

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ACHADOS TOMOGRÁFICOS VASCULARES PULMONARES NA SÍNDROME  
HEPATOPULMONAR: CONCORDÂNCIA INTRA E INTEROBSERVADOR E  
RELAÇÃO COM A GRAVIDADE DA DOENÇA

Luciano Folador

Porto Alegre, 2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

ACHADOS TOMOGRÁFICOS VASCULARES PULMONARES NA SÍNDROME  
HEPATOPULMONAR: CONCORDÂNCIA INTRA E INTEROBSERVADOR E  
RELAÇÃO COM A GRAVIDADE DA DOENÇA.

Luciano Folador

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como  
requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Basso Gazzana

Coorientador: Prof. Dr. Felipe Soares Torres

Porto Alegre, 2019

### CIP - Catalogação na Publicação

Folador, Luciano  
ACHADOS TOMOGRÁFICOS PULMONARES NA SÍNDROME  
HEPATOPULMONAR: CONCORDÂNCIA INTRA E INTEROBSERVADOR E  
RELAÇÃO COM A GRAVIDADE DA DOENÇA / Luciano Folador.  
-- 2019.  
55 f.  
Orientador: Marcelo Basso Gazzana.

Coorientador: Felipe Soares Torres.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,  
BR-RS, 2019.

1. Síndrome Hepatopulmonar. 2. Tomografia  
computadorizada. 3. Diagnóstico. 4. Anormalidades  
Pulmonares. 5. Concordância. I. Gazzana, Marcelo  
Basso, orient. II. Torres, Felipe Soares, coorient.  
III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Ildo e Shirlei, que investiram a maior parte do seu tempo, suor e trabalho para que eu pudesse ter uma educação de qualidade. Todo esforço deles resultou em oportunidades para mim que eles jamais sonharam para suas próprias vidas.*

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcelo Basso Gazzana, pela oportunidade de tornar esse objetivo possível, acolhendo-me sobre sua orientação no programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Felipe Soares Torres, pelo incentivo e suporte incansável nesse projeto. O mestrado é apenas um dos diversos momentos em que seu apoio foi fundamental para que eu pudesse atingir voos mais altos na minha vida e carreira.

Aos meus colegas, Dra. Juliana Fischman Zampieri e Betina Chavert Machado, pela ajuda na coleta de dados, base de todo o projeto.

À minha noiva, Samara Bárbara Marafon, por fazer minha vida mais feliz.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS .....	1
LISTA DE FIGURAS .....	2
Figuras da introdução e referencial teórico .....	2
Figuras do artigo .....	2
LISTA DE TABELAS .....	3
Tabelas da introdução e referencial teórico .....	3
Tabelas do artigo .....	3
RESUMO .....	4
ABSTRACT .....	6
1. INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO .....	7
1.1. Conceitos em Síndrome Hepatopulmonar .....	7
1.2. Epidemiologia .....	8
1.3. Fisiopatologia.....	8
1.4. Manifestações clínicas e prognóstico .....	10
1.5. Diagnóstico e avaliação da gravidade .....	12
1.6. Avaliação pela radiografia e pela tomografia de tórax .....	14
1.7. Tratamento .....	17
2. JUSTIFICATIVA.....	19
3. OBJETIVOS.....	20
3.1 Objetivo primário: .....	20
3.2. Objetivos secundários: .....	20
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO .....	21
5. ARTIGO .....	25
6. CONCLUSÕES .....	47
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS .....	48
8. ANEXOS .....	50
8.1 Parecer com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa .....	50
8.2 Ficha de coleta .....	54

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CO: monóxido de carbono

CT: Computed Tomography (*tomografia computadorizada*)

DVIP: dilatações vasculares intrapulmonares

ETTM: ecocardiograma transtorácico com microbolhas

HPS: Hepatopulmonary Syndrome (*Síndrome Hepatopulmonar*)

NYHA: New York Heart Association

PA-aO<sub>2</sub>: gradiente alvéolo-arterial

PaO<sub>2</sub>: pressão parcial arterial de oxigênio ou partial arterial oxygen pressure

SF – 36: Medical Outcomes Study Questionnaire Short Form 36 Health Survey

SHP: Síndrome Hepatopulmonar

TC: tomografia computadorizada

TIPS: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunting (*Shunt Portossistêmico Intra-hepático Transjugular*).

## LISTA DE FIGURAS

### Figuras da introdução e referencial teórico

Figura 1. Fisiopatologia da Síndrome Hepatopulmonar.....10

Figura 2. Algoritmo de investigação diagnóstica da Síndrome Hepatopulmonar.....14

### Figuras do artigo

**Figure 1:** Linear correlation between partial pressure of oxygen ( $\text{PaO}_2$ ) and the artery-to-bronchus ratio (ABR) for observer 1 and 2.....37

**Figure 2:** Intrabserver limits of agreement with the Bland and Altman technique.....38

**Figure 3:** Interobserver limits of agreement with the Bland and Altman technique .....39



## LISTA DE TABELAS

### Tabelas da introdução e referencial teórico

**Tabela 1.** Manifestações respiratórias em pacientes com hepatopatia avançada.....16

### Tabelas do artigo

**Table 1:** Patient Demographics and Clinical Characteristics. ....32

**Table 2:** Prevalence of peripheral pulmonary vascular abnormalities.....35

**Table 3:** Intraobserver and interobserver reliability of qualitative and quantitative abnormal high-resolution computed tomography findings.....36

**Table 4:** Measurements of peripheral and central pulmonary vasculature.....37

## RESUMO

**Introdução:** A síndrome hepatopulmonar (SHP) é uma patologia caracterizada por um defeito da oxigenação do sangue arterial causado por dilatações vasculares intrapulmonares (DIVP). O objetivo desse estudo foi estabelecer a prevalência de anormalidades vasculares pulmonares do tipo 1 e do tipo 2 na tomografia computadorizada de tórax (TC) de pacientes com cirrose e SHP, caracterizar a concordância intra e interobservador e analisar a associação destes achados com critérios de gravidade da SHP.

**Materiais e Métodos:** Dois radiologistas torácicos independentemente e retrospectivamente avaliaram as TC de tórax de 38 pacientes com SHP. Eles classificaram as anormalidades vasculares como tipo 1, tipo 2 ou ausência de anormalidade. Além disso, mediram os diâmetros da artéria pulmonar principal, dos ramos direito e esquerdo da artéria pulmonar, e artérias e brônquios subsegmentares. O objetivo primário do estudo foi avaliar a prevalência das alterações vasculares pulmonares do tipo 1 e do tipo 2 na tomografia computadorizada de tórax de pacientes com cirrose e SHP. Os objetivos secundários foram caracterizar a concordância intraobservador e concordância interobservador dos achados tomográficos anormais relacionados a SHP e a associação desses achados com a pressão parcial arterial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ).

