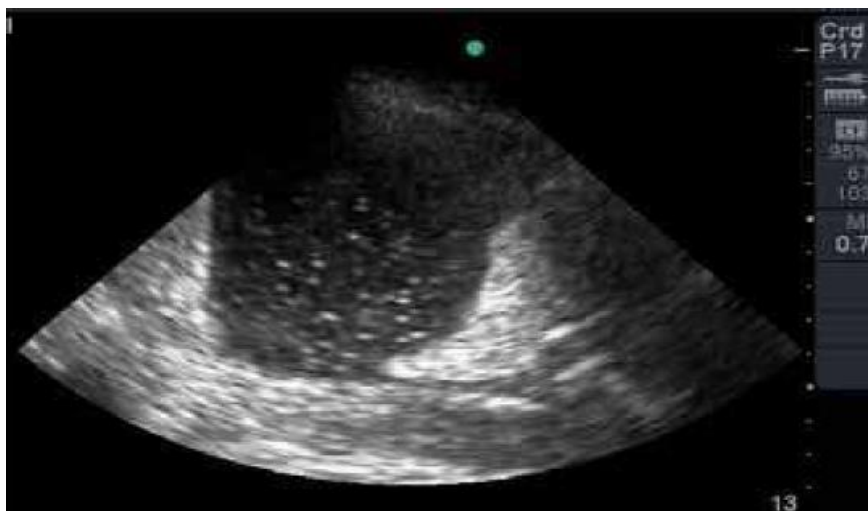


Figura 10. Derrame pleural não septado observado no exame de ultrassom pulmonar. Khosla et al., 2012.

Síndrome intersticial

O edema pulmonar ou infiltrado intersticial é caracterizado pelo espessamento dos septos interlobulares e por uma redução da aeração periférica, gerando as linhas B. As linhas B são artefatos verticais que podem ser múltiplos no mesmo espaço intercostal – hiperecogênicos, que se originam a partir da linha pleural e que se estendem ao fim da tela, apagando as linhas A. As linhas B se movimentam em sincronia com o ciclo respiratório e sua presença exclui o diagnóstico de pneumotórax [Mayo et al., 2009]. A presença de linhas B com distância de sete mm entre si é associada ao espessamento dos septos interlobulares causado por congestão venosa, enquanto linhas B com distância de três mm ou menos estão associadas a áreas de edema alveolar (correspondendo ao achado tomográfico de vidro fosco) [Bouhemad et al., 2007] (**Figura 11**).

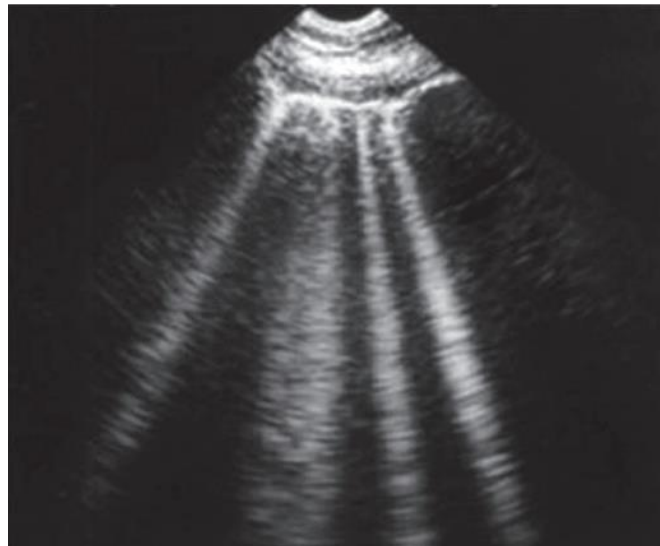


Figura 11. Síndrome intersticial: três ou mais linhas B entre duas costelas. Adaptado de Lichtenstein et al., 2009.

Pneumotórax

O UP é efetivo para descartar rapidamente pneumotórax, pois a presença de deslizamento pleural exclui o seu diagnóstico [Lichtenstein et al., 2010; Mayo et al., 2009]. Contudo, para o diagnóstico definitivo é necessário a identificação do ponto pulmonar, que é o local de deslizamento pleural intermitente. Este sinal é reconhecido pela visualização ultrassonográfica de um ponto do pulmão normal em contato com uma área ausente de deslizamento das pleuras e de linhas A. Entende-se, portanto, que se trata de um parênquima parcialmente colapsado e tal achado é 100% específico para o diagnóstico de pneumotórax [Lichtenstein et al., 2010]. As recomendações internacionais sugerem a avaliação de quatro sinais ultrassonográficos para o diagnóstico de pneumotórax: (i) presença do ponto pulmonar; (ii) ausência de deslizamento pleural; (iii) ausência de linhas B; (iv) ausência de pulso pulmonar [Lichtenstein et al., 2005 e 2008] (**Figura 12**).

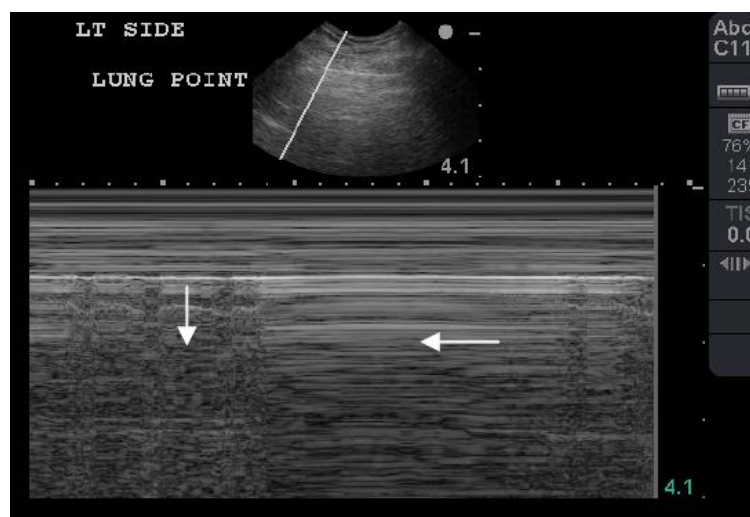


Figura 12. Ponto pulmonar no modo M: alternância entre o "sinal da praia" (indicativo de deslizamento pleural - seta vertical) e o "sinal da estratosfera" (indicativo de ausência de deslizamento pleural - seta horizontal). Adaptado de Khosla et al., 2012.

Consolidação pulmonar

A consolidação pulmonar consiste na perda de aeração, gerando uma área de parênquima visível, semelhante a textura do fígado, de bordas mal definidas e irregulares. A comparação com os órgãos sólidos abdominais (fígado ou baço) permite que se identifique uma nítida semelhança entre as estruturas (densidade de tecido), o chamado sinal da hepatização, com especificidade de 98,5% para o diagnóstico de consolidações [Lichtenstein, 2010; Ananthman et al., 2010]. O UP pode ser uma alternativa à radiografia de tórax como ferramenta para auxiliar o diagnóstico em crianças com pneumonia adquirida na comunidade [Yilmaz et al., 2017] (**Figura 13**).

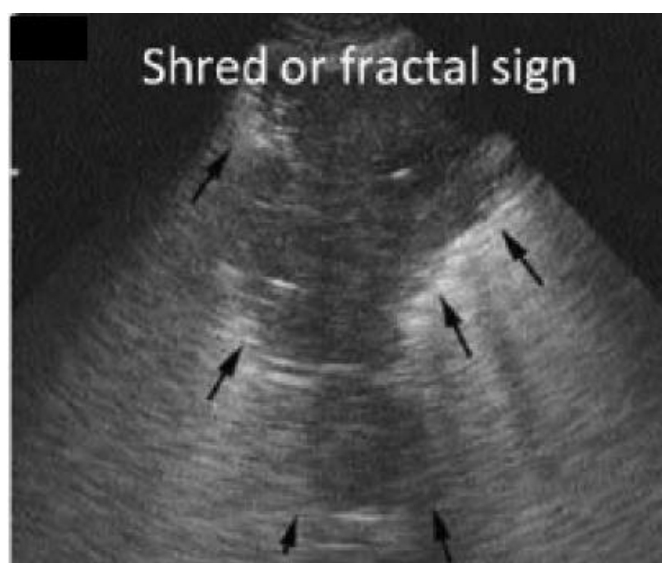


Figura 13. Ultrassom pulmonar com sinal da fragmentação, no qual é possível ver áreas de pulmão aerado (setas pretas) ao redor da consolidação pulmonar. Adaptado de Lichtenstein et al., 2014.

Atelectasia

Colapso pulmonar pode se manifestar como leve a moderada perda de aeração pulmonar caracterizado pela presença de linhas B isoladas e coalescentes até completar atelectasias que são definidas como consolidações subpleurais com broncogramas aéreos estáticos [Dominguez et al., 2018]. A presença de atelectasias pode ser sugerida pelo estreitamento dos espaços intercostais e pela elevação do hemidiafragma [Ananthman et al., 2010].

Doenças neonatais

Embora o número de estudos no campo da neonatologia seja ainda pequeno, imagens ultrassonográficas do tórax tem demonstrado importância no diagnóstico e classificação da síndrome do desconforto respiratório, taquipneia transitória do recém-nascido (TTRN) e síndrome da aspiração meconial (SAM) [Dominguez et al., 2018]. Liu et al. (2014) evidenciaram desaparecimento de linhas A e presença de anormalidades pleurais nos recém-nascidos com síndrome do desconforto respiratório. Em um outro estudo com 117 recém-nascidos o sinal de consolidação com margens irregulares no UP foi 100% sensível e específico para o diagnóstico de SAM quando comparado com quadro clínico e alterações radiográficas [Liu et al., 2016]. Pelo UP o diagnóstico de TTRN é definido pelo deslizamento pleural, ausência de anormalidades da linha pleural associado à presença de distribuição heterogênea de linhas B em um ou ambos os pulmões [Liu et al., 2014].

Insuficiência respiratória

O UP tem contribuído para uma avaliação padronizada da dispneia e/ou insuficiência respiratória, sendo útil na elucidação da etiologia da insuficiência respiratória [Neto et al., 2012]. Dessa forma, o UP permite a distinção entre Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) grave e edema pulmonar cardiogênico. Copetti et al. (2008) compararam os achados ultrassonográficos do edema pulmonar cardiogênico com padrão de distribuição homogêneo, sendo que na SDRA as áreas são poupadas e a presença de consolidação e broncogramas aéreos é característica, não sendo observado no padrão ultrassonográfico do edema pulmonar cardiogênico.

Monitoramento de intervenções

O UP permite monitorar as intervenções clínicas como por exemplo a reposição volêmica, o recrutamento alveolar e a resposta à antibioticoterapia [Santos et al., 2013]. A reparação do tecido pulmonar lesionado pode ser observada pela mudança no padrão ultrassonográfico.

Auxílio em procedimentos

O auxílio ultrassonográfico aumenta o sucesso e a segurança das toracocenteses e diminui a incidência de pneumotórax iatrogênico. A ultrassonografia tem sido utilizada em procedimentos invasivos como uma ferramenta para diminuir possíveis complicações em biópsias e punções [Neto et al., 2012; Kupfer et al., 2011; Vezzani et al., 2010].

2. Justificativa

O UP é uma ferramenta não invasiva, de simples reprodução, aprendizado fácil, amplamente disponível, que permite a avaliação à beira do leito, dispensando a necessidade e risco do transporte do paciente, não necessita anestesia e pode ser realizado concomitantemente à análise da função pulmonar. Dessa forma, surgiu o interesse em utilizá-lo, para melhor compreensão das anormalidades estruturais pulmonares da FC.

No melhor do nosso entendimento, até o presente momento, nenhum estudo fez uso do UP na avaliação da doença pulmonar na FC.

O UP poderá, no futuro, evitar/minimizar exposição à radiação ionizante, grande preocupação no manejo de doenças crônicas, principalmente, com o concomitante aumento na expectativa de vida dos pacientes com FC.

3. Objetivos

Objetivo geral

Correlacionar a ultrassonografia pulmonar com a TCAR e função pulmonar (espirometria e saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina) em crianças, adolescentes e adultos jovens com FC.

Objetivos específicos

- (i) verificar a segurança da ultrassonografia pulmonar na FC;
- (ii) descrever as imagens da ultrassonografia (padrão A, padrão B, consolidação, derrame pleural e novos achados);
- (iii) parear os achados da ultrassonografia pulmonar com a função pulmonar;
- (iv) parear os valores do escore de Bhalla com os dados do UP;
- (v) associar os marcadores demográficos, clínicos e laboratoriais com os achados da ultrassonografia pulmonar.

4. Métodos

Esta dissertação está formatada e apresentada de acordo com as normas do Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas (Modelo Alternativo).

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo de corte transversal, prospectivo, não randomizado, não cego em pacientes do Centro de Referência em FC do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Todos os participantes e seus responsáveis assinaram os termos de assentimento e/ou consentimento livre e esclarecido, respectivamente, antes do início do estudo. O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque e suas emendas posteriores e foi aprovado pelo comitê de ética da instituição (CAAE: 64515817.4.0000.54.04).

O diagnóstico de FC foi realizado em pacientes com sintomatologia compatível e/ou história familiar de FC com dois testes do suor com valores de cloreto ≥ 60 mEq/L em pelo menos duas amostras e/ou duas variantes patogênicas identificadas no gene *CFTR* [Farrel et al., 2017; Sosnay et al., 2017; Athanazio et al., 2017].

TCAR

A TCAR de tórax foi utilizada como exame de referência por ser a ferramenta considerada “padrão ouro” para avaliar a estrutura do trato respiratório na FC. Os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a avaliações tomográficas periódicas, conforme rotina do serviço de referência, que consiste na realização da TCAR de tórax a cada dois anos nos períodos de estabilidade da doença respiratória. Todos os exames foram realizados no aparelho Toshiba Multislice Aquillion 64 canais, com espessura de aquisição de um mm, com parâmetros de 100 mA/s, de 100 kV a 120 kV. A avaliação tomográfica se deu de acordo com o protocolo do serviço de radiologia da instituição.

No desenho do estudo foi adotada a estratégia PICO, sendo: (**Population**) pacientes com FC em acompanhamento no centro de referência e com exame de TCAR realizado em período próximo da ultrassonografia pulmonar; (**Intervention**) ultrassonografia pulmonar; (**Control**) como controle para validar os achados da ultrassonografia pulmonar foi utilizada a TCAR – padrão ouro; (**Outcome**) evidenciar a eficácia e correlação da ultrassonografia pulmonar para complementar a avaliação pulmonar, em comparação a TCAR e função pulmonar, bem como, avaliar a segurança da ultrassonografia pulmonar e sua associação com outros dados demográficos, clínicos e laboratoriais.

Ultrassonografia pulmonar

A ultrassonografia pulmonar foi realizada pela autora principal, pneumologista pediátrica, capacitada em ultrassonografia *point-of-care*. Os achados foram avaliados por um segundo membro da equipe – radiologista com experiência em ultrassonografia pulmonar, sem a intervenção do primeiro pesquisador, e as imagens, foram selecionadas e gravadas. O consenso sobre a conclusão dos achados foi realizado entre os pesquisadores.

No estudo, as regiões indicadas pelo consenso internacional de ultrassonografia pulmonar foram utilizadas: anterior superior, anterior basal, lateral superior e lateral basal e as zonas delimitadas pelas linhas paraesternal e axilar (anterior e posterior), e concomitantemente, as regiões dorsais posteriores (superior e basal) e as zonas delimitadas pelas linhas paravertebral e paraescapular [Volpicelli et al., 2012; Basile et al., 2015] (**Figura 14**).

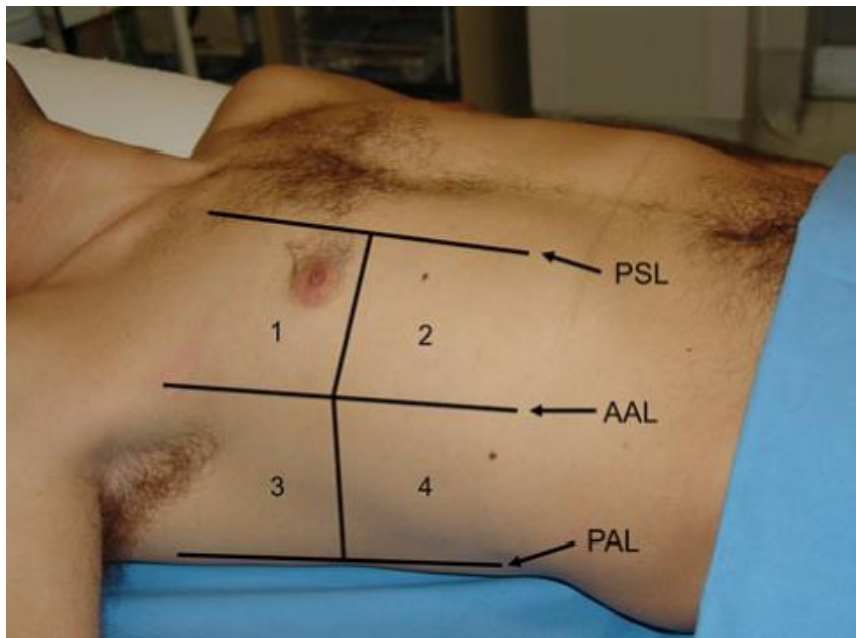


Figura 14. Áreas do exame do tórax segundo o Consenso Internacional de Ultrassonografia pulmonar. Adaptado de Volpicelli et al., 2012.

No término do exame, as regiões e zonas foram avaliadas e os padrões de acometimento pulmonar encontrados, quando presentes, foram relatados como: (i) padrão A; (ii) padrão B; (iii) consolidação; (iv) derrame pleural, e se pertinente, (v) possíveis novos achados – irregularidades pleurais.

Padrão A

Deslizamento pleural normal e ecogenicidade regular de linha pleural com predomínio de artefatos de linha A. Ao se posicionar o transdutor no sentido longitudinal em relação ao tronco, se obtém o corte transversal dos arcos costais – imagem hipoeecóica ovalada, com linha hipereecóica em sua margem anterior e sombra acústica posterior. A região de contato entre a pleura parietal e visceral corresponde à linha hipereecóica horizontal localizada entre dois arcos costais – linha pleural. Acima da linha pleural se encontra a parede torácica e abaixo o parênquima pulmonar. No pulmão sadio, as ondas sonoras se dispersam ao atingir o meio aerado, impedindo a formação de imagens diretas do parênquima pulmonar. No entanto, se pode visualizar linhas hipereecóicas horizontais equidistantes que correspondem a artefatos de reverberação da linha pleural – linhas A que indicam a presença de ar abaixo da linha pleural. No entanto, em algumas doenças, como pneumotórax, a presença de linhas A é comum. Dessa forma, é necessário que a linha pleural seja avaliada para verificar o deslizamento entre as pleuras parietal e visceral. No modo 2D se observa a alteração dinâmica da linha pleural durante o movimento respiratório da caixa torácica, sendo o pulmão sadio caracterizado pela presença de linhas A e deslizamento pleural positivo. **Figura 15.**

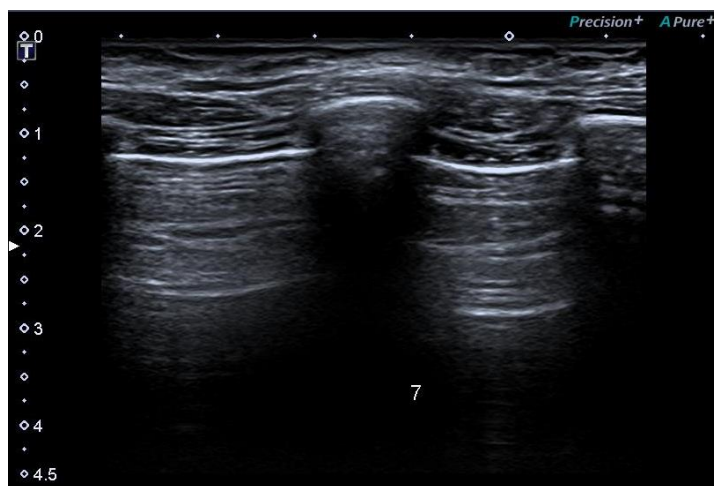


Figura 15. Padrão A (presença de linhas A + deslizamento pleural).