**Resultados:** A prevalência geral de anormalidades vasculares pulmonares foi 28,9% (intervalo de confiança 95%: 15,4 – 45,9%), sendo que, 26,3% dos pacientes tinham anormalidade do tipo 1 (13,4 – 43,1%) e 2,6% tinham anormalidade do tipo 2 (0,0 – 13,8%). O coeficiente Kappa de concordância intraobservado foi 0,666 (0,40 – 0,91) e do coeficiente Kappa de concordância interobservador foi 0,443 (0,12 – 0,77). Não foi observada associação entre a presença de anormalidades vasculares pulmonares na TC e os valores da  $\text{PaO}_2$ .

**Conclusão:** A prevalência de anormalidades vasculares pulmonares do tipo 1 e do tipo 2 na TC de tórax de pacientes com cirrose e SHP é menor que àquela previamente citada na literatura médica

e essas anormalidades não tem correlação com a PaO<sub>2</sub>. A concordância intra e interobservador das alterações vasculares pulmonares medidas na tomografia computadorizada de tórax de pacientes com cirrose e SHP foi, respectivamente, moderada e fraca.

**Palavras-chave:** Tomografia computadorizada, Síndrome Hepatopulmonar, concordância, anormalidades pulmonares, diagnóstico.

## ABSTRACT

**Purpose:** Hepatopulmonary syndrome (HPS) is defined as an arterial oxygenation defect induced by intrapulmonary vascular dilatations associated with hepatic disease. The purpose of this study was to establish the prevalence of type 1 and type 2 pulmonary vascular abnormalities on chest computed tomography (CT) in patients with cirrhosis and HPS, and to characterize intra- and interobserver reliability.

**Materials and Methods:** Two thoracic radiologists independently and retrospectively evaluated chest CT scans from 38 cirrhosis patients with HPS. They classified the pulmonary vascular abnormalities as type 1, type 2, or absence of abnormality. Furthermore, they measured the diameters of the main pulmonary artery, right and left pulmonary arteries, and subsegmental pulmonary arteries and bronchi. The primary endpoint was the prevalence of type 1 and 2 pulmonary vascular abnormalities on chest CT in patients with cirrhosis and HPS. Secondary endpoints were intraobserver reliability, and interobserver reliability of abnormal CT findings related to HPS, and the correlation of these findings with partial arterial oxygen pressure (PaO<sub>2</sub>).

**Results:** The overall prevalence of pulmonary vascular abnormalities was 28.9% (95% confidence intervals: 15.4%, 45.9%). Moreover, 26.3% of patients had a type 1 abnormality (13.4%, 43.1%) and 2.6% of patients had a type 2 abnormality (0.0%, 13.8%). The intraobserver reliability kappa value was 0.666 (0.40, 0.91) and the interobserver kappa value was 0.443 (0.12, 0.77). We did not observe any association between pulmonary vascular abnormalities on CT and PaO<sub>2</sub> values.

**Conclusion:** There is a lower prevalence of type 1 and type 2 pulmonary vascular abnormalities on high resolution chest CT of patients with cirrhosis and HPS than previously cited in medical literature, and these abnormalities are not correlated with PaO<sub>2</sub>. Intraobserver and interobserver reliabilities of abnormal CT findings related to HPS were moderate and weak, respectively.

## 1. INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

A Síndrome Hepatopulmonar (SHP) é uma doença prevalente em portadores de doença hepática, sobretudo nas de evolução crônica. Ela causa sintomas que prejudicam a qualidade de vida dos pacientes, bem como tem impacto negativo no prognóstico destes indivíduos. Há necessidade de seguir um algoritmo adequado de investigação, a fim de realizar um diagnóstico correto, onde os exames de imagem têm seu papel. O principal método terapêutico é o transplante hepático, sendo que as outras medidas, farmacológicas ou não, tem um baixo grau de evidência.

### 1.1. Conceitos em Síndrome Hepatopulmonar

A SHP é uma patologia caracterizada por um defeito da oxigenação do sangue arterial causado por dilatações difusas ou localizadas dos capilares pulmonares e, menos frequentemente, por comunicações arteriovenosas pleurais e pulmonares em um contexto de paciente com doença hepática. Trata-se, portanto, de uma síndrome clínica composta por uma tríade de achados, quais sejam defeito de oxigenação do sangue arterial, doença hepática e dilatações vasculares(1-4). É importante ressaltar que a presença de doença cardíaca ou pulmonar concomitante não exclui *a priori* o diagnóstico de SHP.

Em 1884, Fluckiger descreveu o caso de uma paciente feminina com cirrose hepática, cianose e baqueteamento digital, que pode corresponder a uma paciente com SHP(3,5). O termo síndrome hepatopulmonar foi criado por Kennedy e Knudson em 1977(6). Na década de 90, as atuais definições foram criadas, e foi determinado que a SHP pode estar presente em qualquer outra doença hepática aguda ou crônica, tais como a Síndrome de Budd-Chiari, a hepatite autoimune e a hepatite fulminante, dentre outras(7).

## 1.2. Epidemiologia

Estima-se que a SHP esteja presente em 4 a 47% dos adultos com doença hepática terminal(1,2). A ampla variação na prevalência de SHP é decorrente dos diferentes critérios diagnósticos utilizados. Mais especificamente, diferentes pontos de corte para o gradiente alvéolo-alveolar ( $PA-aO_2$ ) e pressão parcial arterial de oxigênio ( $PaO_2$ ) usados para definir anormalidade na troca gasosa(1,8).

Além disso, os principais métodos diagnósticos utilizados para avaliar a presença de dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) têm diferente sensibilidade, também causando variação na prevalência(1,3,4,9). Os principais métodos diagnósticos para confirmação da presença de DIVP são ecocardiograma transtorácico ou transesofágico com microbolhas e cintilografia pulmonar perfusional com tecnécio-99m(4).

## 1.3. Fisiopatologia

Dilatação dos capilares pulmonares é o principal distúrbio anatômico da SHP, levando ao declínio da oxigenação do sangue arterial devido a formação de shunt intrapulmonar (7). O diâmetro dos capilares dilatados varia de 15 -100 $\mu$ m, atingindo em alguns casos até o 500 $\mu$ m, quando a SHP está presente, enquanto normalmente o diâmetro desse capilares varia entre 8 - 15  $\mu$ m(10). Além disso, algumas diminutas fístulas arteriovenosas pleurais e pulmonares e anastomoses venosas porto-pulmonares podem estar presentes(10).

Além disso, a cirrose causa uma combinação paradoxal de ausência ou redução do tônus dos vasos pulmonares e inibição da vasoconstrição pulmonar causada pela hipoxemia, aumentando o fluxo sanguíneo pulmonar (4). Soma-se ainda o estado hiperdinâmico circulatório sistêmico causado pela cirrose (7).

Também foi observado um aumento na espessura das paredes dos capilares e vênulas pulmonares em pacientes com SHP devido a deposição de colágeno(2). Essa alteração

causa um aumento na distância entre o alvéolo e a fluxo sanguíneo central nos capilares pulmonares. Essa distância torna-se excessiva prejudicando a troca gasosa, sendo responsável pelo redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (CO) documentada nesses pacientes, a qual é um índice de troca gasosa através da membrana alvéolo-capilar (3).

Inicialmente, os estágios mais precoces da SHP são caracterizados por um gradiente alvéolo-arterial elevado com ou sem redução da PaO<sub>2</sub> em ar ambiente causado pelo distúrbio da difusão-perfusão pulmonar devido a dilatação dos capilares pulmonares e alteração do tônus vascular pulmonar. Já em estágios mais avançados, associam-se os componentes de shunt vascular intrapulmonar e redução da capacidade difusão do oxigênio com consequente marcada redução da PaO<sub>2</sub> em ar ambiente(2).

A maioria dos casos de SHP foram descritas em um contexto clínico de cirrose e hipertensão portal; entretanto, existem controvérsias se a frequência e a gravidade da SHP estão associadas com a gravidade da disfunção hepática e do grau de hipertensão pulmonar. Há evidências que a SHP ocorre em obstruções pré-hepáticas do sistema porta ou obstrução das veias hepáticas sem cirrose, demonstrando que a disfunção hepática e cirrose não são absolutamente necessárias. Também, os achados de SHP podem ocorrer em pacientes com hepatopatias agudas e crônicas sem cirrose ou hipertensão portal(4).

A Figura 1 representa um esquema simplificado da fisiopatologia da SHP.

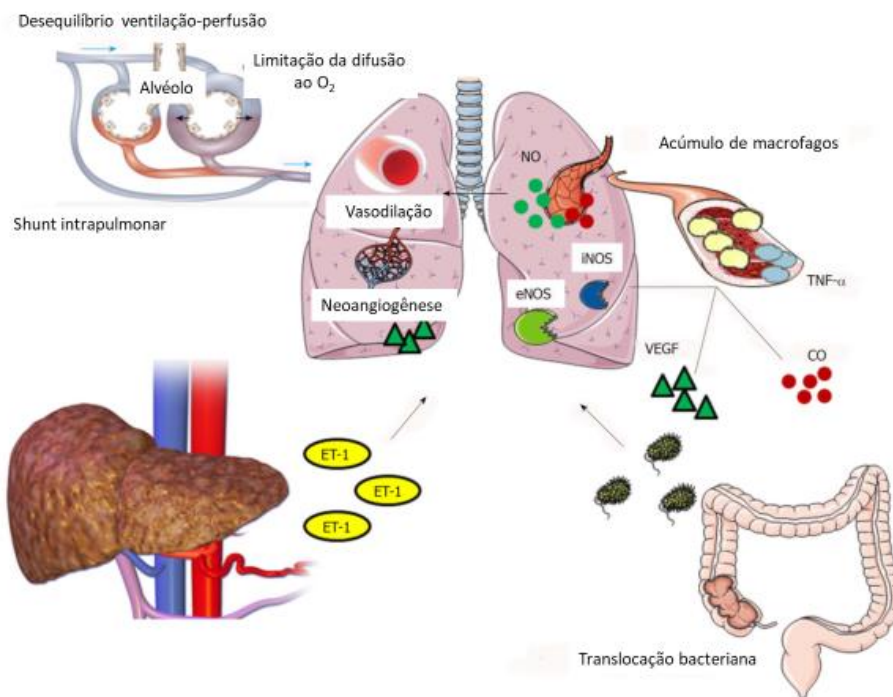


Figura 1. Fisiopatologia da Síndrome Hepatopulmonar. Adaptado Soulaïdopoulos S *et all* (1)

ET-1: Endothelin-1; eNOS: endothelial nitric oxide synthase; NO: nitric oxide; TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor-alpha; iNOS: inducible nitric oxide synthase; HO-1: macrophage-induced heme oxygenase-1; VEGF: vascular endothelial growth factor; CO: carbono monoxide.

#### 1.4. Manifestações clínicas e prognóstico

Os sintomas classicamente associados com a SHP são dispneia e ortopneia. Um estudo de coorte em pacientes com hipertensão portal com ou sem hepatopatia avaliados para transplante hepático, identificou que 48% dos pacientes com SHP referiam dispneia enquanto 29% dos pacientes sem SHP tinham esse sintoma (  $p=0.007$ )(11) . Ortopneia também era significativamente mais frequente em pacientes com SHP que nos pacientes sem (25% x 13%,  $p=0.03$ )(11). Cianose e baqueteamento digital também são mais frequentes nos pacientes com SHP que naqueles sem a síndrome(11). Os estudos avaliando a relação entre a presença de angiomas aracneiformes e SHP têm resultados contraditórios (8,11).



Platipneia é considerada uma manifestação característica, embora não patognomônica da SHP(3). Esse fenômeno está associado a ortodeoxia ou redução da PaO<sub>2</sub> quando o paciente passa de uma posição de decúbito para a posição ortostática. Acredita-se que há um aumento na perfusão dos lobos inferiores dos pulmões quando os pacientes estão na posição ortostática que aumenta o *shunt* vascular, causando ortodeoxia e platipneia(2).

Complicações extrapulmonares em decorrência da presença do *shunt* intrapulmonar, tais como abscesso cerebral, hemorragias intracranianas e policitemia também foram descritas(12).

O impacto da SHP foi demonstrado em estudos que avaliaram a qualidade de vida desses pacientes. Foi observado que pacientes com SHP tiveram escores piores que pacientes com hepatopatia sem SHP em diversos pontos de avaliação do questionário *Medical Outcomes Study Short Form* (SF – 36) e apresentaram pior classe funcional no escore da *New York Heart Association* (NYHA)(11).

O número de estudos prospectivos avaliando a morbimortalidade de pacientes com SHP é pequeno. O uso de diferentes níveis de PaO<sub>2</sub> para o diagnóstico da síndrome nos estudos disponíveis determina resultados conflitantes e ambivalentes(1).

Um estudo retrospectivo demonstrou uma mortalidade de 41% em pacientes com cirrose e SHP, com sobrevida média de 2,5 anos(13). Outro estudo em uma população de pacientes listados para transplante hepático evidenciou que pacientes com SHP que não foram submetidos a transplante tiveram pior sobrevida em 5 anos quando comparados a controles sem SHP que também não foram submetidos ao transplante hepático ( 23% versus 63%, p=0,003)(14). A sobrevida média para pacientes com SHP que não receberam transplante hepático foi de 24 meses enquanto a sobrevida média para os controles sem SHP foi de 87 meses(14). Análise de subgrupo demonstrou que pacientes com SHP e PaO<sub>2</sub> menor que 50mmHg tem aumento da mortalidade.