Padrão B

Síndromes intersticiais: a natureza física e anatômica das linhas B não é completamente compreendida, porém sua ocorrência é associada ao fluido no interstício pulmonar de origem hidrostática ou inflamatória [Volpicelli et al., 2012]. As linhas B, também conhecidas como artefatos em cauda de cometa, possuem aspecto hipereecóico linear de apresentação vertical com origem na linha pleural e se movimentam de acordo com o deslizamento pleural, apagando os artefatos de linha

A durante sua trajetória. A presença de múltiplas regiões com acometimento intersticial, bilateralmente, sugere o diagnóstico de síndrome intersticial.

A síndrome intersticial pode ser causada por: edema pulmonar, pneumonia intersticial e doença difusa do parênquima pulmonar. Além das situações descritas, é comum a presença de linhas B, acompanhando a lesão pulmonar causada por pneumonia, atelectasia, contusão ou infarto pulmonar, doenças da pleura, neoplasia e síndrome da angústia respiratória aguda [Volpicelli et al., 2012]. No estudo, um mínimo de três artefatos (linha B) por região/zona foi considerado como padrão B (**Figura 16**).

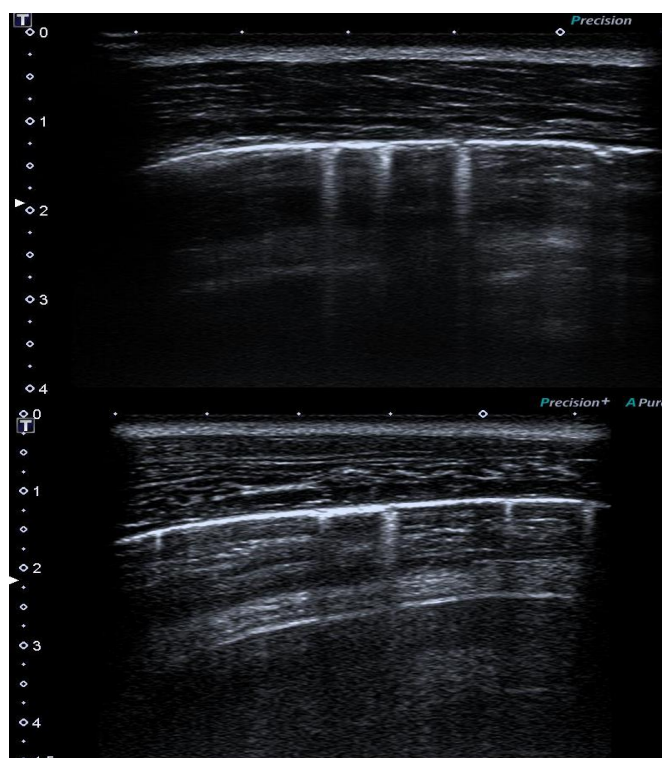


Figura 16. Ultrassom pulmonar mostrando Padrão B. Retirado da casuística do presente estudo.

Consolidação

O processo patológico de substituição do ar nos alvéolos por fluídos permite que consolidações sejam visualizadas na ultrassonografia pulmonar por uma área hipocóica subpleural com margem irregular e textura heterogênea, com imagem hiperecogênica em seu interior (broncograma aéreo estático ou dinâmico), podendo apresentar artefato de cauda de cometa (linha B) adjacente à sua margem posterior ou aspecto similar ao parênquima hepático [Lichtenstein et al., 2004].

Numerosas doenças apresentam consolidação pulmonar (pneumonia, atelectasia, embolia, contusão e neoplasia) e a única condição necessária para se obter a imagem da região consolidada é que a imagem se estenda até a pleura. Ao contrário, a atenuação das ondas sonoras pelo ar pode impedir sua visualização. Todavia, em ~98,5% das pneumonias em adultos ocorre acometimento pleural, favorecendo a avaliação pela ultrassonografia pulmonar [Lichtenstein et al., 2004]. Acredita-se que essa taxa seja maior em crianças devido ao menor volume pulmonar e parede torácica mais fina [Copetti e Cattarossi, 2008; Shah et al., 2013; Iuri et al., 2009; Caiulo et al., 2013].

A imagem de consolidação decorrente de atelectasia ou pneumonia podem ser semelhantes, no entanto, a presença do sinal do broncograma aéreo dinâmico possui uma especificidade de ~94% e valor preditivo positivo de ~97% para pneumonia [Lichtenstein et al., 2009] – sinal originado do fluxo aéreo no interior do brônquio e definido pela movimentação centrífuga do broncograma aéreo durante a inspiração (**Figuras 17 e 18**).

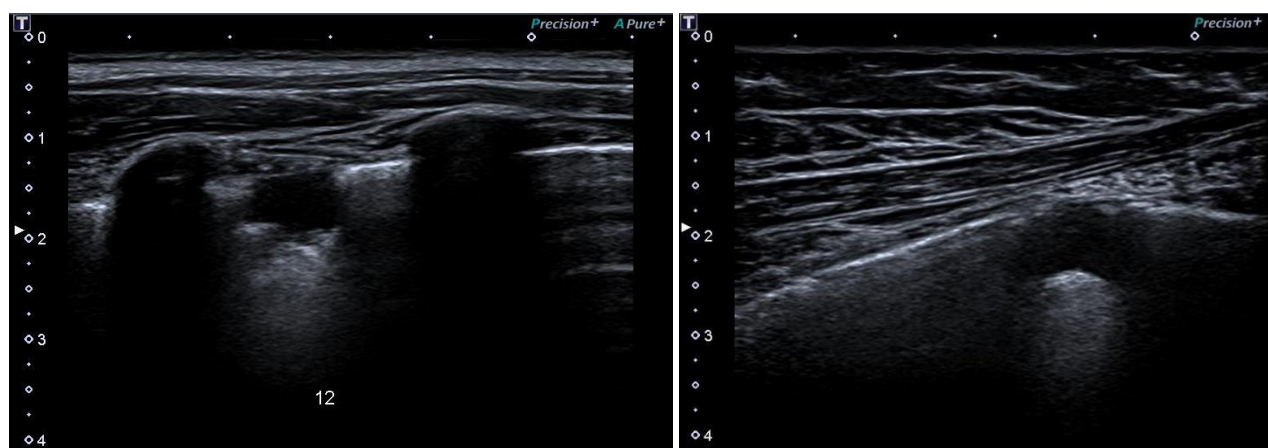


Figura 17. Consolidações subpleurais no ultrassom pulmonar. Retirado da casuística do presente estudo.

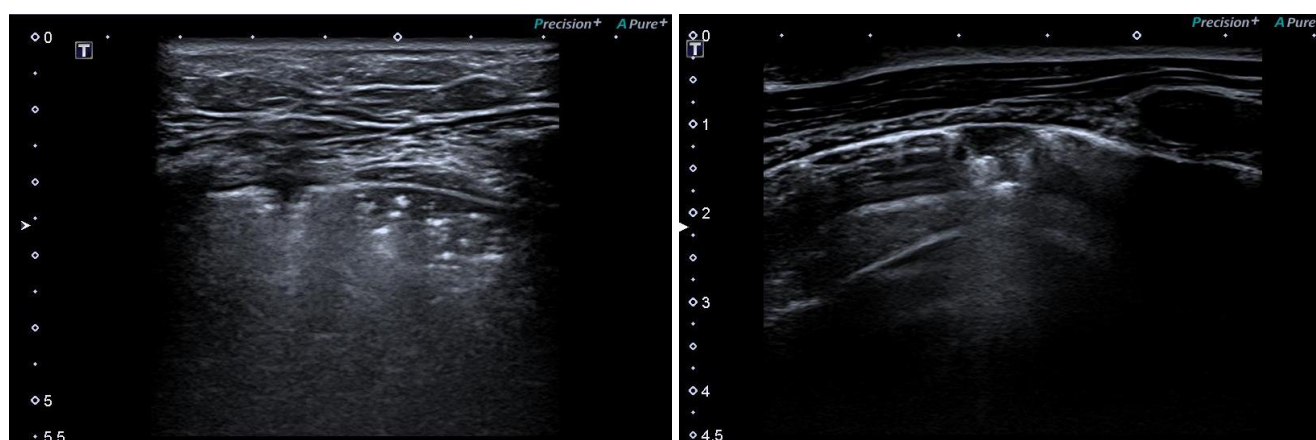


Figura 18. Consolidações com broncograma à esquerda e consolidação subpleural à direita. Retirado da casuística do presente estudo.

Derrame pleural

O derrame pleural é a indicação mais frequente da ultrassonografia pulmonar e é representado por uma imagem anecóica, entre a pleura visceral e parietal e, devido à atelectasia causada pela compressão extrínseca do líquido ao redor do pulmão. Para uma adequada avaliação do derrame pleural, faz-se necessária a identificação de três achados (**Figuras 19 e 20**):

1. Limites anatômicos: parede torácica, pulmão, diafragma e órgãos sólidos adjacentes (fígado/baço), confirmando a localização intratorácica da coleção;
2. Espaço anecóico: derrame pleural propriamente dito;
3. Alterações dinâmicas: aeração pulmonar intermitente e/ou pulmão comprimido (atelectasia), movimentação diafragmática, movimento sinusoidal inspiratório.

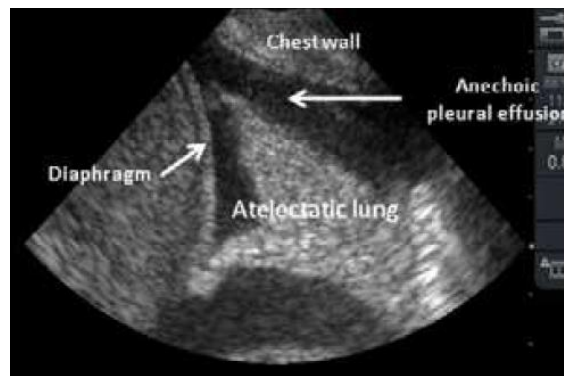


Figura 19. Derrame pleural (seta horizontal), delimitado pela parede torácica acima, diafragma à esquerda e tecido pulmonar atelectasiado abaixo. Adaptado de Khosla et al., 2012.

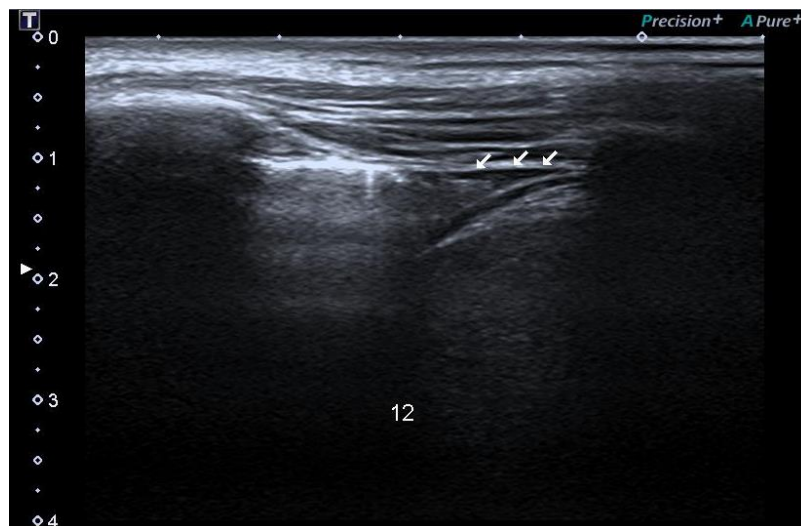


Figura 20. Derrame pleural laminar de paciente da casuística do presente estudo.

As septações podem ser observadas como imagem hipercogênica linear no interior do derrame, frequentemente, atingindo a pleura. Pontos hiperecogênicos em movimento podem representar a presença de debris livres. Consolidação na base pulmonar pode ser inadvertidamente diagnosticada como derrame pleural pela imagem no radiograma de tórax na posição supina. Nestes casos, a ultrassonografia pulmonar pode realizar a distinção com acurácia similar a TCAR. Além disso, é possível avaliar o conteúdo cavitário – aspecto do fluido (homogêneo ou heterogêneo) e presença de septação. A avaliação do derrame pleural deve ser feita na altura da linha diafragmática (transição tóraco-abdominal), próximo à linha axilar média e posterior.

De acordo com o padrão de acometimento, a ultrassonografia pulmonar é classificada em: (síndrome intersticial) duas ou mais regiões com acometimento padrão B bilateralmente; (consolidação pulmonar) pelo menos uma região com acometimento de consolidação; (misto) padrão B e consolidação concomitante; (normal) presença de padrão A.

No estudo, o ultrassom foi realizado no aparelho Toshiba Aplio 500 (Canon Medical Systems®, Michelle Drive, Tustin, USA), com o transdutor linear de elevada frequência 10 MHz. A profundidade estabelecida foi em 4 com foco centrado na linha pleural e, no estudo, a avaliação das partes moles, foi realizada em 34 fps. Durante o exame, o transdutor foi posicionado no tórax com o marcador orientado para região cefálica para se obter cortes transversais dos arcos costais, sendo a imagem de interesse, as 2 sombras acústicas geradas pelas costelas. A avaliação transversal com o transdutor posicionado paralelamente em relação aos arcos costais também foi realizada [Copetti e Cattarossi, 2008; Esposito et al., 2014].

Os acometimentos das alterações das regiões pulmonares analisadas, foram numerados e classificados, quanto a gravidade, com valores que variaram de zero (mínimo) a três (máximo). Considerando a presença ou ausência das variáveis: padrão B e consolidação por região. Na presença de padrão B, a região foi pontuada como um; na presença de consolidação, a região foi pontuada como dois. Dessa forma, a concomitância de ambas as pontuações, forneceu o valor de três para cada região. A FC é uma doença que acomete principalmente via aérea por isso a presença de consolidação teve maior pontuação em relação ao padrão B. O pulmão, na análise, foi dividido em 12 regiões anatômicas e, dessa forma, o maior acometimento foi pontuado como 36 (**Figura 21**). A presença de derrame pleural não foi pontuada devido a raridade do evento em nossa casuística. A identificação de irregularidades pleurais foi utilizada apenas na descrição dos achados.

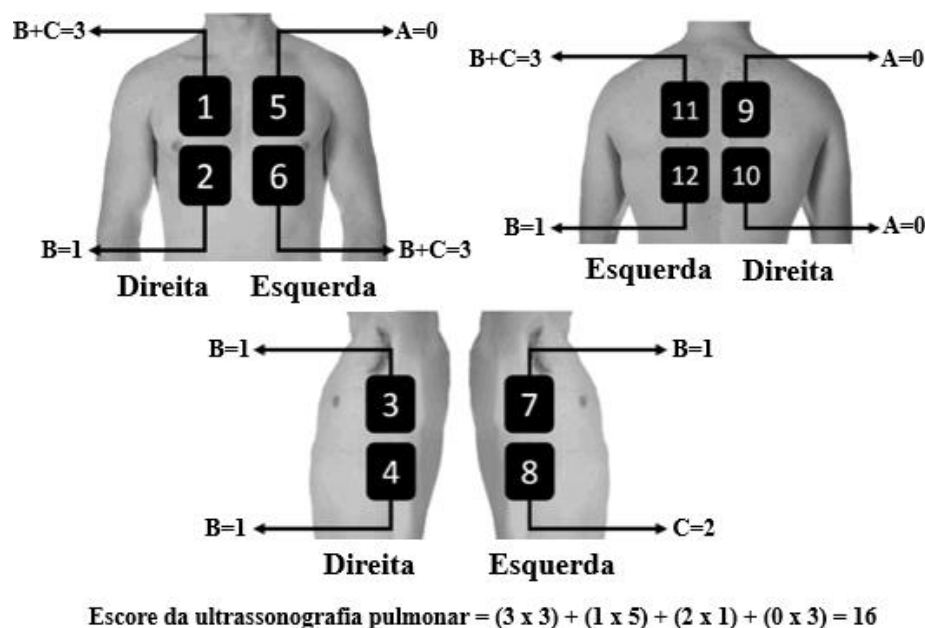


Figura 21. Exemplo de uso do Escore Ultrassonográfico com análise de 12 regiões anatômicas. Onde A (padrão A) = zero pontos, B (padrão B – síndrome intersticial) = 1 ponto, C (consolidação) = 2 pontos e B+C (síndrome intersticial + consolidações) = 3 pontos.

Marcadores utilizados no estudo:

Os seguintes marcadores de gravidade da FC foram utilizados no estudo:

- (i) sexo, idade (anos) e mês de antibioticoterapia inalatória ao exame;
- (ii) mutações de *CFTR*;
- (iii) escore de Bhalla modificado (escore tomográfico para assessorar a avaliação do comprometimento pulmonar, efeito terapêutico e seleção para transplante. O valor total do escore é obtido pela soma das pontuações em relação a gravidade e/ou extensão de cada uma das alterações morfológicas. O valor do escore varia de zero (ausência de anormalidades) até 37 pontos (alterações graves em todos os parâmetros) [Folescu et al., 2012]. Este escore foi realizado por um radiologista e dois pneumologistas pediátricos com conhecimento técnico de TCAR de tórax;
- (iv) índice de massa corpórea (IMC) calculado pela fórmula: $IMC = \text{peso} / (\text{altura})^2$;
- (v) insuficiência pancreática avaliada pelos níveis de elastase fecal;
- (vi) biomarcadores da condição pulmonar [(a) microrganismos isolados: foi realizado o levantamento da microbiota pulmonar recente para os principais microrganismos associados à FC: *S. aureus*, *P. aeruginosa* (mucoide e não mucoide), *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia*; (b) espirometria; (c) saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina].

Todos os participantes tiveram os achados da ultrassonografia pulmonar comparados aos da TCAR (realizada em período não superior a 6 meses da ultrassonografia pulmonar).

A espirometria foi realizada na rotina, com o uso do espirômetro modelo CPFS/D (MedGraphics, Saint Paul, Minnesota, EUA). Os dados foram registrados pelo software BREEZE PF Versão 3.8 B for Windows 95/98/NT, segundo normatização disponível na literatura referenciada [ERS, 2011; ATS, 2011] e realizada no Laboratório de Função Pulmonar (LAFIP) do Centro de Investigação em Pediatria (CIPED). Para o exame, o sujeito permaneceu em pé utilizando clipe nasal e foi solicitada a realização de manobra expiratória vigorosa e prolongada, de maneira a atingir o critério de reprodutibilidade da manobra de CVF. O equipamento foi calibrado imediatamente antes da realização do primeiro exame do período da manhã, e os parâmetros avaliados foram (% do previsto):

(i) capacidade vital forçada (CVF): diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completa, medidas ao nível da boca, realizada rapidamente e com esforço máximo, medida em litros. Obtida solicitando-se que o indivíduo realize uma inspiração máxima, até o nível da capacidade pulmonar total, seguida por uma expiração rápida e intensa, mas prolongando sua duração, até que todo o ar seja expirado;

(ii) volume expiratório forçado no primeiro segundo da CVF ($VEF_1\%$) volume de ar expirado, em litros, durante o primeiro segundo da CVF, sendo obtido a partir da manobra para obtenção da CVF;

(iii) Relação entre o VEF_1 e a CVF (VEF_1/CVF);

(iv) fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$): fluxo de ar eliminado durante a parte central da CVF, medido em litros por segundo (L/seg).

Análise estatística

No estudo, a análise descritiva foi realizada com o uso de dados categóricos pela frequência absoluta e relativa. Os dados numéricos estão apresentados por: média $\pm$ desvio padrão; mediana e valores mínimo e máximo; intervalo de confiança de 95% para a média. A normalidade dos dados numéricos foi avaliada pelas seguintes técnicas: (i) análise de medidas descritivas para tendência central; (ii) método gráfico (gráfico Q-Q normal, gráfico Q-Q sem tendência e boxplot; (iii) método por teste estatístico (testes de normalidade): Kolmorov-Smirnov e Shapiro-Wilk.

A associação entre dados categóricos foi realizada com o uso do Teste Exato de Fisher, e na presença de p-value inferior a 0,05, os dados foram descritos pela estimação do Odds Ratio e apresentação do conditional maximum-likelihood estimate (cMLE). Concomitantemente, a associação entre os dados numéricos de grupos independentes foi realizada pelo Teste U de Mann-

Whitney de amostras independentes, sendo os dados apresentados pela mediana e amplitude (mínimo a máximo).