Resultados similares foram obtidos em um estudo prospectivo em pacientes com cirrose, no qual a sobrevida média em pacientes com SHP foi significativamente menor que a sobrevida dos pacientes sem SHP (10,6 meses x 40,8 meses,  $p < 0,05$ )(15). Já em outro estudo prospectivo não houve diferença significativa na taxa de mortalidade de pacientes cirróticos com e sem SHP (23,5% versus 15,7%,  $p = 0,11$ ). (16).

Os dados de mortalidade pós-transplante hepático em pacientes com SHP também são controversos. Um estudo prospectivo com 90 pacientes transplantados hepáticos sugeriu que a mortalidade após 6 meses do transplante era maior nos pacientes com SHP que naqueles sem SHP (33% versus 9.25%,  $p = 0.0012$ )(17). Já outros estudos prospectivos não identificaram diferença na taxa de mortalidade pós-transplante hepático, dias de internação na Unidade de Cuidados Intensivos, dias de internação hospitalar, taxa de complicações pulmonares ou sobrevida em 3 meses após o transplante entre pacientes com e sem SHP(14,16).

### **1.5. Diagnóstico e avaliação da gravidade**

Em 2004, a European Respiratory Society Task Force on Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders o estabeleceu os seguintes critérios para o diagnóstico da SHP(4):

- Presença de doença hepática.
- Gradiente alvéolo-arterial de  $O_2$  (PA-a $O_2$ ) aumentado:  $\geq 15$  mmHg ( $\geq 20$  mmHg em pacientes a partir dos 65 anos), calculado a partir da gasometria arterial em ar ambiente.
- Evidência de dilatações vasculares intrapulmonares (DVI), que pode ser obtida através da realização de ecocardiograma transtorácico com microbolhas ou cintilografia pulmonar perfusional com tecnécio-99m.

A gravidade da SHP é definida de acordo com o grau de hipoxemia apresentado pelo paciente na gasometria arterial(4):

- Leve: Pa $O_2$   $\geq 80$  mmHg
- Moderada: Pa $O_2$   $< 80$  mmHg e  $\geq 60$  mmHg

- Grave:  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  e  $\geq 50 \text{ mmHg}$

- Muito grave:  $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$  ou  $\text{PaO}_2$  com  $\text{O}_2 100\% < 300 \text{ mmHg}$ .

O ecocardiograma transtorácico com microbolhas (ETTM) é o método de escolha para a documentação da presença das DVIP, visto que é bastante sensível e não invasivo. Injeta-se solução salina agitada em uma veia periférica e observa-se a opacificação do átrio direito seguida pela presença anormal de bolhas no átrio esquerdo. A presença de DVIP é confirmada quando as bolhas são visualizadas no átrio esquerdo 3 a 6 ciclos cardíacos após sua injeção. O aparecimento precoce de bolhas no átrio esquerdo ( $< 3$  ciclos) ocorre em comunicações intracardíacas(4).

Alternativamente pode-se utilizar a cintilografia pulmonar perfusional com tecnécio-99, porém este método é menos sensível do que o ETTM e não permite diferenciar entre a presença de shunt intracardíaco e as DVIP. Ela é útil principalmente na determinação do grau de contribuição das DVI para a hipoxemia em pacientes com doença pulmonar associada. Nesses casos, um shunt calculado  $\geq 6\%$  através do índice cérebro-pulmão define que a SHP é o principal fator relacionado à hipoxemia(4).

Estudos com pacientes listados para transplante hepático mostraram que a maioria dos pacientes acometidos pela SHP é classificado como grau leve ou moderado ( 77-88%)(16,18). Casos classificados como grave ( 12-17%) ou muito grave ( 3 - 6,3%) são menos comum(16,18).

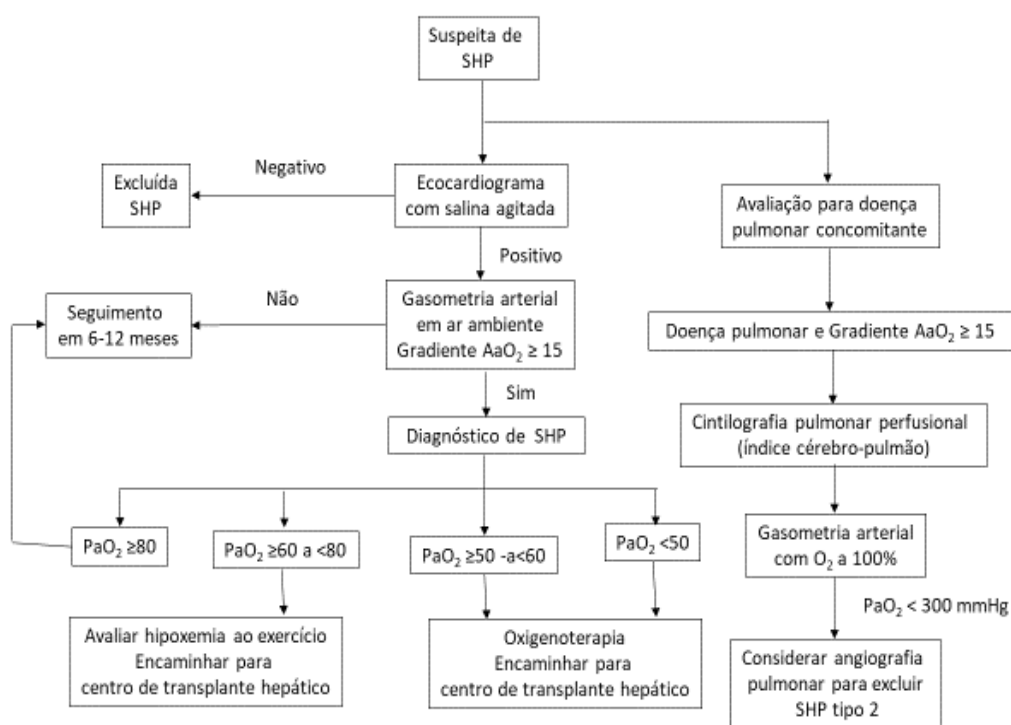


Figura 2. Algoritmo de investigação diagnóstica da Síndrome Hepatopulmonar.

Adaptado de Porres-Aguilar *et al*(19) e Krowka *et al* (20)

### 1.6. Avaliação pela radiografia e pela tomografia de tórax

Usualmente, o primeiro método de imagem utilizado para avaliação de pacientes com suspeita de SHP é a radiografia simples de tórax. O objetivo dessa avaliação inicial é excluir doença pulmonares concomitantes, especialmente processos agudos. Normalmente a radiografia simples de tórax é essencialmente normal. A manifestação radiológica descrita da SHP é infiltrado intersticial reticular, que predomina nas metades inferiores dos pulmões(3,4,11,16,21). Entretanto, esse achado é inespecífico e sua prevalência não foi adequadamente estudada. Apenas um estudo relata que a prevalência de infiltrado intersticial reticular na radiografia do tórax foi de 7% em pacientes cirróticos com SHP e 1% em pacientes cirróticos sem SHP(11).