Os dados obtidos no escore de Bhalla, espirometria, SpO₂, ultrassonografia pulmonar e IMC foram comparados entre si considerando a correlação parcial controlada para a idade. Adicionalmente, foi realizada a análise de regressão linear entre as diferenças das medidas (y-axis = [medida 1 – medida 2]) e a média das medidas (x-axis = [medida 1 + medida 2]/2) para análise de viés associado a diferença entre os dados por meio do gráfico de Bland-Altman, rotulando as diferenças entre os valores obtidos no escore da ultrassonografia pulmonar e no escore de Bhalla. Os dados do escore de Bhalla foram chamados de medida 1, e os da ultrassonografia pulmonar de medida 2. Para realizar a comparação entre os dados, optamos pelo uso do Z-score, sendo o mesmo calculado pela fórmula $\rightarrow Z = (\text{Valor absoluto} - \text{Média}) / \text{Desvio Padrão}$.

A análise estatística foi realizada no software Statistical Package for the Social Sciences (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp) e no MedCalc Statistical Software version 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2016). Em todas as análises foi considerado o valor de alpha de 0,05. Todos os dados, de todos os participantes foram obtidos no estudo, dessa forma, nenhuma técnica foi utilizada para lidar com os ajustes para “*missing data*”.

5. Resultados

Esta dissertação está apresentada na forma de artigo submetido para publicação na íntegra a seguir:

Original Article

Title: The use of ultrasound as a tool to evaluate pulmonary disease in cystic fibrosis

Running title: Lung ultrasound in cystic fibrosis

Andressa Oliveira Peixoto^{a,b,c,*}, Fernando Augusto Lima Marson^{a,b,d,*}, Sérgio San Juan Dertkigil^e, Raquel Polo Dertkigil^e,
Tiago Henrique Souza^{a,f}, Andrea Melo Alexandre Fraga^{a,c}, Antônio Fernando Ribeiro^a, Adyléia Aparecida Dalbo Contrera
Toro^{a,c}, José Dirceu Ribeiro^{a,c}

^a Department of Pediatrics, School of Medical Sciences, University of Campinas, Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas, São Paulo, Brasil, CEP: 13083-887

^b Laboratory of Pulmonary Physiology, Center for Pediatrics Investigation, School of Medical Sciences, University of Campinas. Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas, São Paulo, Brasil, CEP: 13083-887

^c Urgent and Emergency Care Unit, Hospital de Clínicas, School of Medical Sciences, University of Campinas, Vital Brazil, 251, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas, São Paulo, Brasil, CEP: 13083-888

^d Department of Medical Genetics and Genomic Medicine, School of Medical Sciences, University of Campinas, Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas, São Paulo, CEP: 13083-887

^e Department of Radiology, School of Medical Sciences, University of Campinas, Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas, São Paulo, Brasil, CEP: 13083-887

^f Pediatric Intensive Care Unit, School of medical sciences, University of Campinas, Vital Brazil, 251, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas, São Paulo, Brasil, CEP: 13083-888

^{*}, corresponding author: [AOP] andressa_op@hotmail.com; [FALM] fernandolimamarson@hotmail.com; [JDR] jdirceuribeiro@gmail.com. Correspondence address: Pediatrics Department, Department of Medical Genetics and Genomic Medicine and Pediatrics Research Center, School of Medical Sciences, University of Campinas, Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas, São Paulo, CEP: 13083-887; Phone: + 55 19 3521-8959

Conflicts of interest: The authors declare there were no conflicts of interest.

Funding:

[AOP] Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) #407364/2016-1.

[FALM] São Paulo Research Foundation (FAPESP) for sponsoring #2011/12939-4, #2011/18845-1, #2015/12183-8 and #2015/12858-5; Support Found to Research, Teaching and Extension of the University of Campinas for sponsoring #0648/2015; [JDR] FAPESP for sponsoring #2011/18845-1 and #2015/12183-8; CNPq #407364/2016-1.

E-mail:

AOP: andressa_op@hotmail.com

FALM: fernandolimamarson@hotmail.com

SSJD: dertkigil@uol.com.br

RRD: rakapolo@yahoo.com

THS: souza.tiagohenrique@gmail.com

FMFH: andreafrag@gmail.com

AFR: anferi@uol.com.br

AADCT: leiadalbo@gmail.com

JDR: jdirceuribeiro@gmail.com

Authors' contribution to the research: [AOP] idealized the project, collected patients' data, conducted the writing and critical review of the study; [FALM and JDR] also idealized the project and conducted the writing and critical review of the study; [SSJD and THS] validated the obtained results; [RPD] worked on supervision, realization and validation based on repeatability of lung ultrasound exams; [AMAF and AFR] carried out the clinical evaluation of the patients included in the study and validation of phenotypic findings according to repeatability criteria. All the authors have read and approved the last version of the article to submission.

Number of words in the text: 2,976

Number of figures: 2

Number of tables: 5

Abstract

Background: Lung ultrasound is an exam that assesses pulmonary involvement by analyzing artifacts. Our primary aim was to correlate our lung ultrasound findings with pulmonary function and the Bhalla score in patients with cystic fibrosis.

Methods: Patients with cystic fibrosis were evaluated based on the results for lung ultrasound, pulmonary function exams [spirometry (before and after the use of a bronchodilator) and SpO₂] and the Bhalla score. The partial correlation set by age between lung ultrasound, pulmonary function and Bhalla score was carried out. Lung ultrasound was graded according to a new score, ranging from zero to 36 (its highest value being associated with the highest degree of involvement). Both Bland-Altman chart and linear regression were conducted for the presence of bias between lung ultrasound and Bhalla score. Alpha=0.05 **Results:** A total of 18 participants with cystic fibrosis were included. In partial correlation, we observed significant ultrasound score values with weight (Rho=-0.579); body mass index (Rho=-0.609); SpO₂ (Rho=-0.728); FVC% (pre-bronchodilator: Rho=-0.538; post-bronchodilator: Rho=-0.560); FEV₁% (pre-bronchodilator: Rho=-0.536; post-bronchodilator: Rho=-0.546); Bhalla score (Rho=0.610). We did not identify bias between lung ultrasound and Bhalla score measured by Z-score. **Conclusion:** Lung ultrasound was safe, effective and corroborates with the high-resolution computed tomography when evaluated by the score of Bhalla. At the same time, lung ultrasound had significant correlation with pulmonary function and nutritional status.

Keywords: high resolution computed tomography; lung ultrasound; medical imaging; pulmonary disease

Take home message

Lung ultrasound (a non-invasive and radiation-free exam) was safe, effective, corroborates with the high-resolution computed tomography, and had significant correlation with pulmonary function and nutritional status.

1. Introduction

Cystic fibrosis (CF) (OMIM: #219700) is a recessive autosomal disease caused by mutations in the *CFTR* gene (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, 7q 31.2)¹. In CF, electrolyte imbalance affects lung secretions, which leads to chronic lung disease and is characterized by a cyclical process of inflammation and infection, culminating in bronchiectasis and progressive deterioration of the lung parenchyma, progressing to chronic respiratory failure, *cor pulmonale*, and often death². Almost all individuals with CF suffer from pulmonary disease, mainly those with class I, II and/or III mutations in the *CFTR* gene^{1,3-6}. This way, several tools have been used to evaluate pulmonary function and structure and determine the severity and progression of the CF⁷. Among the methods in use to evaluate the structure and evolution of lung deterioration in CF, there is the high-resolution computed tomography (HRCT), which has been considered the gold standard option and has been recommended every two years throughout the patient's life⁸. However, the HRCT has numerous limitations, which include the use of radiation, restricting periodic reproduction of the exam, and anesthesia in infant and preschooler children, as well as the high cost of such procedure⁹. In this context, there is need to search for new methods to evaluate pulmonary damage in CF as lung ultrasound (**Table 1**).

At the literature, we could not find studies on the use of this tool to evaluate or compare the deterioration of respiratory tract in CF¹⁰. However, it is known that the presence of air in the lungs and calcium in bone structure hinder pulmonary evaluation and the use of ultrasound treatment for respiratory diseases, as it limits the reach of the ultrasound beam, obtaining images considered artifacts and/or errors¹¹. The understanding of artefacts allowed the evaluation of mediastinal and pleural lung lesions with acoustic anatomical windows (supraclavicular, suprasternal, parasternal and intercostal spaces) along with technological advances in ultrasound transducer geometry, providing a better evaluation of lung structures¹²⁻¹⁴. Up until now, the most widely used request for lung ultrasound is to detect pleural effusion¹⁵.

About lung ultrasound, we can say that: (i) it is safe and free of any adverse effects, thus allowing for serial evaluation; (ii) it can minimize radiation exposure and hospital cost (**Table 1**)¹⁶; (iii) it does not require sedation and it is possible to conduct it while still in bed. The mentioned characteristics encouraged trainings and studies on the use of lung ultrasound in CF.

The primary objective of this study was to compare lung ultrasound versus HRCT and pulmonary function in children, adolescents and young adults with CF. At the same time, the secondary objective was to verify: (i) the safety of lung ultrasound in CF; (ii) the description of the images of lung ultrasound considering the B-lines pattern, consolidation, pleural effusion and recent findings; (iii) the pairing of the findings of lung ultrasound with pulmonary function (spirometry and SpO₂); (iv) the Bhalla score's values and it's association with lung ultrasound data; (v) the demographic and clinical data.

2. Methods

2.1. Study design

A cross-sectional, non-randomized, non-blind study, with patients of the Center of Reference in CF. All the participants of the study and those responsible for it have signed informed consent terms before the beginning of the study. The study was carried out according to the Declaration of Helsinki and its posterior amendments. The study was approved by the Ethics Committee of the University of Campinas (CAAE: 64515817.4.0000.54.04).

The chest HRCT was used as the reference test for being considered a “gold standard” tool when evaluating the respiratory tract structure in CF. The patients underwent periodic tomographic evaluations, according to the routine of the referral service, which consists of performing chest HRCT every two years during periods of respiratory disease stability. All examinations were performed on the Multislice Aquillion 64-channel device (Canon Medical Systems USA, Inc. Michelle Drive, Tustin, USA), with acquisition thickness of one mm, with parameters of 100 mA/s, from 100 kV to 120 kV. The tomographic evaluation was according to the protocol of the radiology department of the institution.

CF diagnosis was carried out in patients with compatible symptoms and/or family history of CF after conducting two sweat tests with chloride values of ≥ 60 mEq/L in at least two samples and/or two pathogenic variants of the *CFTR* gene (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*)¹⁷⁻¹⁹.

The study design adopted the PICO strategy, this being: (Population) CF patients under monitoring in the reference center and who have undergone HRCT exam almost in the same period they have undergone lung ultrasound; (Intervention) lung ultrasound; (Control) to validate lung ultrasound findings, the HRCT-gold standard was used; (Outcome) to prove the effectiveness and correlation of lung ultrasound to complement lung evaluation compared to the HRCT and pulmonary function, as well as to assess the safety of lung ultrasound and its association with other demographic, clinical and laboratory data.

2.2. Lung ultrasound

Lung ultrasound was performed by the main author, who is a pediatric pulmonologist trained in point-of-care ultrasound. The findings have been assessed by a second member of the team which was a radiologist with experience in lung ultrasound. The images achieved by both researches were then selected and recorded. Researchers reached consensus about their findings.

The areas indicated by International Consensus on lung ultrasound were assessed, and the standards of pulmonary involvement found, when present, were reported as: (i) A-lines pattern; (ii) B-lines pattern; (iii) consolidation; (iv) pleural effusion, and if relevant, (v) possible new findings – pleural irregularities (**Figure 1**). Thus, we have briefly defined pulmonary involvement standard and ultrasound protocol as **supplementary material 1**²⁰⁻²⁸.

According to the involvement standard, lung ultrasound was classified in: **(interstitial syndrome)** two or more regions with bilateral B-lines pattern involvement; **(lung consolidation)** at least one region with consolidation involvement; **(joint)** B-lines pattern and concomitant consolidation; **(normal)** presence of A-line pattern.

Involvement in the changes of the analyzed lung regions were numbered and classified for gravity, with values ranging from zero (minimum) to three (maximum). Considering the presence or absence of variables: B-lines pattern and consolidation per region. In the presence of B-lines pattern, the region scored one point; in the presence of consolidation, the region scored two point. This way, the concomitance of both scores provided the value of three for each region. The CF disease shows, mainly, commitment in the airways and this fact was used to give a higher number of points in the presence of consolidation. In the analysis, the lung was divided into 12 anatomical regions and thus the highest involvement scored 36 (**Figure 1**). We have not scored the presence of pleural effusion as it was very rare in our study. The presence of pleural irregularities was only used when describing the findings.

2.3 Markers used

The following severity CF markers were used in the study:

- (i) sex and age (years);
- (ii) *CFTR* mutations;
- (iii) modified Bhalla score (**Supplementary material 1**)²⁹;
- (iv) body mass index (BMI) calculated by the formula: $BMI = \text{weight}/(\text{height})^2$;
- (v) pancreatic failure measured by fecal elastase levels;
- (vi) markers of pulmonary condition [(a) isolated microorganisms: a survey on the recent lung microbiota was carried out for the micro-organisms mainly associated with CF: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (mucoid and non-mucoid), *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia* and *Stenotrophomonas maltophilia*; (b) spirometry; (c) transcutaneous oxygen saturation of hemoglobin.

All participants had their lung ultrasound findings compared to HRCT.

Spirometry was carried out with the use of spirometer of model CPFS/D (MedGraphics, Saint Paul, Minnesota, EUA). Data were registered by BREEZE PF version 3.8 for Windows 95/98/NT software, according to the reference available in the reference literature^{30,31}. The follow parameters evaluated were (% of predicted): (i) forced vital capacity (FVC); (ii) forced expiratory volume in the first second of FVC (FEV₁%); (iii) relation between FEV₁ and FVC; (iv) forced expiratory flow between 25 and 75% of FVC (FEF_{25-75%}) (**Supplementary material 1**).

2.4 Statistical analysis

Statistical analysis was conducted with the Statistical Package software for Social Sciences (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp) and MedCalc Statistical Software version 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2016). In all the analyses, the alpha value of 0.05 was considered. All the data of all participants were obtained in this study; no techniques were used to deal with “missing data” settings. Also, the detailed plan of the statistical analysis is shown as **supplementary material 1**.

3. Results

We carried out lung ultrasound scans in 18 participants. **Table 2** sums up the clinical, demographic and laboratory data of all participants. There were patients predominantly colonized by *S. aureus* (14/18 – 77.8%) and by *P. aeruginosa* (8/18 – 44.4%). At the same time, we observed that 14/18 (77.8%) showed pancreatic failure and the same percentage showed pulmonary involvement as it presented altered value of FEV₁%. In the genetic analysis, we observed the high prevalence of the p.Phe508del allele (22/36 – 61.1%). In addition, the Bhalla score ranged from six to 30 points, with the mean of 22 points.

In lung ultrasound, we classified patients into the following categories: (i) joint involvement – 13/18 (72.2%); (ii) joint involvement + pleural effusion – 1/18 (5.6%); (iii) interstitial syndrome – 4/18 (22.2%) (**Table 2**). In lung ultrasound, all patients presented B-lines pattern, which ranged from 5/12 to 12/12 of affected lung regions. However, consolidation occurred in three lung zones of five participants. A total of four participants showed no consolidation. The lung ultrasound score reached a score of between 6/36 and 18/36 (**Table 3**).

We associated the lung ultrasound score and B-lines pattern with categorical data (bacteria and comorbidities), obtaining no positive association between them (p-value>0.05). In addition, we associated the classification of lung ultrasound joint versus interstitial syndrome with the clinical, demographic and laboratory markers, observing that there has been greater severity in the joint pattern for the following findings:

- (i) FEV₁(%) < 80% (p-value=0.019) OR estimated=25.76 (cMLE 95%CI for Fisher’s Exact test=1.151 to 2,194.00) for joint pattern (13/14) versus interstitial syndrome (1/14);
- (ii) SpO₂ (p-value=0.012) → joint pattern: 95.50 (88 to 97), interstitial syndrome: 97.50 (96 to 99);
- (iii) post-BD FEV₁(%) (p-value=0.035) → joint pattern: 53.50 (25 to 106), interstitial syndrome: 80.50 (57 to 102);
- (iv) post-BD FEF_{25-75%} (p-value=0.046) → joint pattern: 28.50 (15 to 122), interstitial syndrome: 79.50 (29 to 89);
- (v) Response to BD for FEV₁(%) (p-value=0.046) → joint pattern: 0.5 (–10 to 11), interstitial syndrome: 3.5 (2 to 7);
- (vi) Bhalla Score (p-value=0.046) → joint pattern: 23.50 (7 to 30), interstitial syndrome: 14 (6 to 20).

Table 4 shown the individual data of patients regarding spirometry, democratic, and clinical data.

Table 5 presents the partial correlation for age between lung ultrasound score and anthropometric and pulmonary function data (SpO₂ and spirometry) in details. In this correlation, there was an association between the functional and structural values, respectively, measured by spirometry + SpO₂ and the Bhalla score. B-lines pattern showed correlation with: (weight) Rho=-0.610 (p-value=0.009); (BMI) Rho=-0.610 (p-value=0.002); (SpO₂) Rho=-0.559 (p-value=0.020) (**Table 5**). We correlated the total score with (weight) Rho=-0.579 (p-value=0.015); (BMI) Rho=-0.609 (p-value=0.009); (SpO₂) Rho=-0.728 (p-value=0.001); (pre-BD FVC) Rho=-0.538 (p-value=0.026); (post-BD FVC%) Rho=-0.560 (p-value=0.019); (pre-BD FEV₁%) Rho=-0.536 (p-value=0.027); (post-BD FEV₁%) Rho=-0.546 (p-value=0.023); (Bhalla score) Rho=0.610 (p-value=0.010) (**Table 5**). The same table shows the correlation between Bhalla score and spirometry data, considering that there was: (post-BD FVC%) Rho=-0.551 (p-value=0.022); (pre-BD FEV₁%) Rho=-0.490 (p-value=0.046); (post-BD FEV₁%) Rho=-0.504 (p-value=0.039) (**Table 5**).

4. Discussion

In our study, there was a correlation between the lung ultrasound data with the structural and functional evaluation of the lung by the Bhalla score and pulmonary function (spirometry and SpO₂), respectively. All study participants showed pulmonary involvement characterized by B-lines pattern. As for consolidation, we have identified it in smaller proportion. Within this context, as far as we know, this is the first study that describes the correlation between the lung ultrasound and structural and functional changes in children and adolescents with CF.

The HRCT is considered the gold standard test for evaluating pulmonary structural involvement in CF^{8,10}. However, its use presents time lapse as the main limitation for its accomplishment. Thus, there is need to implement and validate new tools that evaluate structural abnormalities and that can be carried out concurrently to the pulmonary function analysis. Within this context we highlight the use of lung ultrasound as a viable way to monitor/conduct the follow up of lung disease in CF, the use of this tool being validated for other diseases^{24,32,33}.

A feature of lung ultrasound that it is worth to mention is how useful it is to evaluate changes in the pleura and its surrounding areas in which it is possible to note interstitial abnormalities at an early stage³⁴. In our study, the presence of diffuse alteration in lung parenchyma was evident as it is closely associated with B-lines pattern of lung ultrasound³⁴, adding up to the interpretation of B-lines pattern, which is a symptom of diffuse parenchymal lung disease³⁵. However, understanding the ultrasound exam as a parameter regarding the number of B-lines pattern still fosters discussions in the literature.

In our data, call the attention the ultrasound signs indicating interstitial lung disease in all patients, which imply alterations in the pleural line, that can include irregularities, fragmentation and thickening, subpleural abnormalities and the heterogeneous distribution of B-lines pattern. Among these signals, we can characterize the CF phenotype, in which we

observe an inflammatory disease with predominance of B-lines pattern. One point that we would like to highlight is the importance to monitor the inflammation that is a feature associated with the decrease in the lung function, higher risk to bronchiectasis and, in major part of the cases, directly associated with the long-term lung infection. At this context, the lung ultrasound is a tool that could evaluate the inflammation mainly in use of B-lines pattern and other artefacts as the pleural irregularities. In addition, when evaluating interstitial commitment in CF, we found greater visibility (sensitivity and specificity) using lung ultrasound when compared to the HRCT.

HRCT indication in CF must be carried out every two years, its starting point being defined depending on the clinical/laboratory criterion, and in many cases, structural changes occur before those of functional character. Many CF patients present clinical changes, such as chronic cough, hypersecretion, mucus thickening, lung auscultation alterations and structural changes, in the presence of pulmonary function within normality or with minor alterations.

The implementation of lung ultrasound allows the constant analysis of patients, which can be performed in all consults and/or interventions, contributing to the progressive and chronic diagnosis of lung disease through lung ultrasound markers. A fact that contributes to this scenario is the increase in life expectancy in CF, which is associated with an increase in comorbidities related to CF (osteoporosis, diabetes mellitus, liver disease and chronic sinusitis) or not related to CF (chronic liver disease, cardiovascular disease and cancer)³⁶. We predict an increase in the number of patients with other diseases, including cancer in the next future, hence we understand that we must avoid the use of things that might work as triggers, such as the use of radiation in HRCT during treatment.

The literature clearly outlines the high correlation between spirometry and lung structure markers (obtained by radiography and HRCT), mainly in severe lung disease³⁷⁻⁴⁰. However, the use of lung ultrasound can enable a better understanding of the intrinsic association between function and structure, considering that, in our findings, we observed a significant correlation between the score results of lung ultrasound, Bhalla score, spirometry, SpO₂ and BMI.

The lung ultrasound applicability extends to identify areas with the highest accumulation of secretion which may be better taken care of by the health professional team. In the future, we believe that lung ultrasound might become a new biomarker of clinical studies, mainly regarding the study of treatment response to new antibiotics and/or anti-inflammatory drugs in exacerbated patients. The use of lung ultrasound in clinical research is practicable as it is of high clinical significance, low cost, easy implementation and interpretation, besides also being associated with functional and structural damage, absence of collateral effects, and high reproducibility. In addition, it is possible to conduct it serially, and to analyze it in a numerical and categorical manner, facts that corroborate with the intense search for new markers.

In brief, we believe that the lung ultrasound is feasible and could be implemented to evidence the artifacts associated with lung commitment in patients with CF. But, the interpretation about the artifacts should be better discussed among the researchers. Maybe, the artifacts image can represent the presence of interstitial commitment as discussed in other lung

disease in use of the same image technique. Also, we know that the interstitial commitment is not widely discussed as a pathognomonic feature in CF and our findings could be against this theory. At our side, we observe some images in the HRCT that evidence in early stages the presence of intralobular septal thickening that is evaluated in the Bhalla score and represents a feature from the interstitial commitment syndrome.

4.1. Limitations

- (i) we evaluated a small and heterogeneous sample;
- (ii) statistical analysis was of exploratory character due to the low power of the sample, causing an increase of type II error.

4.2. Highlights

- (i) lung ultrasound is a non-invasive and radiation-free exam;
- (ii) as up until now there is no consensus on when to conduct the first HRCT, prior identification on lung ultrasound of interstitial involvement could indicate the best time to perform the first HRCT;
- (iii) lung ultrasound can improve the care and monitoring of the patient with CF and can be useful to evaluate the lung inflammation;
- (iv) despite lung ultrasound being an operator dependent technique, a short-term training could contribute to a better understanding of the tool;
- (v) the use of lung ultrasound to assess pulmonary lung disease in CF can reduce exposure to radiation, very important information to manage CF.

5. Conclusion

Lung ultrasound is safe, effective, corroborates and is in concordance with HRCT when evaluated by the score of Bhalla and had a significant correlation with pulmonary function and nutritional status. In addition, the lung ultrasound was feasible to identify B-lines pattern in all participants, also we were able to screen the consolidation, joint involvement (B-lines pattern + consolidation), pleural effusion, and other pleural irregularities.

6. Abbreviation list

A, A-Lines pattern

AX, *Achromobacter xylosoxidans*

B, B-Lines pattern

BD, Bronchodilator

BD, Inhaled bronchodilator

BMI, Body mass index

C, Consolidation

CF, Cystic Fibrosis

CFTR, Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator

cMLE, Conditional maximum-likelihood estimate

DM, Diabetes mellitus

FEF_{25-75%}, Forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity

FEF_{25-75%}, Forced expiratory flux between 25% and 75% of forced vital capacity

FEV₁, Forced expiratory volume in the first second of forced vital capacity

FVC, Forced vital capacity

HRCT, high-resolution computed tomography

IP, Irregularity from pleura

LU, Lung ultrasound

MPA, Mucoid *Pseudomonas aeruginosa*

NMPA, Non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa*

OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man

OR, Odds ratio

P, Patient

PE, Pleural effusion

PI, Pancreatic insufficiency

SA, *Staphylococcus aureus*

SM, *Stenotrophomonas maltophilia*

SpO₂, Oxygen transcutaneous saturation of hemoglobin

6. Reference

1. Dechecchi MC, Tamanini A, Cabrini G. Molecular basis of cystic fibrosis: from bench to bedside. *Ann Transl Med.* 2018;6(17):334.
2. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW 3rd; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr.* 2008;153:S4-14.
3. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of *CFTR* mutation classes. *Lancet Respir Med.* 2016;4(8):e37-e38.
4. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(8):662-674.
5. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Personalized or precision medicine? the example of cystic fibrosis. *Front Pharmacol.* 2017;8:390.
6. Marson FAL. Disease-modifying genetic factors in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(3):296-308.
7. Rosenow T. Quantification of CT bronchiectasis and its relationship to ventilation in cystic fibrosis. *Thorax.* 2018;73(1):4.
8. Tiddens HA. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7(3):202-208.
9. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010;65(1):i1-58.
10. Tiddens HA, Stick SM, Davis S. Multi-modality monitoring of cystic fibrosis lung disease: the role of chest computed tomography. *Paediatr Respir Rev.* 2004;15(1):92-97.
11. Khosla R. Lung Sonography, Sonography, Thoires K. (Ed.2012), ISBN: 978-953-307-947-9, InTech. Available from: <http://www.intechopen.com/books/sonography/lung-sonography>
12. Weinberg B, Diakoumakis EE, Kass EG, Seife B, Zvi ZB. The air bronchogram: sonographic demonstration. *AJR Am J Roentgenol.* 1986;147(3):593-595.
13. Muller LM. Imaging the pleura. *Radiology* 1993;186:297-309.
14. Wernecke K. Ultrassond study of the pleura. *Eur Radiol.* 2000;10(10):1515-1523.
15. Havelock T, Teoh R, Laws D, Gleeson F; BTS Pleural Disease Guideline Group. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010;65(2):ii61-76.
16. Peris A, Tutino L, Zagli G, Batacchi S, Cianhi G, Spina R, Bonizzoli M, Migliaccio L, Perretta L, Batolini M, Ban K, Balik M. The use of point-of-care-bedside lung ultrasound significantly reduces the number of radiographs and computed tomography scans in critically ill patients. *Anesth Analg.* 2010;111(3):687-692.

17. Farrell PM, White TB, Howenstine MS, Munck A, Parad RB, Rosenfeld M, Sommerburg O, Accurso FJ, Davies JC, Rock MJ, Sanders DB, Wilschanski M, Sermet-Gaudelus I, Blau H, Gartner S, McColley SA. Diagnosis of cystic fibrosis in screened populations. *J Pediatr.* 2017;181S:S33-S44.e2.
18. Sosnay PR, White TB, Farrell PM, Ren CL, Derichs N, Howenstine MS, Nick JA, De Boeck K. Diagnosis of cystic fibrosis in nonscreened populations. *J Pediatr.* 2017;181S:S52-S57.e2.
19. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EDFA, Adde FV, Reis FJC, Ribeiro JD, Torres LA, Fuccio MB, Epifanio M, Firmida MC, Damaceno N, Ludwig-Neto N, Maróstica PJC, Rached SZ, Melo SFO; Grupo de Trabalho das Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):219-245.
20. Volpicelli G, 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, Breikreutz 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;38(4):577-591.
21. Basile V, Di Mauro A, Scalini E, Comes P, Lofù I, Mostert M, Tafuri S, Manzionna MM. Lung ultrasound: a useful tool in diagnosis and management of bronchiolitis. *BMC Pediatr.* 2015;15:63.
22. Lichtenstein DA, Lascols N, Mezière G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004;30(2):276-281.
23. Copetti R, Cattarossi L. Ultrasound diagnosis of pneumonia in children. *Radiol Med.* 2008;113(2):190-198.
24. Shah VP, Tunik MG, Tsung JW. Prospective evaluation of point-of-care ultrasonography for the diagnosis of pneumonia in children and Young adults. *JAMA Pediatr.* 2013;167(2):119-125.
25. Iuri D, De Candia A, Bazzocchi M. Evaluation of the lung in children with suspected pneumonia: usefulness of ultrasonography. *Radiol Med.* 2009;114(2):321-330.
26. Caiulo VA, Gargani L, Caiulo S, Fisicaro A, Moramarco F, Latini G, Picano E, Mele G. Lung ultrasound characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(3):280-287.
27. Lichtenstein D, Mezière G, Seitz J. The dynamic air bronchogram: a lung ultrasound sign of alveolar consolidation ruling out atelectasis. *Chest.* 2009;135(6):1421-1425.
28. Esposito S, Papa SS, Borzani I, Pinzani R, Giannitto C, Consonni D, Principi N. Performance of lung ultrasonography in children with community-acquired pneumonia. *Ital J Pediatr.* 2014;40:37.

29. Folescu TW, Marques Ede A, Boechat MC, Daltro P, Higa LY, Cohen RW. High-resolution computed tomography scores in cystic fibrosis patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa* or *Staphylococcus aureus*. J Bras Pneumol. 2012;38(1):41-49.
30. ERS – European Respiratory Society. Access at 17/11/2018. www.ersnet.org/
31. ATS – American Thoracic Society. Access at 17/11/2018. www.thoracic.org/
32. 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, Breikreutz 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;38(4):577-591.
33. Seif El Dien HM, Abd Ellatif DAK. The value of bedside lung ultrasonography in diagnosis of neonatal pneumonia. Egypt J Radiol Nuc Med. 2013;44(2):339-347.
34. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Filippucci E, Grassi W, Salaffi F. Ultrasound B-lines in the evaluation of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: Cut-off point definition for the presence of significant pulmonary fibrosis. Medicine 2018;97(18):e0566.
35. Volpicelli G, Caramello V, Cardinale L, Mussa A, Bar F, Frascisco MF. Detection of sonographic B-lines in patients with normal lung or radiographic alveolar consolidation. Med Sci Monit. 2008;14(3):CR122-128.
36. Regard L, Lafoeste H, Martin C, Chassagnon G, Burgel PR. Ageing with cystic fibrosis: Classical and emerging comorbidities in adults with cystic fibrosis. Rev Pneumol Clin. 2018;74(5):279-291.
37. Judge EP, Dodd JD, Masterson JB, Gallagher CG. Pulmonary abnormalities on high-resolution CT demonstrate more rapid decline than FEV₁ in adults with cystic fibrosis. Chest. 2006;130(5):1424-1432.
38. Pereira FF, Ibiapina Cda C, Alvim CG, Camargos PA, Figueiredo R, Pedrosa JF. Correlation between Bhalla score and spirometry in children and adolescents with cystic fibrosis. Rev Assoc Med Bras (1992). 2014;60(3):216-221.
39. Panda A, Bhalla AS, Sharma R, Mohan A, Sreenivas V, Kalaimannan U, Upadhyay AD. Correlation of chest computed tomography findings with dyspnea and lung functions in post-tubercular sequelae. Lung India. 2016;33(6):592-599.
40. Rybacka A, Goździk-Spychalska J, Rybacki A, Piorunek T, Batura-Gabryel H, Karmelita-Katulska K. Congruence between pulmonary function and computed tomography imaging assessment of cystic fibrosis severity. Adv Exp Med Biol. 2018. [Ahead of print]

Table 1. Descriptive and comparative analysis between different evaluative methods of structural lung damage.

Datum	Thorax ultrasound	X-ray	High resolution computed tomography	Magnetic Resonance
What does it evaluate?	Diagnoses [pleural effusion (and volume quantification), pneumothorax, pleura solid lesions], differentiates transudate from exudate, guides invasive procedures	Diagnoses or evaluates treatment response of numerous diseases, including cystic fibrosis.	Detects and classifies lung abnormalities accurately (mainly interstitial ones) by the presence of alterations, such as thickening, nodule, consolidation, increase or decrease of the parenchyma density, bronchiectasis	Serves for staging of lung tumor, lung vascular disease, especially in patients who should not be exposed to radiation, including those with cystic fibrosis
Limitation	Edema in soft parts, subcutaneous emphysema or obesity can affect image quality Limited data interpretation	It prevents the detailed evaluation of lung parenchyma	High exposure to ionizing radiation	Cost and technical limitation due to need of generating image in fabric with high volume of air. In addition, dispersion and movement occurs between the layers of tissue/air, lungs being the organ with greater difficulty for the use of such technique
Cost per exam	Low	Low	High	High
Cost of the equipment	Low	Low	High	High
Use of radiation	No	Yes	Yes	No
Exam time	Medium	Fast	Medium	High
Team's need	No	Yes	Yes	Yes
Need for specific location	No	Yes	Yes	Yes
Ambulatorial use	Yes	No	No	No
Age indicated in cystic fibrosis	Every age group	Under clinical criterion	~ 2 years	No consensus
Time between exams (interval)	In each consult, if necessary	Under clinical criterion	Every two years	
Use to evaluate exacerbation	Yes	Yes	No (depending on time)	Yes
Use to evaluate disease progression	Yes	Yes	Yes	Yes
Reproducibility	Yes	Yes	Yes	Yes
Most common findings	B-line pattern/consolidation	Hyperinflation/bronchial wall thickening/atelectasis/cyst/pneumothorax	Bronchiectasis/mucoid impaction/tree-in-bud/mosaic perfusion	Signal difference between transudate and exudate (simple, infectious and malignant). Difference between parenchymal disease and tumor

Table 2. Descriptive analysis of clinical characteristics, pulmonary function, Bhalla score and lung ultrasound (LU) data of patients with cystic fibrosis.

Marker	Group	Data distribution ^a
Sex	Female	12/18 (66.7%)
Bacteria	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1/18 (5.6%)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	14/18 (77.8%)
	mucoid <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8/18 (44.4%)
	non-mucoid <i>P. aeruginosa</i>	6/18 (33.3%)
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1/18 (5.6%)
CFTR	F508del/F508del	7/18 (38.9%)
	F508del/G542X	2/18 (11.1%)
	F508del/1716+18672A>G	1/18 (5.6%)
	F508del/2183AA>G	1/18 (5.6%)
	F508del/3272-26A>G	1/18 (5.6%)
	F508del/S549R	1/18 (5.6%)
	F508del/Y1092X	1/18 (5.6%)
	F508del/unknown ^b	1/18 (5.6%)
	R1162X/G542X	1/18 (5.6%)
	R1162X/R1162X	1/18 (5.6%)
Pancreatic insufficiency	Presence	14/18 (77.8%)
Diabetes mellitus	Presence	1/18 (5.6%)
Age (years)		15.33±4.42; 15 (9 to 22); 13.14 to 17.53
Weight (Kg)		41.81±9.76; 42 (25.6 to 58); 36.95 to 46.66
Height (m)		1.52±0.009; 1.52 (1.35 to 1.72); 1.47 to 1.57
IMC (Kg/m ²)		17.88±2.91; 17.75 (13.44 to 23.53); 16.40 to 19.37
SpO ₂		95.22±2.58; 96 (88 to 99); 93.94 to 96.51
FVC (%) pre-BD		72.78±18.57; 75 (34 to 105); 63.54 to 82.01
Altered FVC	< 80 % of predicted	12/18 (66.7%)
Post-BD FVC (%)		73.72±18.57; 74.50 (32 to 104); 64.49 to 82.96
Pre-BD FVC (%) pre-BD		60.22±20.36; 59 (26 to 103); 50.10 to 70.35
Altered FEV ₁	< 80 % of predicted	14/18 (77.8%)
Post-BD FEV ₁ (%)		61.50±20.68; 57 (25 to 106); 51.22 to 71.78
Pre-BD FVC/FEV ₁ (%)		79.11±11.65; 80 (59 to 99); 73.32 to 84.91
Altered FVC/FEV ₁	<80% of predicted ^c	11/18 (61.1%)
Post-BD FVC/FEV ₁ (%)		80.78±10.45; 82 (58 to 98); 75.58 to 85.98
Pre-BD FEF _{25-75%} (%)		45.61±28.44; 42 (16 to 112); 31.47 to 59.75
Altered FEF _{25-75%}	<70 % of predicted	15/18 (83.3%)
Post-BD FEF _{25-75%} (%)		46.28±30.10; 30.50 (15 to 122); 31.31 to 61.24
Bhalla score		20.11±7.24; 22 (6 to 30); 16.51 to 23.71
Classification of pulmonary disease	Joint	13/18 (72.2%)
	Joint + pleural effusion	1/18 (5.6%)
	Interstitial syndrome	4/18 (22.2%)
Total score LU % ^d		12.06±3.92; 11.50 (6 to 18); 10.11 to 14
Total score LU % ^d		33.49±10.88; 31.94 (16.67 to 50); 28.08 to 38.90
B-lines pattern LU %		74.56±20.31; 75 (41.67 to 100); 65.36 to 85.56

CFTR, Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator; BMI, body mass index; kg, kilograms; m, meters; SpO₂, oxygen transcutaneous saturation of hemoglobin; BD, inhaled bronchodilator; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in the first second of forced vital capacity; FEF_{25-75%}, forced expiratory flux between 25% and 75% of forced vital capacity; %, percentage; LU, lung ultrasound; (F508del) p.Phe508del, c.1521_1523delCTT, rs113993960, class II; (G542X) p.Gly542X, c.1624G>T, rs113993959, class I; (1716+18672A>G) c.1584+18672A>G, rs397508229, class V; (2183AA>G) p.Lys684SerfsX38, c.2051_2052delAAinsG, rs121908799, class I; (3272-26A>G) c.3140-26A>G, rs76151804, class V; (S549R) p.Ser549Arg, c.1647T>G, rs121909005, class III; (Y1092X) p.Tyr1092X, c.3276C>A, rs121908761, class I; (R1162X) p.Arg1162X, c.3484C>T, rs74767530, class I.^a, categorical data presented by absolute and relative frequency and numerical data as mean ± standard deviation, median (minimum and maximum, 95% confidence interval for the mean; ^b, a patient presented only on allele identified in the CFTR gene, while another one had no allele despite both patients presenting chloride higher than 60 mmol/L in at least two sweat tests; ^c, for individuals

under 14, the value of 90% was used as cutoff point; ^d, values obtained by the applying the score described in our study, considering the lung was divided into 12 regions, and for each region the involvement evidenced by the B-line pattern was quantified as value 1, and the one with consolidation with value 2. This way, the maximum score for pulmonary alteration in the ultrasound was of: $12 \times 1 + 12 \times 2 = 36$ points. The higher the score, the more serious the patient's condition.

Table 3. Main findings in lung ultrasound in patients with cystic fibrosis describing the assessed regions of the lung and the proportion between B-lines pattern and consolidation for the categorization of pulmonary involvement.