A angiografia da artéria pulmonar e seus ramos também pode ser utilizada na avaliação de pacientes com SHP. No entanto, a evidência sobre sua acurácia diagnóstica e potencial

benefício no tratamento por embolização das fístulas arteriovenosas ou de ramos arteriais pulmonares é escassa, correspondendo basicamente a relatos de casos ou séries de casos(13,22,23). Não há estudos determinando a variabilidade intra e interobservador deste método no diagnóstico da SHP.

Um pequeno estudo retrospectivo com dados de angiografia pulmonar de 7 pacientes avaliados por apenas um observador é a base da classificação atual dos achados radiológicos na SHP. Nesse estudo, as alterações angiográficas dos pacientes com SHP foram classificadas em 2 tipos(13):

- Tipo 1: dilatação vascular distal com múltiplos vasos se estendendo até a pleura ou superfície subpleural dos pulmões.

- Tipo 2: presença de pequenas fístulas ou malformações arteriovenosas periféricas ou dilatação nodular dos vasos periféricos.

Tanto as alterações vasculares do tipo 1 quanto do tipo 2 foram encontradas mais comumente nos lobos inferiores. A prevalência de alteração pulmonar vascular tipo 1 foi de 85% e do tipo 2 foi de 15%(13). Diversos autores(24,25) extrapolaram esses dados de angiografia para a tomografia computadorizada ( TC).

Os dados sobre o uso da TC do tórax são escassos e controversos. Um pequeno estudo retrospectivo com 10 pacientes com SHP mostrou que na TC de tórax desses pacientes havia múltiplos pequenos vasos pulmonares periféricos dilatados e maior número ramos arteriais terminais se estendendo até a pleural visceral(26). Outros dois estudos sugeriram que o diâmetro dos vasos pulmonares periféricos, medidos na TC de tórax, em pacientes com SHP são maiores do que nos controles saudáveis ou nos controles cirróticos normoxêmicos(21,27). Já outro estudo de caso-controle, mostrou que maior grau de dilatação dos vasos pulmonares periféricos na TC de tórax de pacientes com SHP que nos controles saudáveis; contudo, não encontrou diferença no calibre dos vasos periféricos quando comparou pacientes com hepatopatia com e sem SHP(28).

A TC de tórax auxilia sobremaneira no diagnóstico diferencial da SHP. Inúmeras doenças e condições podem simular a SHP, ou mesmo ser concomitante e superestimar a hipoxemia relacionada a síndrome, sendo fundamental no manejo correto do paciente com hepatopatia (Tabela 1).

Tabela 1. Manifestações respiratórias em pacientes com hepatopatia avançada.

Localização	Doenças
Parenquima pulmonar e vias aéreas	<p>Enfisema panacinar (deficiência de alfa-1 antitripsina - A1AT)</p> <p>Bronquiectasias (fibrose cística, deficiência de A1AT)</p> <p>Pneumonia em organização ou linfocítica (cirrose biliar)</p> <p>Pneumonia aspirativa (encefalopatia hepática)</p> <p>Tuberculose (associada a imunossupressão)</p> <p>Metastases de hepatocarcinoma</p> <p>Neoplasia pulmonar primária (tabagismo concomitante)</p> <p>Doença intersticial (cirrose biliar, deficiência A1AT)</p> <p>Edema pulmonar (cardiomiopatia, sobrecarga hídrica)</p> <p>Pneumotoxicidade (interferon, outros antivirais)</p>
Pleura ou diafragma	<p>Hidrotórax hepático</p> <p>Quilotórax</p> <p>Restrição pulmonar pela ascite</p> <p>Fraqueza muscular por sarcopenia</p>
Vasculatura pulmonar	<p>Síndrome hepatopulmonar</p> <p>Hipertensão portopulmonar</p> <p>Colaterais porto-sistêmicas</p>

Adaptado de Rodriguez-Roisin *et al*(4) e Sureka *et al*(29)

## 1.7. Tratamento

O tratamento da SHP ainda é baseado sobretudo em séries de caso e coortes, havendo pouco ensaios clínicos randomizados. Envolvem terapia farmacológica, oxigenoterapia, TIPS, emboloterapia e transplante hepático.

O transplante hepático constitui o único tratamento que modifica a história natural da SHP, melhorando a hipoxemia arterial em 6 a 12 meses. Paciente com diagnóstico de SHP com  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg (sentado) sem evidencia de pneumopatia primária significativa recebe MELD de 22 pontos. A cada 3 meses se o paciente permanece com  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg) ele tem aumento no MELD de 10% do risco estimado de óbito em 3 meses (30).

Vários tratamentos farmacológicos já foram estudados tanto em modelos animais quanto em pacientes sem resultados satisfatórios (31). As alterações fisiopatogênicas mais importantes da SHP são relacionadas a vasodilatação mediada por óxido nítrico e a angiogênese induzida por citocinas pró-inflamatórias e constituem-se os principais alvos terapêuticos. O octreotida (um análogo da somatostatina que inibe a angiogênese) e a norfloxacina (antimicrobiano que reduz produção de óxido nítrico desencadeada por translocação bacteriana) não demonstram benefício para os pacientes. O sorafenib (fármaco utilizado para tratar hepatite viral) é um inibidor da angiogênese mediado pelo fator de crescimento endotelial vascular e inibidor da tirosina-quinase que reduz a ativação da óxido nítrico sintase. Outros estudos experimentais e relatos de caso incluem inibidores da ciclooxigenase (indometacina), imunossuppressores (micofenolato mofetil), azul de metileno (vasoconstritor sistêmico-pulmonar bloqueado a enzima guanilato-ciclase a estimular a produção de óxido nítrico), pentoxifilina (inibidor do fator de necrose tumoral) e L-arginina (inibidor da óxido nítrico sintase). Os estudos mais consistentes, embora com um número reduzido de pacientes, foram realizados com a suplementação de alho, que demonstram melhora dos sintomas e da oxigenação. No ensaio clínico randomizado e duplo-cego realizado por De BK *et al* observou-se a reversão total da SHP em 14 de 21 pacientes em 9 meses em comparação a 1 de 20 pacientes no grupo placebo (32).

A oxigenoterapia é recomendada para os casos com hipoxemia grave, tendo os mesmos critérios clínico-gasométricos do que em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Isto tem o objetivo de evitar o estabelecimento de hipertensão pulmonar secundária a hipoxemia. Pacientes com síndrome de Bud-Chiari tem alta prevalência de SHP e a realização de cavoplastia ou outros métodos de desobstrução podem reverter esta síndrome. A inserção de um shunt portossistêmico intrahepático transjugular (chamado na prática clínica de TIPS) foi avaliada em algumas séries de casos, com resultados conflitantes. Embora o TIPS possa ser considerado como uma ponte para transplante, existe a preocupação que este dispositivo possa impedir a reversão de alterações estruturais intrapulmonares. Embolização de ramos da artéria pulmonar também foi realizada para tratar hipoxemia persistente em pacientes com SHP, antes ou após o transplante de fígado, na presença de grandes comunicações arteriovenosas, isto é, em pacientes com SHP tipo 2. A oclusão destes ramos anômalos tende a reduzir a fração de shunt e aumentar a  $PaO_2$ . A embolização de múltiplos vasos em pacientes com SHP tipo 1 em geral tem resultados desapontadores(31).