N	Lung regions examined												B-lines pattern*	Consolidation	Score*	Classification
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
P1	A	C + IP	B	B + IP	A + IP	B	A	B	A + IP	B	A	B	6/12	1/12	8/36	Joint
P2	B	B + C	B	B	B	B + C	B	B	B + C	B + IP	B	B	12/12	3/12	18/36	Joint
P3	B + C	B	B	B	C	B + C	B	B	B	B	B	B	11/12	3/12	18/36	Joint
P4	A	B	B	B + C	B	B + C	B	B	B + IP	B	B	B	11/12	2/12	15/36	Joint
P5	B + C	B + C	A	A	A	A	A	A	B	A	B	B	5/12	2/12	9/36	Joint
P6	B	B	A	B + C	B	B	A	A + IP	A	B	A	B	7/12	1/12	9/36	Joint
P7	B	B	B	B	B	B + IP	B	B	B + IP	B	B	B	12/12	0/12	12/36	Interstitial Syndrome
P8	B	A	A	B	B + C	B + IP	A	B	B	B	B	B	9/12	1/12	11/36	Joint
P9	B + IP	A	A	B	B	B	A	B	A	A	A	B	6/12	0/12	6/36	Interstitial Syndrome
P10	B	B	B + C	B	B	B	A	A	B	A	A	B	8/12	1/12	10/36	Joint
P11	B	B + C	B	B	B + C	B	B	B	B	B	B + C	B	12/12	3/12	18/36	Joint
P12	B	B + C	B	B	A	A	B	B	B + C	B	B	B	10/12	2/12	14/36	Joint
P13	B	B	B	B	B	B	B	B + C	B + C	B	B	B + C + PE	12/12	3/12	18/36	Joint + pleural effusion
P14	B + IP	B + C	A	B	B	B	A	B + C	B	A + IP	B	A	8/12	2/12	12/36	Joint
P15	A	C	A	B	A	B	A	B	B + C	B + IP	A	B + IP	6/12	2/12	10/36	Joint
P16	B	B + IP	B	B	B + IP	B	B	B + IP	A	A	B	A	9/12	0/12	9/36	Interstitial Syndrome
P17	B	B	B	B + IP	A	B	B	B	A	B	A	A	8/12	0/12	8/36	Interstitial Syndrome
P18	B	B	B	B	A	B + IP	B	B	B	B + C	A	B	10/12	1/12	12/36	Joint

P, patient; A, A-lines pattern; B, B-lines pattern; C, consolidation; IP, irregularity from pleura; PE, pleural effusion; A-lines pattern, marked in green; B-lines pattern, marked in light orange; B-lines pattern plus consolidation, in dark range; PE, pleural effusion plus B-lines pattern plus consolidation marked in red. *, the higher the ratio, the higher the lung involvement area. **Figure 1** carefully describes the regions.

Table 4. Main clinical and laboratory findings of patients with cystic fibrosis.

Patient	Age (years)	Weight (kg)	Height (m)	BMI (kg/m ²)	SpO ₂ (%)	Bacteria	CFTR	Comorbidity	FVC		FEV ₁		FEV ₁ /FVC		FEF _{25-75%}		Bhalla
									Prior	Post	Prior	Post	Prior	Post	Prior	Post	
P1	22	55.0	1.54	23.34	95	SA, AX	F508del/G542X	IP	73	74	55	57	75	77	24	26	21
P2	18	39.8	1.51	17.41	92	SA, MP, NMPA	F508del/F508del	IP + DM	38	39	42	41	99	94	53	46	24
P3*	12	29.8	1.44	14.47	88	SA, MPA, NMPA	F508del/3272-26A>G	No	78	75	49	49	63	65	17	18	23
P4	9	28.4	1.40	14.59	92	SA, NMPA, SM	Unknown	IP	62	73	43	54	67	72	21	37	27
P5	10	41.6	1.48	18.99	97	MPA	F508del/S549R	IP	75	67	63	53	80	87	57	29	24
P6	19	48.2	1.51	21.14	95	SA, MPA, NMPA	F508del/F508del	No	56	57	45	48	73	77	25	27	27
P7	16	42.2	1.51	18.56	96	MPA	F508del/G542X	IP	76	74	50	57	61	71	21	29	20
P8*	19	49.0	1.56	20.11	96	SA	F508del/2183AA>G	No	75	86	63	65	82	74	42	28	18
P9	14	41.8	1.52	18.09	97	SA	R1162X/G542X	IP	104	104	98	102	94	98	94	89	6
P10	9	25.6	1.38	13.44	96	SA	F508del/Y1092X	IP	73	80	65	65	90	92	52	69	7
P11	15	36.0	1.60	14.04	93	SA	F508del/Unknown	IP	34	32	26	25	75	80	16	15	28
P12	12	29.4	1.35	16.13	96	SA	R1162X/R1162X	IP	65	61	49	50	75	83	23	27	30
P13	10	31.9	1.43	15.60	95	SA, NMPA	F508del/F508del	IP	84	85	74	71	89	84	64	61	26
P14	14	46.5	1.67	16.59	96	SA	F508del/F508del	IP	61	66	38	41	59	58	17	19	14
P15	22	58.0	1.57	23.53	97	SA	F508del/1716+18672A>G	No	105	102	103	106	80	81	112	122	23
P16	15	49.9	1.62	19.11	98	SA, MPA, NMPA	F508del/F508del	IP	82	86	78	80	86	84	75	79	9
P17	21	49.4	1.58	19.79	99	MPA	F508del/F508del	IP	83	85	78	81	92	94	66	80	19
P18	19	50.2	1.72	16.97	96	MPA	F508del/F508del	IP	86	81	65	62	84	83	42	32	16

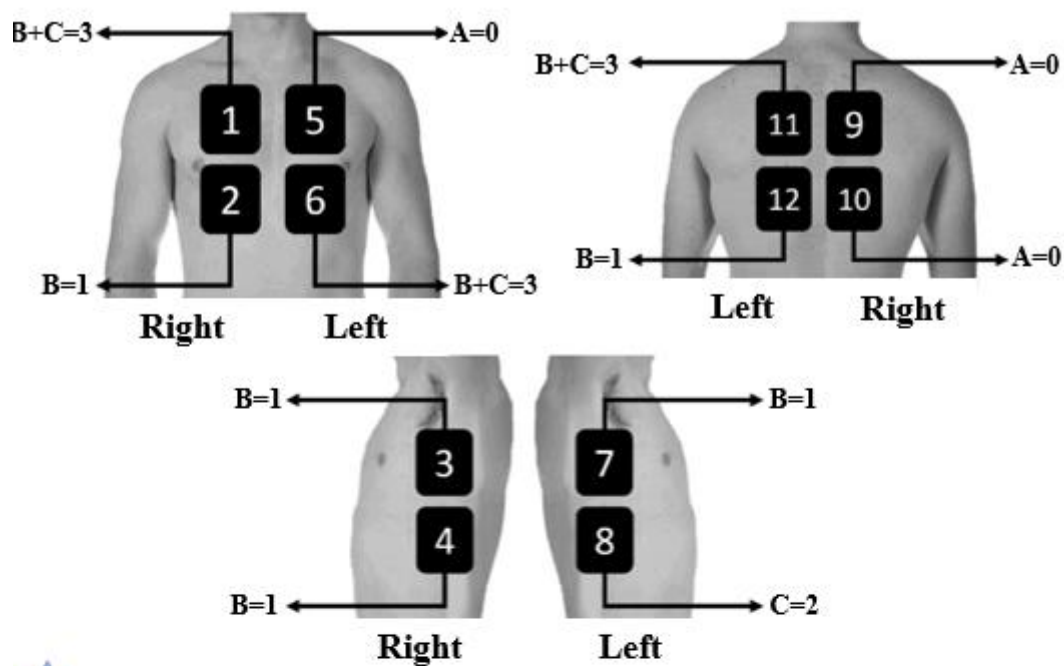
P, patient; *, inhaled antibiotic during lung ultrasound; *CFTR*, Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator; BMI, body mass index; Kg, kilograms; m, meters. SpO₂, transcutaneous oxygen saturation of hemoglobin; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in the first second of forced vital capacity; FEF_{25-75%}, forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity; %, percentage; PI, pancreatic insufficiency; DM, diabetes mellitus; SA, *Staphylococcus aureus*; AX, *Achromobacter xylosoxidans*; MPA, mucoid *Pseudomonas aeruginosa*; NMPA, non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa*; SM, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Table 5. Partial correlation by age between lung ultrasound score, B-lines pattern and anthropometric data and pulmonary function (spirometry and SpO₂) in patients with cystic fibrosis.

Classification and Bhalla score	Weight	Height	BMI	SpO ₂	Pre-BD FVC (%)	Post-BD FVC (%)
---------------------------------	--------	--------	-----	------------------	----------------	-----------------

Ultrasound score	Correlation	−0.579	−0.043	−0.609	−0.728	−0.538	−0.560
	P-value	0.015	0.869	0.009	0.001	0.026	0.019
B-lines pattern	Correlation	−0.610	0.007	−0.701	−0.559	−0.432	−0.413
	P-value	0.009	0.980	0.002	0.020	0.083	0.100
		FVC (Post – Pre BD)	Pre-BD FEV₁ (%)	Post-BD FEV₁ (%)	FEV₁ (Post – Pre BD)	Pre-BD FEV₁/FVC (%)	Post-BD FEV₁/FVC (%)
Ultrasound score	Correlation	−0.084	−0.536	−0.546	−0.070	−0.146	−0.285
	P-value	0.748	0.027	0.023	0.790	0.576	0.267
B-lines pattern	Correlation	0.067	−0.479	−0.434	0.189	−0.132	−0.234
	P-value	0.799	0.051	0.081	0.468	0.612	0.366
		FEV₁/FVC (Post – Pre BD)	Pre-BD FEF_{25-75%} (%)	Post-BD FEF_{25-75%} (%)	FEF_{25-75%} (Post – Pre BD)	Bhalla	
Ultrasound score	Correlation	−0.282	−0.386	−0.370	−0.015	0.607	
	P-value	0.273	0.126	0.144	0.955	0.010	
B-lines pattern	Correlation	−0.200	−0.419	−0.333	0.168	0.358	
	P-value	0.443	0.094	0.192	0.520	0.158	
		Weight	Height	BMI	SpO₂	Pre-BD FVC (%)	Post-BD FVC (%)
Bhalla score	Correlation	−0.377	−0.409	−0.015	−0.449	−0.472	−0.551
	P-value	0.135	0.103	0.954	0.070	0.056	0.022
		FVC (Post – Pre BD)	Pre-BD FEV₁ (%)	Post-BD FEV₁ (%)	FEV₁ (Post – Pre BD)	Pre-BD FEV₁/FVC (%)	Post-BD FEV₁/FVC (%)
Bhalla score	Correlation	−0.286	−0.490	−0.504	−0.085	−0.319	−0.249
	P-value	0.266	0.046	0.039	0.747	0.211	0.335
		FEV₁/FVC (Post – Pre BD)	Pre-BD FEF_{25-75%} (%)	Post-BD FEF_{25-75%} (%)	FEF_{25-75%} (Post – Pre BD)		
Bhalla score	Correlation	0.236	−0.413	−0.423	−0.087		
	P-value	0.361	0.099	0.091	0.739		

BMI, body mass index; SpO₂, transcutaneous oxygen saturation of hemoglobin; BD, inhaled bronchodilator; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in the first second of forced vital capacity; FEF_{25–75%}, forced expiratory flow between 25% and 75% of the forced vital capacity; %, percentage. The correlation with a significant p-value is shown at bold type. Alpha=0.05.



$$\text{Lung ultrasound score} = (3 \times 3) + (1 \times 5) + (2 \times 1) + (0 \times 3) = 16$$

A

B

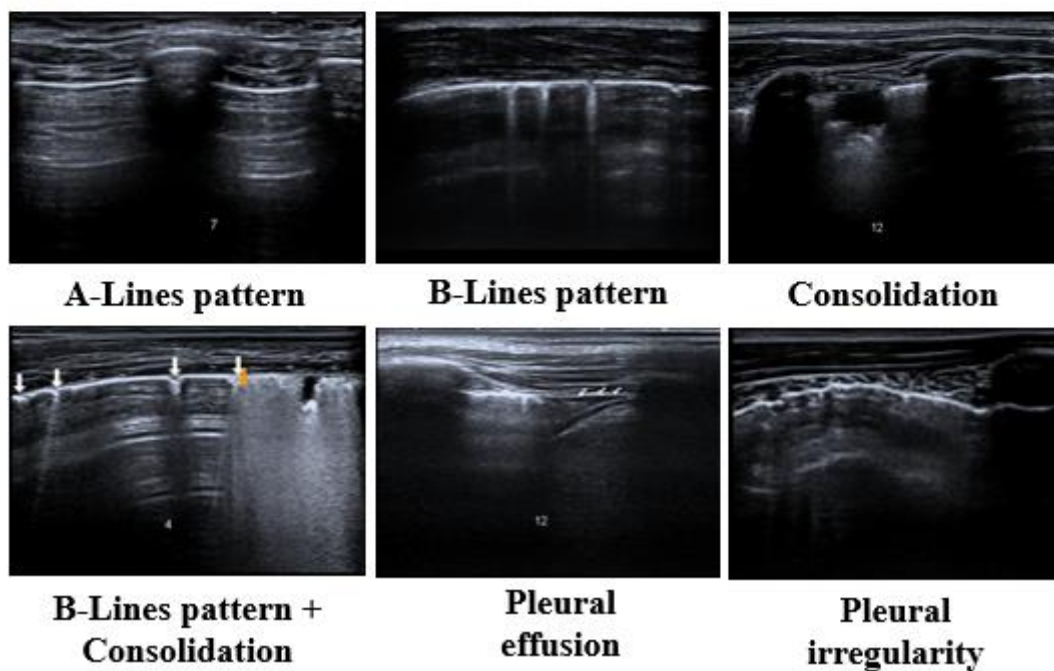


Figure 1. A. International Consensus on lung ultrasound representing the areas assessed in the study: anterior superior, anterior basal, lateral superior, and lateral basal and zones delimited by parasternal and axillary lines (anterior and posterior); concomitantly, dorsal regions (posterior, superior and basal) and those delimited by paravertebral and parascapular lines. **B.** Images of the main findings of the study, including B-lines pattern, consolidation, pleural effusion and pleural irregularity.

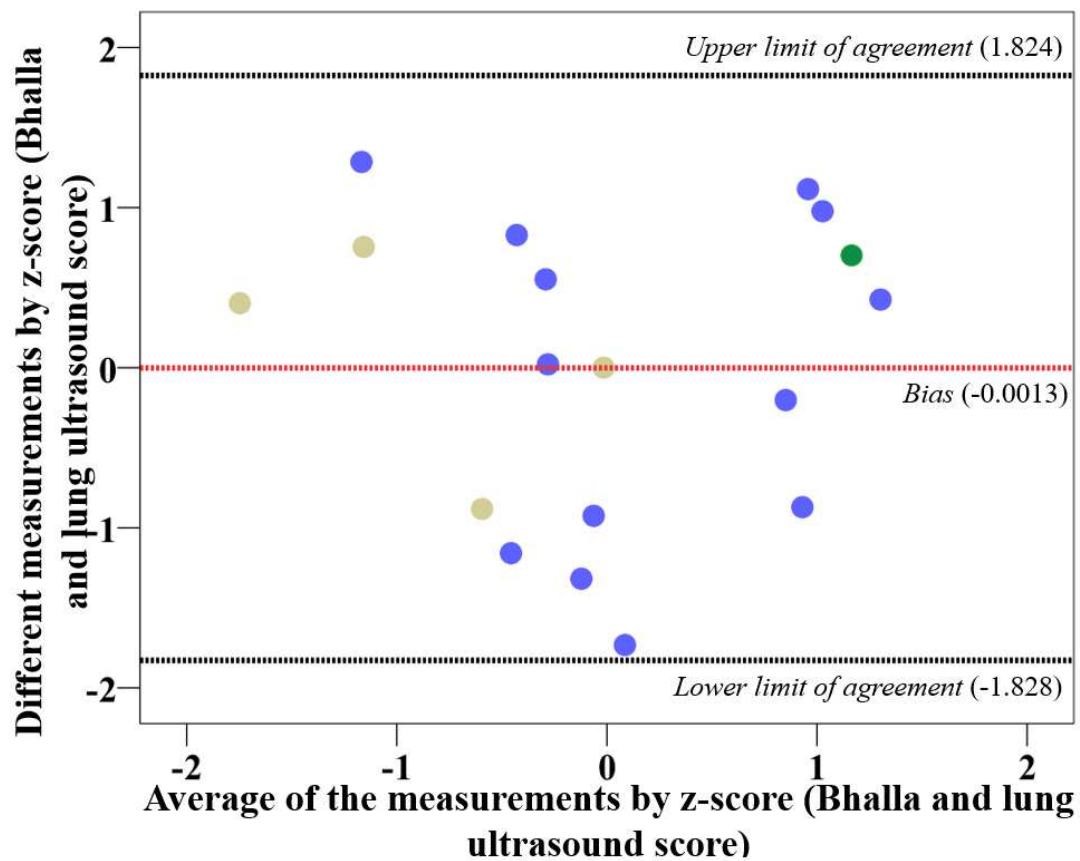


Figure 2. Bland-Altman graph to verify the presence of bias between Bhalla and lung ultrasound scores evaluated by Z-score. We calculated the z-score with the formula $Z = (\text{Absolute value} - \text{Mean}) / \text{Standard deviation}$. In linear regression, we have: $R = 0.001$; $R^2 < 0.001$; $R^2 \text{ adjusted} = 0.61$; $p\text{-value} = 0.996$. (green) presence of pleural effusion; (blue) B-lines pattern plus consolidation (joint); (Brown) B-lines pattern (interstitial syndrome). B, B-lines pattern; A, A-lines pattern; C, Consolidation.

Title: The use of ultrasound as a tool to evaluate pulmonary disease in cystic fibrosis

Supplementary Material 1

Methods

Lung ultrasound

The areas indicated by International Consensus on lung ultrasound: anterior superior, anterior basal, lateral superior and lateral basal and those zones delimited by parasternal and axillary lines (anterior and posterior); concomitantly, dorsal regions (posterior, superior and basal) and those delimited by paravertebral and parascapular lines were also used^{20,21}.

Ultrasound was performed in the Toshiba Aplio 500 device (Canon Medical Systems, Michelle Drive, Tustin, USA), with the linear transducer of high frequency 10 MHz. We established a depth of four focused on the pleural line and hold the pleural assessment of the parties at 34 fps. During the exam, the transducer was positioned in the chest with the marker turned to the cephalic region to obtain cross-sections of costal arches, the two acoustic shadows of the ribs being the images of interest. A cross-sectional evaluation with the transducer positioned in parallel to the costal arches was also held^{23,28}.

A-lines pattern: normal pleural sliding and regular echogenicity of pleural line with predominance of A-lines artefacts. When positioning the transducer longitudinally regarding the trunk, we get the cross section of costal arches – oval-shaped hypoechoic image, with hyperechoic line in its anterior margin and posterior acoustic shadow. The area of contact between the parietal and visceral pleura corresponds to horizontal hyperechoic line between two costal arches – pleural line. Above the pleural line there is

the chest wall and below it, the lung parenchyma. In a healthy lung, sound waves disperse to reach the air medium, preventing the formation of direct images of the lung parenchyma. However, one can observe horizontal and equidistant hyperechoic lines corresponding to reverberation artefacts of the pleural line – A-lines that indicate the presence of air above the pleural line. However, in some diseases such as pneumothorax, the presence of A-lines is common. This way, there is need to assess the pleural line to verify sliding between parietal and visceral pleurae. In the 2D mode, it is possible to observe the dynamic change of the pleural line during the respiratory movement of the rib cage, as a healthy lung features A-lines and positive pleural sliding.

B-lines pattern – interstitial syndrome: the physical and anatomical nature of B-lines is not completely understood. However, its occurrence is associated with fluid in the lung interstitial of hydrostatic or inflammatory origin²⁰. B-lines, also known as comet tail artifacts, feature linear hyperechoic aspect of vertical presentation originated in the pleural line, moving according to the pleural sliding, erasing the A-lines artifacts during its trajectory. The presence of multiple regions of interstitial involvement bilaterally suggests interstitial syndrome.

Interstitial syndrome can be caused by: pulmonary edema, interstitial pneumonia and diffuse lung parenchymal disease. In addition to the situations described, the presence of B-lines is common along with lung damage caused by pneumonia, atelectasis, pulmonary infarction or contusion, pleura diseases, neoplasia and acute respiratory distress syndrome²⁰. In this study, a minimum of three artefacts (B-lines) per region/zone was considered as B-lines pattern.

Consolidation: the pathological process of substitution of the air in the alveoli with fluids allows the observation of consolidations in the lung ultrasound from a subpleural hypoechoic area with irregular margin and heterogeneous texture, with hyperechoic imaging in its inside (static or dynamic air bronchogram). It can present comet's tail artifact (B-line) adjacently to its posterior margin or similar aspect to hepatic parenchyma²².

Several diseases present lung consolidation (pneumonia, atelectasis, embolism, contusion and neoplasia) and the only required condition for imaging consolidation is the need for the image to extend up until the pleura. On the other hand, the attenuation sound waves by air can prevent its observation. However, in around 98.5% of adults with pneumonia, pleural involvement occurs contributing to the evaluation of lung ultrasound²². It is believed that this range is higher among children due to their lower lung volume and thinner chest wall²³⁻²⁶.

Pleural effusion: is represented by an anechoic image between the visceral and parietal pleura due to the atelectasis caused by the extrinsic compression of liquid around the lung. The movement of lung parenchyma during the respiratory cycle can be seen.

The septations can be observed as a linear hyperechogenic image within the effusion, often reaching the pleura. Hyperechoic points in motion can indicate the presence of free debris. Consolidation in the lung foundation can be diagnosed as pleural by chest radiogram imaging in the supine position. In these cases, lung ultrasound can carry out this distinction almost as accurately as HRCT. In addition, it is possible to evaluate the cavity content regarding its fluid aspect (homogeneous and heterogeneous) and the presence of septation. The evaluation of pleural effusion must be carried out at the

diaphragmatic line (thoracic-abdominal transition), near the middle and posterior axillary line.

Bhalla score

The Bhalla score is a computed tomography scan score to assist the assessment of pulmonary involvement, therapeutic effect and selection for transplant. The total score value is obtained by the sum of the points, considering the severity and/or extension of each one of these morphological alterations. The score value ranges from zero (absence of abnormalities) to up to 37 points (severe alterations in all parameters).

Spirometry

For the test, participants had to remain standing using a nasal clip and were requested to make vigorous and prolonged expiratory maneuver to achieve the reproducibility criterium of the FVC maneuver. The equipment was calibrated immediately after the completion of the first morning exam, and the parameters evaluated were (% of predicted):

- (i) forced vital capacity (FVC): volume difference between maximum inspiration and full expiration, performed at the mouth level, very quickly and with maximum effort, being measured in liters. Obtained by asking the individual to conduct maximum inspiration up until its total lung capacity, followed by a quick and intense expiration, with prolonged duration up until exhaling all air.
- (ii) forced expiratory volume in the first second of FVC ($FEV_1\%$), exhaled air volume, in liters, during the first second of FVC, being obtained after the strategy to obtain FVC.
- (iii) relation between FEV_1 and FVC (FEV_1/FVC);
- (iv) forced expiratory flow between 25 and 75% of FVC ($FEF_{25-75\%}$): airflow eliminated during the central part of FVC, measured in liters per second (L/sec).

Statistical analysis

In the study, a descriptive analysis was performed with the use of categorical data by absolute and relative frequency. Numerical data are presented by mean standard deviation; median and minimum and maximum values; interval of confidence of 95% for the average. The normality of the numerical data was evaluated by the following techniques: (i) analysis of descriptive measures for central tendency; (ii) graphical method (normal Q-Q plot, Q-Q plot without trend and boxplot; (iii) statistical testing method (normality tests): Kolmorov-Smirnov and Shapiro-Wilk.

The association between categorical data was carried out by using the Fisher's Exact Test, while in the presence of p-value lower than 0.05, data were described by the Odds Ratio estimate and the conditional maximum-likelihood estimate (cMLE) presentation. At the same time, the association between the numbered data of independent groups was conducted by the Mann-Whitney's U Test of independent samples, these data being presented by median and range (minimum and maximum).

Data obtained in the Bhalla score, spirometry, SpO₂, lung ultrasound, and BMI were compared considering partial correlation for the age. Additionally, the analysis of linear regression between the different measurements (y-axis = [measurement 1 – measurement 2]) and the measurement average (x-axis=[measurement 1 + measurement 2]/2) for bias analysis by comparing the differences between the data in the Bland-Altman graphic, reporting them by pointing out the obtained values in the lung ultrasound score and Bhalla score was done. Data from Bhalla score were called of measurement 1, and those from lung ultrasound of measurement 2. To compare the data, we opted for using the Z-score, this being calculated by the formula $Z = (\text{absolute value} - \text{average} / \text{standard deviation})$.

Reference

20. Volpicelli G, 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;38(4):577-591.
21. Basile V, Di Mauro A, Scalini E, Comes P, Lofù I, Mostert M, Tafuri S, Manzionna MM. Lung ultrasound: a useful tool in diagnosis and management of bronchiolitis. *BMC Pediatr.* 2015;15:63.
22. Lichtenstein DA, Lascols N, Mezière G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004;30(2):276-281.
23. Copetti R, Cattarossi L. Ultrasound diagnosis of pneumonia in children. *Radiol Med.* 2008;113(2):190-198.
24. Shah VP, Tunik MG, Tsung JW. Prospective evaluation of point-of-care ultrasonography for the diagnosis of pneumonia in children and Young adults. *JAMA Pediatr.* 2013;167(2):119-125.
25. Iuri D, De Candia A, Bazzocchi M. Evaluation of the lung in children with suspected pneumonia: usefulness of ultrasonography. *Radiol Med.* 2009;114(2):321-330.
26. Caiulo VA, Gargani L, Caiulo S, Fisicaro A, Moramarco F, Latini G, Picano E, Mele G. Lung ultrasound characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(3):280-287.

28. Esposito S, Papa SS, Borzani I, Pinzani R, Giannitto C, Consonni D, Principi N. Performance of lung ultrasonography in children with community-acquired pneumonia. *Ital J Pediatr.* 2014;40:37.

6. Discussão geral

Em nosso estudo, os pacientes foram classificados, no exame de UP, em acometimento misto (72,2%), caracterizado pela presença de padrão B e consolidação, acometimento misto + derrame pleural (5,6%) e síndrome intersticial (22,2%), definida pela presença do padrão B.

A caracterização do padrão B em todos os participantes e a identificação de comprometimento pleural nos faz refletir sobre o componente inflamatório da FC. Na avaliação do comprometimento intersticial na FC, encontramos maior visibilidade pelo uso da ultrassonografia pulmonar quando comparada a TCAR em todos os pacientes avaliados. Além disso, se ressalta que o padrão B também está associado a alteração difusa do parênquima pulmonar.

A ultrassonografia pulmonar permite explorar a pleura e áreas adjacentes, nas quais, anormalidades intersticiais podem ser detectadas precocemente [Tardella et al., 2018]. Na avaliação de nossos dados, um fato que chama a atenção foi a diversidade de sinais ultrassonográficos sugestivos de doença pulmonar intersticial que são anormalidades da linha pleural, incluindo irregularidades, fragmentações e espessamento, anormalidades subpleurais e presença de distribuição não homogênea bilateralmente das linhas B.

As evidências brasileiras apontam que aproximadamente 30% das crianças e adolescentes com FC têm distúrbio ventilatório moderado ou grave [Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), 2016]. O caminho para mudar este cenário, além das conquistas obtidas com a triagem neonatal, são as intervenções precoces: (i) nutricionais, (ii) vigilância microbiológica e (iii) monitorização da doença pulmonar.

O exame ultrassonográfico pulmonar pode se tornar uma ferramenta robusta na compreensão primária da estrutura e secundária da função pulmonar, visto que a doença pulmonar se desenvolve precocemente na FC. Desta maneira, o entusiasmo na utilização da ultrassonografia pulmonar em neonatologia poderia ser aplicado a doença pulmonar inicial da FC. Na literatura é evidente a elevada correlação entre os marcadores da espirometria e da estrutura pulmonar (obtidos pela radiografia e TCAR), principalmente, na doença pulmonar grave [Judge et al., 2006; Pereira et al., 2014; Panda et al., 2016; Rybacka et al., 2018]. No entanto, na maioria dos casos, alterações estruturais ocorrem antes de alterações funcionais, e muitos pacientes com FC apresentam alterações clínicas (por exemplo, tosse crônica, hipersecreção, muco espesso, alterações na ausculta

pulmonar) na presença de função pulmonar dentro da normalidade. Assim, o uso rotineiro da ultrassonografia pulmonar pode permitir melhor entendimento da associação intrínseca entre função e estrutura, visto que viabilizará a análise frequente dos pacientes, podendo ser realizada em todas as consultas e/ ou intervenções, proporcionando seguimento da deterioração crônica e progressiva da doença pulmonar, uma vez que, em nosso estudo, observamos uma correlação significativa entre os resultados do escore do ultrassom, escore de Bhalla, espirometria, SpO₂ e IMC.

Embora a FC seja uma doença caracterizada por diminuição na função pulmonar, fatores adicionais como a presença de infecções bacterianas e desnutrição pode aumentar a taxa de declínio da mesma. A associação entre o *status* nutricional e a função pulmonar já é bem estabelecida na literatura, onde menores valores de VEF₁ estão associados a menores valores IMC [Gomes et al.,2019]. Em nosso estudo foi verificada correlação entre o IMC, o VEF₁ e o escore ultrassonográfico, nas quais maiores pontuações no escore foram associadas a menores valores de IMC e de VEF₁ o que corrobora para aplicabilidade clínica do UP na FC.

Na busca da correlação com o escore tomográfico de Bhalla, a criação do escore ultrassonográfico permitiu a quantificação do dano estrutural pulmonar na FC. A fisiopatologia da FC está centrada no acometimento progressivo da via aérea, sendo assim, a presença de consolidação obteve uma maior pontuação, quando comparada ao padrão B, uma vez que o acometimento intersticial na FC não é a característica principal da doença. No entanto, os achados do UP em nosso estudo mostram uma incidência elevada de comprometimento intersticial e nos faz refletir sobre a necessidade de melhor manejo clínico da inflamação na doença.

Na literatura tem crescido a quantidade de escores ultrassonográficos principalmente no manejo das doenças agudas, para avaliação da aeração pulmonar, recrutamento alveolar, perfusão pulmonar, resposta a oxigenação na síndrome do desconforto respiratório aguda grave [Haddam et al., 2016]. Santos et al. (2013) criaram um escore de UP simplificado para avaliar lesão pulmonar e a gravidade clínica em pacientes adultos com sepse. Na bronquiolite viral aguda grave, um estudo teve como objetivo avaliar a correlação entre a gravidade de lesões pulmonares diagnosticadas pelo UP utilizando um escore quantitativo de UP [Taveira et., 2018]. Porém, nosso estudo é pioneiro na criação de um escore ultrassonográfico para avaliação da doença pulmonar crônica.

Apesar da ultrassonografia pulmonar ser mais utilizada no manejo das doenças agudas, o interesse em trazer esta ferramenta para avaliação das doenças pulmonares crônicas tem aumentado. Um estudo realizado na Dinamarca utilizou esta ferramenta para identificar síndrome intersticial e o espessamento pleural relacionado à doença pulmonar parenquimatosa difusa em doenças pulmonares císticas raras (Linfagioleiomiomatose, Histiocitose pulmonar de células de Langerhans, dentre outras) e evidenciou correlações significativas com a opacidade em vidro fosco na TCAR [Davidsen et al., 2017]. Em um futuro breve acreditamos que a ultrassonografia pulmonar estará implementada na avaliação da doença pulmonar na FC concomitante às demais técnicas já estabelecidas na literatura (TCAR, Radiografia de tórax) para acrescentar informações ao manejo clínico e para avaliar respostas terapêuticas estabelecidas ao longo do seguimento.

Perspectivas:

- (i) Utilizar a ultrassonografia pulmonar como ferramenta para avaliar a resposta ao tratamento por novos fármacos (corretores, potencializadores da proteína CFTR, antibióticos, anti-inflamatórios) em pacientes exacerbados ou em seguimento clínico;
- (ii) Utilizar a ultrassonografia pulmonar prévia a utilização da TCAR nos primeiros anos de vida;
- (iii) Utilizar precocemente a ultrassonografia para avaliar a inflamação pulmonar precoce permitindo melhor monitorização da inflamação crônica, uma vez que na rotina do seguimento do paciente com FC o foco principal é a busca do controle da inflamação/infecção;
- (iv) Utilizar e comparar a ultrassonografia pulmonar evolutivamente, desde os primeiros anos de vida, e comparação com os marcadores de ferramentas que avaliam a função pulmonar como *lung clearance index* (LCI), óxido nítrico exalado, *multiple breath washout* (MBW);
- (v) estudos multicêntricos;
- (vi) treinamento de pessoal qualificado em UP nos Centros de Referência em FC;
- (vii) correlacionar os achados da ultrassonografia pulmonar com ferramentas modernas de avaliação da estrutura pulmonar, como a ressonância magnética.

7. Conclusões

Os nossos resultados permitiram concluir que, para a população estudada, a ultrassonografia pulmonar:

- (i) Foi segura. Não foram identificadas intercorrências clínicas secundária à realização do exame. O exame é livre de radiação ionizante, rápido, indolor, e realizado sem anestesia;
- (ii) Permitiu a identificação do padrão B em todos os pacientes, além da identificação de consolidação, padrão B + consolidação, derrame pleural e presença das irregularidades pleurais;
- (iii) Teve correlação significativa com a função pulmonar avaliada pela espirometria e saturação transcutânea de oxigênio da hemoglobina;
- (iv) Mostrou correlação e concordância com a tomografia computadorizada de alta resolução quando avaliada pelo escore de Bhalla;
- (v) Os escores da ultrassonografia pulmonar se correlacionaram inversamente com valores de IMC.

8. Referências

Anantham D, Ernst A. Ultrasonography. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, editors. *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2010. p. 445-60.

Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EDFA, Adde FV, Reis FJC, Ribeiro JD, Torres LA, Fuccio MB, Epifanio M, Firmida MC, Damaceno N, Ludwig-Neto N, Maróstica PJC, Rached SZ, Melo SFO; Grupo de Trabalho das Diretrizes Brasileiras de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017; 43(3):219-245.

ATS – American Thoracic Society. Access at 17/11/2018. www.thoracic.org/

Basile V, Di Mauro A, Scalini E, Comes P, Lofù I, Mostert M, Tafuri S, Manzionna MM. Lung ultrasound: a useful tool in diagnosis and management of bronchiolitis. *BMC Pediatr*. 2015; 15:63.

Bedrossian CW, Greenberg SD, Singer DB, et al. The lung in cystic fibrosis. A quantitative study including prevalence of pathologic findings among different age groups. *Hum Pathol* 1976; 7: 195- 204.

Bouhemad B, Zhang M, Lu Q, Rouby JJ. Clinical review: Bedside lung ultrasound in critical care practice. *Crit Care*. 2007;11(1):205.

Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr* 2004; 145:32–38.

Caiulo VA, Gargani L, Caiulo S, Fisicaro A, Moramarco F, Latini G, Picano E, Mele G. Lung ultrasound characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(3):280-287.

Copetti R, Cattarossi L. Ultrasound diagnosis of pneumonia in children. *Radiol Med*. 2008;113(2):190-198.

Copetti R, Soldati G, Copetti P. Chest sonography: A useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc. Ultrasound* 2008; 6: 16.

Davidsen JR, Bendstrup E, Henriksen DP, Graumann O, Laursen CB. Lung ultrasound has limited diagnostic value in rare cystic lung diseases: a cross-sectional study. *Eur Clin Respir J*. 2017;4(1):1330111.

De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(8):662-674.

De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):403-9.

de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WC, de Jongste JC, Brink M, Tiddens HA. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61:80–85.

de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Pare PD, Tiddens HA. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004; 23:93–97.

Dechecchi MC, Tamanini A, Cabrini G. Molecular basis of cystic fibrosis: from bench to bedside. *Ann Transl Med*. 2018; 6(17):334.

Derichs, N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):58-65.

Diacon AH, Brutsche MH, Solèr M. Accuracy of pleural puncture sites: a prospective comparison of clinical examination with ultrasound. *Chest*. 2003;123(2):436-41.

Dominguez A, Gaspar HA, Preto M, Ejzenberg FE. Point-of-care lung ultrasound in paediatric critical and emergency care. *Journal of Paediatrics and Child Health* (2018).

ERS – European Respiratory Society. Access at 17/11/2018. www.ersnet.org/

Esposito S, Papa SS, Borzani I, Pinzani R, Giannitto C, Consonni D, Principi N. Performance of lung ultrasonography in children with community-acquired pneumonia. *Ital J Pediatr*. 2014; 40:37.

Fanen P, Wohlhuter-Haddad A, Hinzpeter A. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. *Int J Biochem Cell Biol* 2014;52:94-102.

Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW 3rd; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr*. 2008; 153:S4-14.

Farrell PM, White TB, Howenstine MS, Munck A, Parad RB, Rosenfeld M, Sommerburg O, Accurso FJ, Davies JC, Rock MJ, Sanders DB, Wilschanski M, Sermet-Gaudelus I, Blau H, Gartner S, McColley SA. Diagnosis of cystic fibrosis in screened populations. *J Pediatr*. 2017; 181S:S33-S44.e2.

Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):802-8.

Folescu TW, Marques Ede A, Boechat MC, Daltro P, Higa LY, Cohen RW. High-resolution computed tomography scores in cystic fibrosis patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa* or *Staphylococcus aureus*. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):41-49.

Gargani L. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012; 9:6.

Gomes A, Hutcheon D, Ziegler J. Association Between Fat-Free Mass and Pulmonary Function in Patients With Cystic Fibrosis: A Narrative Review. *Nutrition in Clinical Practice* (2019).

Gosden CM, Gosden JR. Fetal abnormalities in cystic fibrosis suggest a deficiency in proteolysis of cholecystokinin. *Lancet* 1984; 2:541e6.

Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística (GBEFC). Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), 2016. <http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2018/10/Registro2016.pdf>

Haddam M, Zieleskiewicz L, Perbet S, Baldovini A, Guervilly C, Arbelot C, Noel A, Vigne C, Hammad E, Antonini F, Lehingue S, Peytel E, Lu Q, Bouhemad B, Golmard JL, Langeron O, Martin C, Muller L, Rouby JJ, Constantin JM, Papazian L, Leone M. Lung ultrasonography for assessment of oxygenation response to prone position ventilation in ARDS. *Intensive Care Med* (2016) 42: 1546.

Hamutcu R, Rowland JM, Horn MV, et al. Clinical findings and lung pathology in children with cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 165: 1172- 5.

Hartl D, Latzin P, Hordijk P, et al. Cleavage of CXCR1 on neutrophils disables bacterial killing in cystic fibrosis lung disease. *Nat Med* 2007; 13:1423e30.

Havelock T, Teoh R, Laws D, Gleeson F; BTS Pleural Disease Guideline Group. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(2):ii61-76.

Helbich TH, Heinz-Peer G, Fleischmann D, Wojnarowski C, Wunderbaldinger P, Huber S, Eichler I, Herold CJ. Evolution of CT findings in patients with cystic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:81–88.

Iorio G, Capasso M, Prisco S, De Luca G, Mancusi C, Laganà B, Piscopo MA, Comune V. Lung ultrasound findings undetectable by chest radiography in Children with community-acquired pneumonia. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2018, 44, (8): 1687–1693.

Iuri D, De Candia A, Bazzocchi M. Evaluation of the lung in children with suspected pneumonia: usefulness of ultrasonography. *Radiol Med.* 2009;114(2):321-330.

Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S28- 38.

Judge EP, Dodd JD, Masterson JB, Gallagher CG. Pulmonary abnormalities on high-resolution CT demonstrate more rapid decline than FEV1 in adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2006;130(5):1424-1432.

Khosla R. Lung Sonography, Sonography, Thoires K. (Ed.2012), ISBN: 978-953-307-947-9, InTech. Available from:
<http://www.intechopen.com/books/sonography/lung-sonography>

Koenig SJ, Narasimhan M, Mayo PH. Thoracic ultrasonography for the pulmonary specialist. *Chest*. 2011;140(5):1332-41.

Kreindler JL. Cystic fibrosis: exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies. *Pharmacol Ther.* 2010;125(2):219-29.

Kupfer Y., Seneviratne C., Chawla K., Ramachandran K., Tessler S. Chest tube drainage of transudative pleural effusions hastens liberation from mechanical ventilation. *Chest*. 2011, 139 (3): 519-523.

Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. *Curr. Opin. Crit. Care* 2014; 20: 315–22.

Lichtenstein DA. Should lung ultrasonography be more widely used in the assessment of acute respiratory disease? *Expert Rev Respir Med.* 2010;4(5):533-8.

Lichtenstein DA, Meziere GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure. The BLUE-protocol. *Chest* 2008; 134: 117–25.

Lichtenstein DA, Mezière G, Biderman P, Gepner A. The comet-tail artifact: An ultrasound sign ruling out pneumothorax. *Intensive Care Med.* 1999; 25: 383–8.