Enfim, o tratamento da SHP, sobretudo de maior gravidade, ainda é um desafio, considerando o número reduzido de pacientes e a complexa fisiopatologia da doença. O transplante hepático é o tratamento indicado neste contexto.



## 2. JUSTIFICATIVA

Os dados existentes sobre o papel da TC de tórax na avaliação de pacientes com SHP são escassos e controversos. Embora amplamente difundido em livros textos e artigos de revisão como característica tomográfica da SHP, a presença e prevalência de alterações vasculares do tipo 1 e 2 nunca foi avaliada em estudos clínicos com TC de tórax e esses dados foram extrapolados de um pequeno estudo de angiografia pulmonar. Além disso, existem apenas três pequenos estudos que avaliaram o papel da TC de tórax no diagnóstico da SHP baseado na dilatação dos vasos pulmonares periféricos e esses estudos apresentam resultados conflitantes. Também há poucos dados associando os achados tomográficos qualitativos (presença de alterações vasculares pulmonares tipo 1 e 2) ou quantitativos (grau de dilatação dos vasos periféricos) com a gravidade da SHP. Finalmente, nenhum estudo avaliou a concordância intra e interobservador dos supostos achados de imagem relacionados com SHP. A alta concordância intra e interobservador é uma característica necessária para consolidação de um exame como parte do arsenal diagnóstico de uma doença.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob número CAAE 52135815.1.0000.5327.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo primário:

- Avaliar a prevalência das alterações vasculares pulmonares do tipo 1 e do tipo 2 na tomografia computadorizada de tórax de pacientes com cirrose e SHP.

#### 3.2. Objetivos secundários:

- Caracterizar a concordância intra e interobservador dos achados tomográficos qualitativos (presença de alterações vasculares pulmonares tipo 1 e 2) ou a associação com achados quantitativos (grau de dilatação dos vasos periféricos) na TC tórax de pacientes com cirrose e SHP.

- Avaliar a associação entre os achados tomográficos qualitativos (presença de alterações vasculares pulmonares tipo 1 e 2) ou quantitativos (grau de dilatação dos vasos periféricos) na TC de tórax de pacientes com cirrose e SHP e a gravidade da SHP classificado pela PaO<sub>2</sub>.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

1. Soulaïdopoulos S, Cholongitas E, Giannakoulas G, Vlachou M, Goulis I. Review article : Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2018;24(12):1285–98.
2. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome — A Liver-Induced Lung Vascular Disorder. *New Englando J Med*. 2008;358:2378–87.
3. Grilo-bensusan I, Pascasio-acevedo JM. Hepatopulmonary syndrome : What we know and what we would like to know. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5728–41.
4. Rodri R, Krowka MJ, Herve P. Pulmonary – Hepatic vascular Disorders ( PHD ). *Eur Respir J*. 2004;24:861–80.
5. Macêdo LG De, Lopes EPDA. Hepatopulmonary syndrome: an update. *São Paulo Med J* 2009;127(4):223–30.
6. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest*. 1977;72(3):305–9.
7. Rodriguez-Roisin R, Roca J. Hepatopulmonary syndrome: The paradigm of liver-induced hypoxaemia. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1997;11(2):387–406.
8. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut*. 2002;51:853–9.
9. Pazin-Filho B, Lima BL., França AVC, Maciel A, Araújo WM, Martinez JAB, et al. Frequency, Clinical Characteristics, and Respiratory Parameters of Hepatopulmonary Syndrome.

- Mayo Clin Proc. 2004;79:42–8.
10. Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in Chronic Liver Disease. *Clin Chest Med.* 1996;17(1):1–15.
  11. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, et al. Impact of Hepatopulmonary Syndrome on Quality of Life and Survival in Liver Transplant Candidates. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1168–75.
  12. Shijo H, Sasaki H, Nishimaru K, Okumura M. Recurrent Intracranial Hemorrhagic Episodes in Hepatopulmonary Syndrome. *Intern Med.* 1992;31(6):786–90.
  13. Krowka MJ, Dickson R, Cortese DA. Hepatopulmonary Syndrome \* Clinical Observations and Lack of Therapeutic Response To Somatostatin Analogue. *Chest.* 1993;104(2):515–21.
  14. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41(5):1122–9.
  15. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2003;125(4):1042–52.
  16. Pascasio JM, Grilo I, López-Pardo FJ, Ortega-Ruiz F, Tirado JL, Sousa JM, et al. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Am J Transplant.* 2014;14(6):1391–9.
  17. Schiffer E, Majno P, Mentha G, Giostra E, Burri H, Klopfenstein CE, et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: A prospective study in 90 patients. *Am J Transplant.* 2006;6(6):1430–7.
  18. Deberaldini M, Arcanjo ABB, Melo E, da Silva RF, Felício HCC, Arroyo PC, et al. Hepatopulmonary Syndrome: Morbidity and Survival After Liver Transplantation.

- Transplant Proc. 2008;40(10):3512–6.
19. Porres-aguilar M, Altamirano JT, Torre-delgadillo A, Charlton MR, Duarte-rojo A. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *Eur Respir Rev.* 2012;21(125):223–33.
  20. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MAE, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines : Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation.* 2016;100(7):1440–52.
  21. Koksall D, Kaçar S, Aydın K, Tufekçiglu O, Kuçukakay F, Okten S, et al. Evaluation of Intrapulmonary Vascular Dilatations With High-Resolution Computed Thorax Tomography in Patients With Hepatopulmonary Syndrome. *Liver, Pancreas Biliary Tract Clin Res.* 2006;40(1):77–83.
  22. Grady K, Gowda S, Kingah P, Soubani AO. Coil Embolization of Pulmonary Arteries as a Palliative Treatment of Diffuse Type I Hepatopulmonary Syndrome. *Respir Care [Internet].* 2015;60(2):e20–5.
  23. Nayyar D, Man HSJ, Granton J, Lilly LB, Gupta S. Proposed management algorithm for severe hypoxemia after liver transplantation in the hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant.* 2015;15(4):903–13.
  24. Kim YK, Yookyung K, Shim SS. Thoracic Complications of Liver Cirrhosis. *RadioGraphics.* 2009;29(3):825–37.
  25. Jaramillo FA, Gutierrez FR, Telli FGD, Aravena SY, Javidan-Nejad C, Bhalla S. Approach to Pulmonary Hypertension: From CT to Clinical Diagnosis. *RadioGraphics.* 2018;38(2):357–73.
  26. Mcadams HP, Mitchell J, Godwin JD, Mcdermott G. The Hepatopulmonary Syndrome :