Lichtenstein DA, Mezière G, Lascols N et al. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 1231–8.

Lichtenstein DA, Mezière G, Seitz J. The dynamic air bronchogram: a lung ultrasound sign of alveolar consolidation ruling out atelectasis. *Chest.* 2009;135(6):1421-1425.

Lichtenstein DA, Lascols N, Mezière G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004;30(2):276-281.

Linnane BM, Hall GL, Nolan G, et al. Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:1238–44.

Liu J, Cao HY, Fu W. Lung ultrasonography to diagnose meconium aspiration syndrome of the newborn. *J. Int. Med. Res.* 2016; 44: 1534–42.

Liu J, Cao HY, Wang HW, Kong XY. The role of lung ultrasound in diagnosis of respiratory distress syndrome in newborn infants. *Iran J. Pediatr.* 2014; 24: 147–54.

Lommatzsch ST, Aris R. Genetics of cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30(5):531-8.

Long FR, Williams RS, Castile RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2004; 144:154–61.

Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med.* 2016;4(8):e37-e38.

Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Personalized or precision medicine? the example of cystic fibrosis. *Front Pharmacol.* 2017;8:390.

Marson FAL. Disease-modifying genetic factors in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(3):296-308.

Mayo PH. Ultrasound evaluation of the lung. In: Levitov A, Mayo PH, Slonim AD, editors. *Critical care ultrasonography*. New York: McGraw-Hill; 2009. p. 251-8.

Melniker L, Gargani L, Noble VE, Via G, Dean A, Tsung JW et al. 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; 38(4):577-591.

Muller LM. Imaging the pleura. *Radiology* 1993;186:297-309.

Neto FLD, Dalcin PTR, Teixeira C, Beltrami FG. Lung ultrasound in critically ill patients: a new diagnostic tool. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(2):246-256.

Nyilas S, Bauman G, Sommer G, et al. Novel magnetic resonance technique for functional imaging of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701464.

O` Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 373: 1891-1904.

Panda A, Bhalla AS, Sharma R, Mohan A, Sreenivas V, Kalaimannan U, Upadhyay AD. Correlation of chest computed tomography findings with dyspnea and lung functions in post-tubercular sequelae. *Lung India*. 2016; 33(6):592-599.

Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65(1):i1-58.

Pereira FF, Ibiapina Cda C, Alvim CG, Camargos PA, Figueiredo R, Pedrosa JF. Correlation between Bhalla score and spirometry in children and adolescents with cystic fibrosis. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2014;60(3):216-221.

Peris A, Tutino L, Zagli G, Batacchi S, Cianhi G, Spina R, Bonizzoli M, Migliaccio L, Perretta L, Batolini M, Ban K, Balik M. The use of point-of-care-bedside lung ultrasound significantly reduces the number of radiographs and computed tomography scans in critically ill patients. *Anesth Analg*. 2010;111(3):687-692.

Plummer A, Wildman M. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD006682.

Radlović N. Cystic fibrosis. *Srp Arh Celok Lek*. 2012;140(3-4):244-9.

Ramsey BW. Use of lung imaging studies as outcome measures for development of new therapies in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4):359-63.

Ranganathan SC, Stocks J, Dezateux C, et al. The evolution of airway function in early childhood following clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:928–33.

Raskin S, Ramos MD, Pereira-Ferrari L, Estivill X, Casals T, Culpi L. Cystic fibrosis in a southern Brazilian population: characteristics of 90% of the alleles. *Clin Genet* 2007; 72: 218–223. Blackwell Munksgaard, 2007.

Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003;361(9358):681-9.

Regamey N, Jeffery PK, Alton EFW, et al. Airway remodelling and its relationship to inflammation in cystic fibrosis. *Thorax* 2011; 66:624-629.

Regard L, Lafoeste H, Martin C, Chassagnon G, Burgel PR. Ageing with cystic fibrosis: Classical and emerging comorbidities in adults with cystic fibrosis. *Rev Pneumol Clin*. 2018;74(5):279-291.

Renwick J, McNally P, John B, DeSantis T, Linnane B, Murphy P et al. The microbial community of the cystic fibrosis airway is disrupted in early life. *PLoS One*. 2014 ;9(12):e109798.

Roesch EA, Nichols DP, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis: An update. *Pediatric Pulmonology*. 2018; 53:S30–S50.

Rogan MP, Stoltz DA, Hornick DB. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator intracellular processing, trafficking, and opportunities formulation-specific treatment. *Chest*. 2011;139(6):1480-90.

Rogers GB, van der Gast CJ, Cuthbertson L, Thomson SK, Bruce KD, Martin ML et al. Clinical measures of disease in adult non-CF bronchiectasis correlate with airway microbiota composition. *Thorax*. 2013; 68(8):731-7.

Rosenow T. Quantification of CT bronchiectasis and its relationship to ventilation in cystic fibrosis. *Thorax*. 2018;73(1):4.

Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005; 352 (19): 1992-2001.

Rybacka A, Goździk-Spychalska J, Rybacki A, Piorunek T, Batura-Gabryel H, Karmelita-Katulska K. Congruence between pulmonary function and computed tomography imaging assessment of cystic fibrosis severity. *Adv Exp Med Biol*. 2018.

Santos TM, Franci D, Coutinho CMG, Ribeiro DL, Schweller M, Matos-Souza JR, Carvalho-Filho MA. A simplified ultrasound-based edema score to assess lung injury and clinical severity in septic patients. *American Journal of Emergency Medicine* 31 (2013) 1656–1660.

Schechter MS. Reevaluating approaches to cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Pediatric Pulmonology*. 2018; 53: S51–S63.

Scholte BJ, Davidson DJ, Wilke M, et al. Animal models of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2004;3(Suppl 2):183–90.

Seif El Dien HM, Abd Ellatif DAK. The value of bedside lung ultrasonography in diagnosis of neonatal pneumonia. *Egypt J Radiol Nuc Med*. 2013;44(2):339-347.

Shah VP, Tunik MG, Tsung JW. Prospective evaluation of point-of-care ultrasonography for the diagnosis of pneumonia in children and Young adults. *JAMA Pediatr*. 2013;167(2):119-125.

Sileo C, Corvol H, Boelle PY, Blondiaux E, Clement A, Ducou Le Pointe H. HRCT and MRI of the lung in children with cystic fibrosis: comparison of different scoring systems. *J Cyst Fibros*. 2014;13(2):198-204.

Sly PD, Brennan S, Gangell C, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:146–52.

Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, Murray CP, Stick SM. Risk Factors for Bronchiectasis in Children with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2013; 368:1963-1970.

Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice Guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014; 13 Suppl 1: S23- 42.

Sosnay PR, White TB, Farrell PM, Ren CL, Derichs N, Howenstine MS, Nick JA, De Boeck K. Diagnosis of cystic fibrosis in nonscreened populations. *J Pediatr*. 2017;181S:S52-S57.e2.

Sousa M, Servidoni MF, Vinagre AM, Ramalho AS, Bonadia LC, Felício V et al. Measurements of CFTR-mediated Cl⁻ secretion in human rectal biopsies constitute a robust biomarker for Cystic Fibrosis diagnosis and prognosis. *PLoS One*. 2012; 7(10):e47708.

Stick SM, Brennan S, Murray C, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr* 2009; 155:623–8 e621.

Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med*. 2015;372(4):351-62.

Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Filippucci E, Grassi W, Salaffi F. Ultrasound B-lines in the evaluation of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: Cut-off point definition for the presence of significant pulmonary fibrosis. *Medicine* 2018; 97(18):e0566.

Taveira M, Yousef N, Miatello J, Roy C, Claude C, Boutillier B, Dubois C, Pierre AF, Tissières P, Durand P. Can a simple lung ultrasound score predict length of ventilation for infants with severe acute viral bronchiolitis? *Arch Pediatr*. 2018; 25(2):112-117.

Tiddens HA, Stick SM, Davis S. Multi-modality monitoring of cystic fibrosis lung disease: the role of chest computed tomography. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):92-97.

Tiddens HA. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7(3):202-208.

VanDevanter DR, O’Riordan MA, Blumer JL, Konstan MW. Assessing time to pulmonary function benefit following antibiotic treatment of acute cystic fibrosis exacerbations. *Respir Res*. 2010; 11:137.

Vezzani A; Brusasco C; Palermo S; Launo C; Mergoni M; Corradi F. Ultrasound localization of central vein catheter and detection of postprocedural pneumothorax: An alternative to chest radiography. *Critical Care Medicine*. 38(2):533-538, FEB 2010.

Volpicelli G, Caramello V, Cardinale L, Mussa A, Bar F, Frascisco MF. Detection of sonographic B-lines in patients with normal lung or radiographic alveolar consolidation. *Med Sci Monit*. 2008;14(3):CR122-128.

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 (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-591.

Waters V, Smyth A. Cystic fibrosis microbiology: Advances in antimicrobial therapy. *J Cyst Fibros*. 2015.

Weinberg B, Diakoumakis EE, Kass EG, Seife B, Zvi ZB. The air bronchogram: sonographic demonstration. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;147(3):593-595.

Wernecke K. Ultrasound study of the pleura. *Eur Radiol*. 2000;10(10):1515-1523.

Yilmaz HL, Özkaya AK, Sarı Gökay S, Tolu Kendir Ö, S, enol H. Point-of care lung ultrasound in children with community acquired pneumonia. *Am. J. Emerg. Med.* 2017; 35: 964–9.

Zanobetti M, Poggioni C, Pini R. Can chest ultrasonography replace standard chest radiography for evaluation of acute dyspnea in the ED? *Chest.* 2011;139 (5): 1140-7.

Zhang L, Button B, Gabriel SE, Zhang L, Button B, Gabriel SE et al. CFTR delivery to 25% of surface epithelial cells restores normal rates of mucus transport to human cystic fibrosis airway epithelium. *PLoS Biol.* 2009;7(7):e1000155.

9. Apêndices

I. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Implementação da ultrassonografia pulmonar em pacientes com fibrose cística como ferramenta para avaliar a gravidade da doença e a resposta ao tratamento da exacerbação pulmonar”

Responsável: Andressa Oliveira Peixoto – Aluna do programa de pós-graduação em saúde da criança e do adolescente – mestrado – FCM/Unicamp

Número do CAAE: 64515817.4.0000.5404

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. 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 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:

O objetivo deste trabalho é estudar a utilidade da ecografia torácica como ferramenta de avaliação da gravidade da fibrose cística e da resposta ao tratamento da exacerbação pulmonar na população pediátrica portadora da doença. Nas pneumonias adquiridas na comunidade, estudos realizados em pacientes adultos utilizando a

tomografia computadorizada como referência demonstraram superioridade do ultrassom pulmonar (UP) em relação ao raio-X (RX), e embora já existam alguns trabalhos com crianças sugerindo a ecografia pulmonar como alternativa ao RX de tórax, ainda são necessários mais estudos para respaldar sua utilidade na fibrose cística. Por ser um método dependente do examinador, também é preciso estudar as variações entre os diagnósticos realizados por examinadores experientes e por médicos inexperientes submetidos previamente a treinamento teórico-prático.

Procedimentos:

Participando do estudo, o paciente será submetido à realização de ultrassom de tórax durante as consultas de rotina no ambulatório ou mesmo na enfermaria/unidade de terapia intensiva, caso evolua com necessidade de internação hospitalar para tratamento da exacerbação pulmonar. As imagens obtidas serão gravadas para posterior análise por radiologista. Serão feitas comparações entre as imagens obtidas na radiografia e no ultrassom. Também serão avaliados os dados evolutivos da internação, como tempo de internação, necessidade de oxigenioterapia e ocorrência de complicações. As imagens obtidas serão gravadas para posterior análise por radiologista. Serão feitas comparações entre as imagens obtidas no RX e no ultrassom. Também serão avaliados os dados evolutivos da internação, como tempo de internação, necessidade de oxigenioterapia e ocorrência de complicações.

Desconfortos e riscos:

Por se tratar de um exame de imagem isento de radiação ionizante, a realização da ecografia não oferece riscos físicos ao paciente. Além disso, a execução do projeto não acarretará em interferências na condução clínica dos pacientes internados como mudanças ou atrasos na instituição terapêutica. No entanto, a operacionalização do exame ecográfico pode gerar estresse psicológico e emocional em crianças com baixa aceitação à realização do exame. Caso isso ocorra, o exame será interrompido e o paciente será excluído do projeto. O tempo estimado para coleta dos dados ultrassonográficos é de até 30 minutos.

Benefícios:

A execução deste projeto pode ajudar na difusão da ecografia como instrumento na propedêutica do médico pediatra. Além disso, também capacitará os médicos residentes em pediatria e terapia intensiva pediátrica na execução dos exames sonográficos. Os resultados obtidos podem contribuir para literatura científica estabelecer evidência que suporte o uso do UP no diagnóstico e seguimento das crianças com fibrose cística.

Acompanhamento e assistência:

A participação neste estudo não terá influência sobre a condução do caso pela equipe médica responsável.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade e a de seu filho serão mantidas 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. Os dados deste estudo não constaram no prontuário médico do paciente.

Ressarcimento e Indenização:

Não haverá custo para o paciente durante a participação do estudo, visto que os exames serão realizados durante as consultas de rotina ou eventuais internações hospitalares no Hospital de Clínicas da Unicamp. Portanto, não será solicitado ao paciente e à sua família que compareçam ao ambulatório, em dias além das consultas e retornos médicos estabelecidos, pelo seu seguimento clínico habitual.

Os pacientes serão indenizados, caso ocorra lesões físicas, advindas do uso da ultrassonografia e terão respaldo judicial garantido pela Resolução CNS 466/2012 (item IV.3).

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Andressa Oliveira Peixoto, no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Unicamp (Rua Vital Brazil, 251 – Cidade Universitária “Zeferino Vaz” - 4º andar); telefone: (19) 35217901; e-mail: andressa_op@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: 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 sido esclarecimento 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)

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu responsável LEGAL)

Data: ____/____/____.

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 cópia 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: ____/____/____.

II. Ficha Clínica

“Implementação da ultrassonografia pulmonar em pacientes com fibrose cística como ferramenta para avaliar a gravidade da doença e a resposta ao tratamento da exacerbação pulmonar”

Nome: _____ HC:

Responsável:

Data de Nascimento: ____/____/____ **Peso:** _____ **IMC:**

Exame físico:

_____ **Saturação de O₂:**

Crítérios de exacerbação pulmonar: ☐ aumento de tosse ☐ hemoptise ☐
febre ☐ aumento na produção e/ou aparência do escarro ☐ taquipnéia ou
taquidispnéia ☐ inapetência ☐ cansaço e intolerância aos esforços
físicos ☐ perda de peso ☐ novos achados no raio-x ☐ piora na ausculta
pulmonar ☐ redução da sat. O₂
☐ redução da função pulmonar

Espirometria:

Antes da descolonização:

Após a descolonização:

Tipo de descolonização: ☐ via oral ☐ endovenosa Por quantos dias:

CRD (data): _____ (____ / ____
/ ____)

Mutação genética:

Escore de Bhalla modificado

CATEGORIA	0	1	2	3
GRAVIDADE DA BRONQUIECTASIA	Ausente	Leve - Luz levemente maior que vaso	Moderada – 2 - 3x maior que vaso	Grave – luz > 3x vaso
ESPESSAMENTO PERIBRÔNQUICO	Ausente	Parede = vaso	Parede $\leq$ 2x vaso	Parede > 2x
EXTENSÃO DA BRONQUIECTASIA (segmentos broncopulmonares)	Ausente	1 a 5	6 a 9	> 9
EXTENSÃO DAS ROLHAS DE MUCO (segmentos broncopulmonares)	Ausente	1 a 5	6 a 9	> 9
ABCESSOS OU SACULAÇÕES (segmentos broncopulmonares)	Ausente	1 a 5	6 a 9	> 9
GERAÇÃO DA DIVISÃO BRÔNQUICA ENVOLVIDA (bronquiectasia/rolha)	Ausente	Até 4ª geração	Até 5ª geração	Até 6ª geração
NÚMERO DE BOLHAS	Ausente	Unilaterais (não > 4)	Bilaterais (não > 4)	> 4
ENFISEMA (segmentos broncopulmonares)	Ausente	1 a 5	> 5	
COLAPSO / CONSOLIDAÇÃO	Ausente	Subsegmentar	Segmentar/Lobar	
PERFUSÃO EM MOSAICO	Ausente	1 a 5	> 5	
APRISIONAMENTO DE AR	Ausente	1 a 5	> 5	
NÓDULO ACINAR	Ausente	Subsegmentar/ segmentar	Lobar	
ESPESSAMENTO DE SEPTO INTRALOBULAR	Ausente	Subsegmentar/ segmentar	Lobar	Difuso (>1 lobo)
VIDRO FOSCO	Ausente	Subsegmentar/ segmentar	Lobar	Difuso (>1 lobo)

Resultado final: _____

Nome: _____

HC: _____

Data: ____/____/____ Hora: _____

US Pulmonar - Pré-Descolonização

☐ PADRÃO A		☐ PADRÃO A
☐ PADRÃO B		☐ PADRÃO B
☐ CONSOLIDAÇÃO		☐ CONSOLIDAÇÃO
☐ PADRÃO A		☐ PADRÃO A
☐ PADRÃO B		☐ PADRÃO B
☐ CONSOLIDAÇÃO		☐ CONSOLIDAÇÃO
☐ DERRAME PLEURAL		☐ DERRAME PLEURAL
☐ PADRÃO A		☐ PADRÃO A
☐ PADRÃO B		☐ PADRÃO B
☐ CONSOLIDAÇÃO		☐ CONSOLIDAÇÃO

Diagnóstico Ultrassonográfico

☐ Normal ☐ Consolidação Pulmonar ☐ Sd Intersticial ☐ Misto

Operador: _____

Nome: _____

HC: _____

Data: ____/____/____ Hora: _____

US Pulmonar – Pós-Descolonização

☐ PADRÃO A		☐ PADRÃO A
☐ PADRÃO B		☐ PADRÃO B
☐ CONSOLIDAÇÃO		☐ CONSOLIDAÇÃO
☐ PADRÃO A		☐ PADRÃO A
☐ PADRÃO B		☐ PADRÃO B
☐ CONSOLIDAÇÃO		☐ CONSOLIDAÇÃO
☐ DERRAME PLEURAL		☐ DERRAME PLEURAL
☐ PADRÃO A		☐ PADRÃO A
☐ PADRÃO B		☐ PADRÃO B
☐ CONSOLIDAÇÃO		☐ CONSOLIDAÇÃO

Diagnóstico Ultrassonográfico

☐ Normal
 ☐ Consolidação Pulmonar
 ☐ Sd Intersticial
 ☐ Misto

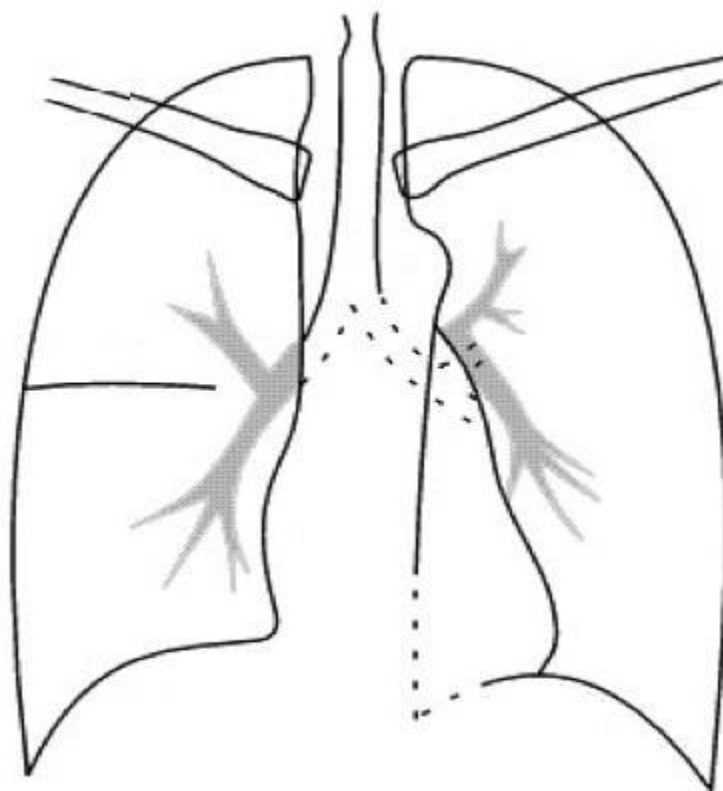
Operador: _____

Nome: _____

HC: _____

Radiografia realizada em: ____/____/____

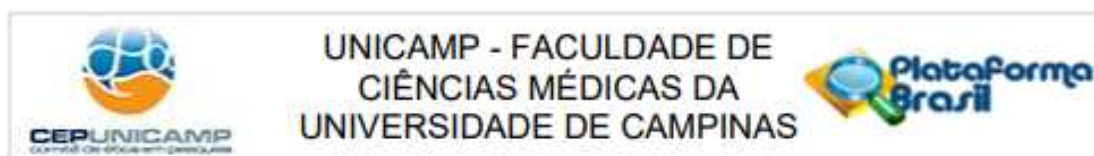
Raio-x Tórax



Laudo da radiografia de tórax/ tomografia de tórax:

Radiologista: _____

III. Folha de Rosto Plataforma Brasil



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Implementação da ultrassonografia pulmonar em pacientes com fibrose cística como ferramenta para avaliar a gravidade da doença e a resposta ao tratamento da exacerbação pulmonar.

Pesquisador: Andressa Oliveira Peixoto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 64515817.4.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.981.925

Apresentação do Projeto:

Na fibrose cística (FC), a doença pulmonar é a principal causa de mortalidade e morbidade. Numerosas ferramentas diagnósticas são utilizadas para avaliar a gravidade da doença pulmonar e considerando que a doença pulmonar na FC evolui rapidamente com deterioração da estrutura e função pulmonar, os exames precisam ser utilizados com maior frequência. Mudanças precoces na estrutura pulmonar não são observadas pela mudança na função pulmonar avaliada pela espirometria, principalmente em crianças. Além disso, existe correlação clínica entre a gravidade do quadro do paciente e a resposta à intervenção terapêutica. Dessa forma, a ultrassonografia torácica (UT) poderia ser uma ferramenta útil para medir a gravidade da doença pulmonar e a resposta ao tratamento em curto, médio e longo prazo, incluindo pequenos períodos de tempo, visto que apesar da espirometria apresentar correlação com a estrutura pulmonar, isto ocorre apenas em casos graves e a tomografia de alta resolução (TCAR) apresenta efeitos colaterais relacionados à carga de radiação. Tanto o raio X, como a TCAR, utilizam radiação e podem causar problemas em longo prazo e não devem ser utilizados com frequência em curtos períodos de tempo, sendo a radiografia indicada anualmente, e a TCAR a cada dois anos na FC. Considerando que a doença pulmonar na FC evolui rapidamente com deterioração da estrutura e função pulmonar, outros

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

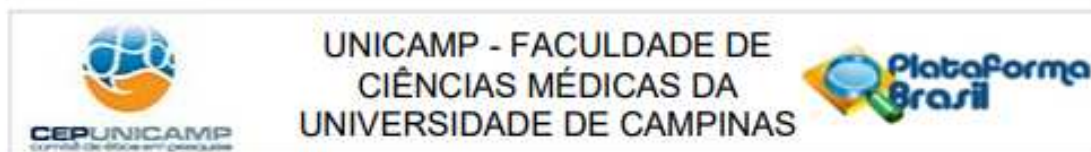
UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.981.925

exames precisam ser utilizados, para medir a gravidade e evolução da doença pulmonar com maior frequência. É, de conhecimento na literatura, que a doença pulmonar pode ser avaliada por sua função, como por exemplo pelo uso da espirometria. A alta correlação entre os marcadores da espirometria e da estrutura pulmonar (obtidos pela radiografia e TCAR) ocorre principalmente na doença grave. Mudanças precoces na estrutura pulmonar (como de vias aeríferas periféricas) não são observados pela mudança na função pulmonar, principalmente em crianças. Em crianças a TCAR poderia ter indicação da evolução do dano pulmonar progressivo, porém seus efeitos colaterais limitam a sua utilização frequente. Outro fator que indica a necessidade de avaliação da doença pulmonar é sua associação com a gravidade clínica do paciente e a resposta a intervenção terapêutica. Nos casos de exacerbação pulmonar não se pode avaliar a resposta ao tratamento pela indicação antes e após o uso da medicação para a descolonização com o uso de radiografia e/ou TCAR, contudo, não existe contraindicação para a realização da UT nos pacientes. Dessa forma, o projeto trabalha com a hipótese de que a UT poderia ser uma ferramenta útil para medir a gravidade da doença pulmonar, e a resposta ao tratamento em curto, médio e longo prazo, incluindo pequenos períodos de tempo, como o tempo necessário para a descolonização em casos de exacerbação pulmonar (em média 15 dias). Será proposto um estudo transversal, prospectivo, analítico, que irá verificar a implementação da UT para avaliar a gravidade da doença pulmonar dos pacientes com fibrose cística (FC), bem como a resposta ao tratamento da exacerbação pulmonar destes pacientes. Por conseguinte, será realizada a classificação dos acometimentos pulmonares em síndrome intersticial, consolidação pulmonar, misto e normal, associados com marcadores de gravidade da FC. Serão estudados todos os pacientes com FC em acompanhamento no ambulatório de FC do Hospital de Clínicas (HC) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) que aceitarem participar do estudo submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unicamp.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

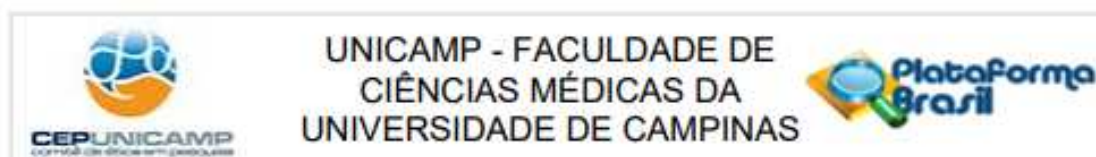
Verificar a implementação da UT para auxiliar a avaliação da gravidade da doença pulmonar dos pacientes com FC e a resposta ao tratamento da exacerbação pulmonar.

Objetivo Secundário:

Utilização da UT como marcador da evolução da doença pulmonar antes e após a descolonização para exacerbação pulmonar aguda.

Objetivo Primário:
Verificar a implementação da UT para auxiliar a avaliação da gravidade da doença pulmonar dos pacientes com FC e a resposta ao tratamento da exacerbação pulmonar.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.981.925

Objetivo Secundário:

Utilização da UT como marcador da evolução da doença pulmonar antes e após a descolonização para exacerbação pulmonar aguda.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo as informações do pesquisador

Riscos:

Não há riscos previsíveis. A ultrassonografia é isenta de radiação, superaquecimento ou outros potenciais nocivos e, portanto, é inócua.

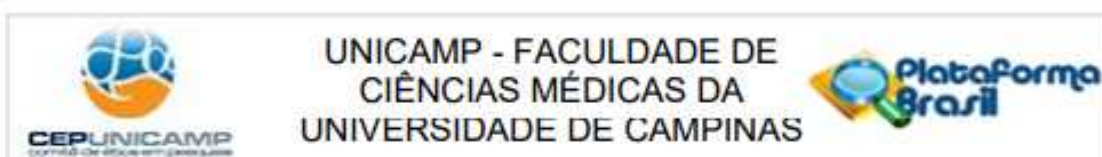
Benefícios:

Ferramenta diagnóstica e de seguimento da doença de forma não invasiva, sem efeitos colaterais ao uso e que amplia a reflexão de diagnósticos diferenciais e melhora o cuidado e a assistência aos pacientes fibrocísticos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este protocolo se refere ao Projeto de Pesquisa de intitulado " Implementação da ultrassonografia pulmonar em pacientes com fibrose cística como ferramenta para avaliar a gravidade da doença e a resposta ao tratamento da exacerbação pulmonar." que será desenvolvido pelo pesquisador responsável Andressa Oliveira Peixoto sob orientação do Prof Dr José Dirceu Ribeiro e co-orientação do Prof. Dr. Fernando Augusto de Lima Marson. A pesquisa foi enquadrada na Área de Ciências da Saúde e embasará a Dissertação de Mestrado da pesquisadora. A Instituição Proponente é o Hospital das Clínicas da UNICAMP. Segundo as Informações Básicas do Projeto, a pesquisa tem orçamento estimado em R\$ 600,00 (Seiscentos reais) e o cronograma apresentado contempla início do estudo para janeiro de 2017, com término em maio de 2018, com a coleta de dados iniciando em abril de 2017. A amostra do estudo será composta por 80 participantes. Será proposto um estudo transversal, prospectivo, analítico, que irá verificar a implementação da UT para avaliar a gravidade da doença pulmonar dos pacientes com fibrose cística (FC), bem como a resposta ao tratamento da exacerbação pulmonar nestes pacientes. Por conseguinte, será realizada a classificação dos acometimentos pulmonares em síndrome intersticial, consolidação pulmonar, misto e normal, associados com marcadores de gravidade da FC. Serão estudados todos os pacientes com FC em acompanhamento no ambulatório de FC do Hospital de Clínicas (HC) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) que aceitarem participar do estudo submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unicamp.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8938 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.981.925

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

- 1 - Folha de Rosto Para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos: Foi apresentado o documento "folha_rosto_ultrassom.pdf" devidamente preenchido, datado e assinado.
- 2 - Projeto de Pesquisa: Foram analisados os documentos "Projeto_ultrassom_Andressa.pdf" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_824267.pdf" de 13/03/2017. Adequado
- 3 - Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Informações sobre orçamento financeiro incluídas no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_824267.pdf" de 13/03/2017. De acordo com o pesquisador a pesquisa tem orçamento zero. Adequado.
- 4 - Cronograma: Informações sobre o cronograma incluídas nos documentos "Projeto_ultrassom_Andressa.pdf" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_824267.pdf" de 13/03/2017. Adequado.
- 5 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Foi apresentado o documento "TLCE_projeto_ultrassom_Andressa.pdf". Adequado

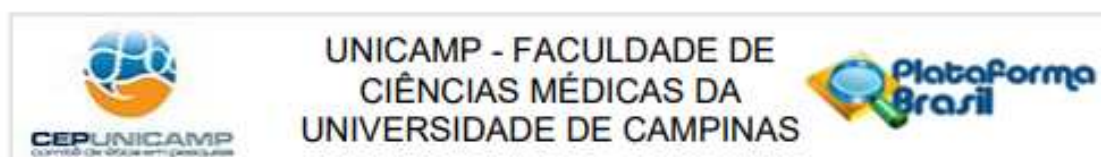
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas pendências foram respondidas adequadamente. O projeto está adequado para o desenvolvimento com seres humanos

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante 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 (quando aplicável).
- 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 da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao 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: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.981.925

Folha de Rosto	folha_rosto_ultrassom.pdf	06/01/2017 14:56:22	Andressa Oliveira Peixoto	Aceito
----------------	---------------------------	------------------------	------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 24 de Março de 2017

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
 (Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8938 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

IV. Atividades desenvolvidas durante o mestrado

- **Participante do XXV Curso Teórico-Prático de Pneumologia Pediátrica** do Hospital da Criança Santo Antônio, em Porto Alegre – RS, no período de 02 a 04 de agosto de 2018, totalizando 23 horas.
- **Ministrou conferência** sobre o tema “Tosse aguda e crônica em crianças” na Programação Científica Semanal da Disciplina de Otorrinolaringologia – Faculdade de Ciências Médicas – Unicamp, no dia 25/05/2018.
- Curso de Difusão Científica **Ultrassonografia Point of Care**, ministrado pela Faculdade de Ciências Médicas – Unicamp, nos dias 26 e 27/11/2016, com carga horária de 12 horas aula.
- **Participou** do 17º Congresso Paulista de Pneumologia e Tisiologia nos dias 15, 16, 17 e 18 de novembro de 2017 em São Paulo – SP.
- **Palestrante no curso pré-jornada** do I Encontro de Alunos da Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, IV Encontro de Residentes e Ex-Residentes da Pediatria FCM/ Unicamp e VII Jornada de Pediatria, nos dias 10 e 11 de novembro de 2017, com carga horária total de 16 horas.
- Participação da **Reunião Científica** do Departamento de Pediatria do Hospital Vera Cruz, **apresentando o tema** “Pneumonia Comunitária e Crise de Asma – Abordagem no Pronto-Socorro”, em abril de 2017.
- Avaliador de Estação nas XIV, XV, XVI e XVII **Avaliação de Competências Clínicas do Internato Médico** nos anos de 2014, 2015, 2016 e 2017.
- **Participou na qualidade de entrevistadora da Banca Examinadora** do exame de Seleção de Residentes de Terceiro Ano em Especialidades Pediátricas (Pneumologia Pediátrica), no departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, nos anos de 2015, 2016 e 2017.
- **Participação** do I Encontro de Atualização em Terapia Nutricional na Fibrose Cística, realizado em 17 de setembro de 2016, com carga horária de 8 horas.
- **Participou** do XI Congresso Latinoamericano de Fibrose Cística e XV Congresso Brasileiro de Pneumologia Pediátrica, realizado em Florianópolis – SC, no período de 13 a 16 de abril de 2016, com carga horária de 36 horas.
- **Obtenção do Título de Especialista em Pneumologia Pediátrica** pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) em 2016.
- **Apresentou caso clínico** de fibrose cística para discussão com o prof. Niels Hoiby (University of Copenhagen) no Brazil-Denmark Meeting on Cystic Fibrosis Microbiology, em 13 de outubro de 2015, em Campinas – SP.
- **Curso de Formação de Instrutores em Simulação Clínica Realística.** (Carga horária: 24h). Laerdal Medical e Area Training & Consulting, LAERDAL, Brasil.

V. Produção Científica

- Takesaki N.A ; **Peixoto, A. O.** ; Fraga, A. M. A. ; Belluomini, F.; Carvalho, T. B. . Acidente crotálico: quando um 'espinho' faz a diferença. 2017. (**Apresentação de Trabalho/Congresso**).
- Takesaki N.A ; **Peixoto, A. O.** ; Ribeiro, J. D. ; Teodoro, L. G. . Efeitos dos corticóides inalatórios sobre o crescimento de crianças com asma. Revisão sistemática. 2017. (**Apresentação de Trabalho**).
- **Peixoto, A. O.** ; Marson, F. A. L. ; Toro, A. A. D. C. ; Ribeiro, J. D. . Bronchiectasis: an untold story. Pneumologia Paulista, v. 30, p. 39, 2017.
- **Peixoto, A. O.** ; Ribeiro, J. D. ; Costa, R. M. ; Marson, F. A. L. . Plastic Bronchitis: A Case Report. Global Journal of Allergy, v. 3, p. 22-26, 2017.
- Faria, AG; Marson, FAL; Gomez, CCS; Ribeiro, MAGO; Moraes, LB; Servidoni, MF; Bertuzzo, CS; Sakano, E; Goto, M; Paschoal, IA; Pereira, MC; Hessel, G; Levy, CE; Toro, AADC; **Peixoto, AO**; Simões, MCR; Lomazi, EA; Nogueira, Roberto JN; Ribeiro, AF; Ribeiro, JD. Quality of sweat test (ST) based on the proportion of sweat sodium (Na) and sweat chloride (Cl) as diagnostic parameter of cystic fibrosis: are we on the right way?. Diagnostic Pathology, v. 11, p. 103, 2016.
- Marson,F.A.L.; Bertuzzo, C. S. ; **Peixoto, A. O.** ; Ribeiro, M. A. G. ; Araujo, T. K. ; Ribeiro, J. D. . What the genetic 'speaks' about the allergic asthma. In: XI Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Neumologia Pediátrica / XV Congreso Latinoamericano de Fibrosis Quística / XV Congresso Brasileiro de Pneumologia Pediátrica, 2016, Florianópolis/SC. Brasil. Pediatric Pulmonology - XI SOLANEP International Congress / XV Cystic Fibrosis Latinamerican Congress / XV Brazilian Congress of Pediatric Pulmonology. Hoboken: Wiley Online Library, 2016. v. 51. p. S32-S32.
- Marson,F.A.L.; Bertuzzo, C. S. ; Ribeiro, M. A. G. ; **Peixoto, A. O.** ; Alvarez, A. E. ; Ribeiro, J. D. . Severe acute viral bronchiolitis and allergic asthma: a possible genetic response commom. In: XI Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Neumologia Pediátrica / XV Congreso Latinoamericano de Fibrosis Quística / XV Congresso Brasileiro de Pneumologia Pediátrica, 2016, Florianópolis/SC. Brasil. Pediatric Pulmonology - XI SOLANEP International Congress / XV Cystic Fibrosis Latinamerican Congress / XV Brazilian Congress of Pediatric Pulmonology. Hoboken: Wiley Online Library, 2016. v. 51. p. S22-S22.
- Marson,F.A.L.; Bertuzzo, C. S. ; **Peixoto, A. O.** ; Ribeiro, M. A. G. ; Araujo, T. K. ; Ribeiro, J. D. . What the genetic 'speaks' about the allergic asthma. 2016. (**Apresentação de Trabalho/Congresso**).
- Marson,F.A.L.; Bertuzzo, C. S. ; Ribeiro, M. A. G. ; **Peixoto, A. O.** ; Alvarez, A. E. ; Ribeiro, J. D. . Severe acute viral bronchiolitis and allergic asthma: a possible genetic response commom. 2016. (**Apresentação de Trabalho/Congresso**).

VI. Artigos submetidos aguardando aprovação

- Gomez, CCS; Parazzi, PFL; Clinkspoor, KJ; Mauch, RM; Pessine, FBT; Levy, CE; **Peixoto, AO**; Ribeiro, MAGO, Ribeiro, AF; Conrad, D; Quinton, PM; Marson, FAL; Ribeiro, JD. Safety, tolerability and effects of sodium bicarbonate inhalation in cystic fibrosis.
- Souza, TH; Nadal, JAH; **Peixoto, AO**; Brandão, MB. Lung Ultrasound in Children with Pneumonia: Inter-Operator Agreement on Specific Thoracic Regions.

VII. Aprovações em concursos públicos

- Concurso público pela Fundação de Desenvolvimento da Unicamp (FUNCAMP) para o cargo de médica assistente da disciplina de Pneumologia Pediátrica no Hospital de Clínicas da Unicamp.
- Concurso público pela Unicamp para o cargo de médica assistente do serviço de emergência pediátrica do Hospital de Clínicas da Unicamp.

10. Anexos

I. Escore de Bhalla modificado

Parâmetros na TCAR	Escore			
	0	1	2	3
Gravidade das bronquiectasias	Ausente	Lúmen discretamente maior que o vaso adjacente	Lúmen 2 a 3 vezes maior que o vaso adjacente	Lúmen 3 vezes maior que o vaso adjacente
Espessamento das paredes brônquicas	Ausente	Espessamento da parede da via aérea igual ao vaso adjacente	Espessamento da parede da via aérea menor ou igual a duas vezes o vaso adjacente	Espessamento da parede da via aérea duas vezes maior que o vaso adjacente
Extensão das bronquiectasias (SBP)	Ausente	1-5	6-9	> 9
Extensão da formação de tampões mucosos (SBP)	Ausente	1-5	6-9	> 9
Saculações/abscessos (SBP)	Ausente	1-5	6-9	> 9
Gerações de divisões brônquicas envolvidas (bronquiectasias/tampões mucosos)	Ausente	Até 4ª geração	Até 5ª geração	Até 6ª geração e distal
Número de bolhas	Ausente	Unilateral	Bilateral (não > 4)	> 4
Enfisema (SBP)	Ausente	1-5	> 5	
Colapso/consolidação	Ausente	Subsegmentar	Segmentar/lobar	
Padrão de atenuação em mosaico ^a	Ausente	1-5	> 5	
Aprisionamento de ar ^a	Ausente	1-5	> 5	
Nódulo acinar ^a	Ausente	Subsegmentar/segmentar	Lobar	
Espessamento de septos intralobulares ^b	Ausente	Subsegmentar/segmentar	Lobar	Difuso (> 1 lobo)
Infiltrado em vidro fosco ^b	Ausente	Subsegmentar/segmentar	Lobar	Difuso (> 1 lobo)

Judge et al. Chest. 2006