- Radiologic Findings in 10 Patients. *Radiology*. 1996;166:1379–85.
27. Lee K, Lee H, Shin WW, Webb WR. Hypoxemia and Liver Cirrhosis ( Hepatopulmonary Syndrome ) in Eight Patients : Comparison of the Central and Peripheral. *Radiology*. 1999;211:549–53.
  28. Chen YA, Prabhudesai V, Castel H, Gupta S. CT Scan Does Not Differentiate Patients with Hepatopulmonary Syndrome from Other Patients with Liver Disease. *PLoS One*. 2016;11(7):1–10.
  29. Sureka B, Bansal K, Patidar Y, Kumar S, Arora A. Thoracic perspective revisited in chronic liver disease. *Gastroenterol Rep*. 2015;3(3):194–200.
  30. Krowka MJ, Wiesner RH, Heimbach JK. Pulmonary contraindications, indications and MELD exceptions for liver transplantation: A contemporary view and look forward. *J Hepatol* 2013;59(2):367–74.
  31. Raevens S, Fallon MB. Potential Clinical Targets in Hepatopulmonary Syndrome: Lessons From Experimental Models. *Hepatology*. 2018;68(5):2016–28.
  32. De BK, Dutta D, Pal SK, Gangopadhyay S, Baksi S Das, Pani A. The role of garlic in hepatopulmonary syndrome: A randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(3):183–8.

## 5. ARTIGO

**Pulmonary vascular findings on chest computed tomography related to hepatopulmonary syndrome: intra- and interobserver reliability, and relationship with disease severity.**

**Authors:** Luciano Folador <sup>1,2</sup>; Felipe S. Torres <sup>2</sup>; Juliana F. Zampieri <sup>2</sup>; Betina C. Machado, Marli M. Knorst <sup>1,3</sup> e Marcelo B. Gazzana <sup>1,3</sup>

**Affiliations:** 1 Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil. 2 Serviço de Radiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil. 3 Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

**Correspondence:** Luciano Folador, Serviço de Radiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350; Porto Alegre RS; Brasil; 90035-903; lucianofolador@gmail.com

**Abstract:**

*Background:* Hepatopulmonary syndrome (HPS) is defined as an arterial oxygenation defect induced by intrapulmonary vascular dilatations associated with hepatic disease. The purpose of this study was to establish the prevalence of type 1 and type 2 pulmonary vascular abnormalities on chest computed tomography (CT) in patients with cirrhosis and HPS, and to characterize intra- and interobserver reliability.

*Methods:* Two thoracic radiologists independently and retrospectively evaluated chest CT scans from 38 cirrhosis patients with HPS. They classified the pulmonary vascular abnormalities as type 1, type 2, or absence of abnormality. Furthermore, they measured the diameters of the main pulmonary artery, right and left pulmonary arteries, and subsegmental pulmonary arteries and bronchi. We analyzed the prevalence, intraobserver reliability, and interobserver reliability of abnormal CT findings related to HPS, and the correlation of these findings with partial arterial oxygen pressure (PaO<sub>2</sub>).

*Results:* The overall prevalence of pulmonary vascular abnormalities was 28.9% (95% CI: 15.4 – 45.9). Moreover, 26.3% of patients had a type 1 abnormality (95% CI: 13.4 – 43.1) and 2.6% of patients had a type 2 abnormality (95% CI: 0.0 – 13.8%). The intraobserver reliability kappa value was 0.666 (95% CI: 0.40 – 0.91) and the interobserver kappa value was 0.443 (95% CI: 0.12 – 0.77). We did not observe any correlation between pulmonary vascular abnormalities on CT and PaO<sub>2</sub> values.

*Conclusion:* The prevalence of pulmonary vascular abnormalities on chest CT of patients with cirrhosis and HPS was lower than previously cited in the medical literature, and these abnormalities did not correlate with PaO<sub>2</sub>. These findings question the usefulness of chest CT for the evaluation of patients with cirrhosis and HPS.



## MANUSCRIPT

### Introduction

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is as an arterial oxygenation defect induced by intrapulmonary vascular dilatations associated with hepatic disease [1]. HPS affects 3–47% of patients with terminal liver disease depending on the diagnostic criteria [2–5], and it is an independent risk factor for a worse prognosis among cirrhotic patients [5,6].

There is little, and contradictory, information regarding the use of thoracic computed tomography (CT) scans for the diagnosis of HPS [1]. Initial data from a small study with only 10 patients reported that multiple dilated vessels with increased numbers of visible terminal branches that extend to the pleura indicate a diagnosis of HPS [7]. Two subsequent studies in individuals with cirrhosis and HPS reported an increased CT diameter of the peripheral pulmonary vasculature compared with both healthy controls and patients with normoxemic cirrhosis [8,9]. In contrast, another study reported evidence of peripheral pulmonary artery dilatation on CT in patients with liver disease compared with healthy controls, but no differences between patients with liver disease with or without HPS [10].

In addition, some authors [11,12] have extrapolated data from a pulmonary angiographic study of just 7 patients [13], which classified patterns of pulmonary vascular abnormalities as type 1 (distal vascular dilatation with multiple vessels extending toward the pleura and subpleural space) and type 2 (arteriovenous malformations and nodular dilatations of the peripheral vessels) by using CT. However, no previous studies have addressed the prevalence of these two patterns of pulmonary vascular abnormalities in a larger sample of patients with HPS or evaluated the reproducibility of CT pulmonary vasculature and bronchial-to-artery ratio measurements in such patients.

Therefore, the purpose of this study was to assess the prevalence of type 1 and 2 pulmonary vascular abnormalities on chest CT in patients with cirrhosis and HPS. We also aimed

to characterize intraobserver and interobserver reliability of qualitative and quantitative abnormal CT findings related to HPS. Finally, we analyzed correlations between these findings and partial arterial oxygen pressure (PaO<sub>2</sub>), a marker of disease severity.

## **Methods**

### *Patients*

Data from consecutive patients evaluated for liver transplant of the pulmonary circulation clinic at a university tertiary care hospital from January 2010 to December 2016 were reviewed. Patients were included where they had a chest CT (order for any indication) and a diagnosis of HPS based on the following criteria: (i) presence of liver disease; (ii) alveolar–arterial oxygen gradient (AaO<sub>2</sub>) > 15 mmHg (20 mmHg in patients over 64 years old) detected with blood gas analysis; and (iii) demonstration of intrapulmonary vascular dilatation by means of a positive contrast-enhanced echocardiography or perfusion lung scanning with technetium-99m-labelled macroaggregated albumin [1,2].

Results from contrast-enhanced echocardiography, clinical exams, blood tests, and arterial blood gas in room air were recorded from electronic patient records. Patients with a PaO<sub>2</sub> in room air below 80 mmHg were considered hypoxemic and equal or above this as normoxemic [1]. The maximum interval tolerated between chest CT and blood gas analysis was three months. Participants with pulmonary hypertension, bronchiectasis, interstitial lung disease, severe chronic obstructive pulmonary disease, moderate/large pleural effusion, and/or those with severe motion artefacts on chest CT were excluded. No patient used medication for HPS at the time of evaluation.

The local institutional review board approved the study protocol. Due to its retrospective nature the board waived the need for written informed consent.

### *CT acquisition and analysis*

Images were obtained with an 8-multidetector row CT (MDCT) scanner (BrightSpeed Edge, GE Medical Systems, USA), 16-MDCT scanner (Brilliance 16, Philips Healthcare, the Netherlands), or 64-MDCT scanner (Aquilion 64, Toshiba Medical Systems, Japan), with patients in the supine position and at full inspiration. All scans were volumetric acquisitions (slice thickness: 1.0 – 2.0 mm) and were reconstructed with a high spatial frequency algorithm. Images were stored and analyzed with a picture and archiving communication system (IMPAX 6.6.1.3525, Aghfa HealthCare, Belgium) and all measurements were conducted by manually placing an electronic caliper tool. When used, iodinated nonionic intravenous contrast media was injected in a peripheral vein at a dose of 1 – 2 ml/kg of body weight.

Two thoracic radiologists (observer 1 [LF], 5 years of experience, and observer 2 [JFZ], 3 years of experience) independently evaluated all the images. The diameters of the main pulmonary artery, right and left pulmonary arteries, and subsegmental pulmonary arteries and bronchi were measured. When present, pulmonary vascular abnormalities were classified as type 1 or type 2. In case of discrepancies between the two assessors regarding the presence and type of pulmonary vascular abnormality, a third independent thoracic radiologist (FST, 10 years of experience) evaluated the images. Observer 1 performed all the measurements twice, with an interval of six months to a year to prevent recall bias. Interobserver reliability was calculated based on his first evaluation. The intraobserver reliability was calculated only to the Observer 1. Assessors were blinded to the clinical and laboratory parameters of the patients, as well as to all measurements for the other assessors.

The presence of pulmonary vascular abnormalities, defined as Type 1 or Type 2, was evaluated at lung window (W: 1500 HU, L: -500 HU). Type 1 abnormality was defined as the presence of at least three slightly dilated peripheral arteries that do not taper normally and that touch the pleural surface in the lower lobes. Type 2 abnormality was characterized by the

presence of individual arteriovenous malformations and nodular dilatation of peripheral pulmonary vessels [12].

Quantitative assessment of peripheral arteries was performed by calculating the artery-to-bronchus ratio (ABR). The ABR was defined as the ratio between the diameter of a 4<sup>th</sup> to 6<sup>th</sup> generation subsegmental artery and the outer diameter of its accompanying bronchi in each lower lobe. A single ABR value per patient was calculated from the average of measurements performed in each lower lobe (two measurements on the right and two measurements on the left). Central pulmonary arteries were measured at mediastinal window (W: 350 HU, L: 30 HU). The diameter of the main pulmonary artery was measured at the level of its bifurcation, perpendicular to its long axis. The diameters of the right and left pulmonary arteries were measured at their widest portion before branching.

#### *Statistical analysis*

Statistical analysis was performed with SPSS version 20 (IBM, USA). Categorical variables are presented as frequencies and percentages. Prevalence is presented with its respective 95% confidence interval (95% CI). Quantitative variables were evaluated for their symmetry with the Kolmogorov Smirnov test and are presented as mean and standard deviation. Categorical variables were evaluated with Chi-square test or Fisher's exact test. Quantitative variables were compared by using Student's t-test for independent samples and Pearson correlation. A p-value of < 0.05 was considered statistically significant.

To assess the concordance between categorical variables, the Kappa coefficient (K) of agreement was used. Bland and Altman plots, and intraclass correlation coefficients (ICC) were used to assess reliability among quantitative variables. Kappa and ICC values of 0.00 – 0.20 were considered as slight agreement; 0.21 – 0.40 as fair agreement; 0.41 – 0.60 as moderate agreement; 0.61 – 0.80 as substantial agreement, and 0.81 – 1.00 as almost perfect agreement [14]. In addition, 95% CIs for each value of K and ICC were calculated.

## Results

During the study period, 53 patients met the inclusion criteria. However, 15 patients were excluded for the following reasons: large pleural effusion (n = 3); severe respiratory motion artefacts on CT (n = 2); and an interval between chest CT and blood gas analysis greater than three months (n = 10). The characteristics of the 38 patients included in the study are summarized in Table 1.

The overall prevalence of either type 1 or type 2 pulmonary vascular abnormalities was 28.9% (95% CI: 15.4 – 45.9), with 26.3% (95% CI: 13.4 – 43.1) being Type 1 and 2.6% (95% CI: 0.1 – 13.8) being Type 2 (Table 2). In the first analysis, Observer 1 identified Type 1 pulmonary vascular abnormalities on CT in 10/38 patients (26.3%), Type 2 pulmonary vascular abnormality in 1/38 patient (2.6%), and no pulmonary vascular abnormality in 27/38 patients (71.1%). In the second analysis, Type 1 abnormality was detected in 14/38 patients (36.8%), Type 2 in 1/38 patient (2.6%), and no pulmonary vascular abnormality in 23/38 patients (60.5%). Observer 2 identified Type 1, Type 2, and no abnormality in 6/38 (15.8%), 1/38 (2.6%), and 31/38 patients (81.6%), respectively. The intraobserver Kappa value was 0.67 (95% CI: 0.40 – 0.91;  $p < 0.001$ ) and the interobserver Kappa value was 0.44 (95% CI: 0.12 – 0.77;  $p = 0.02$ ) (Table 3).

There was no difference in the prevalence of pulmonary vascular abnormalities when comparing normoxemic (n = 20) and hypoxemic patients (n = 18;  $p = 0.513$ ). The mean PaO<sub>2</sub> of patients with any vascular pulmonary abnormality on CT (n = 11) was 82.1 mmHg  $\pm$  17.9 and for those without any pulmonary vascular abnormality (n = 27) it was 77.9 mmHg  $\pm$  15.8 ( $p = 0.515$ ). There was no correlation between PaO<sub>2</sub> and ABR (Figure 1).

Table 4 presents the measurements of the peripheral and central pulmonary vasculature. Intra- and interobserver limits of agreement in measurements of ABR, main pulmonary artery,

right pulmonary artery, and left pulmonary artery are shown in Figure 2 and 3. Values for intra- and interobserver reliability are presented in Table 3.

**Table 1** Patient demographics and clinical characteristics

Variable	Value
Male sex (%)	20 (52.6%)
Age (years)	54.11 ± 10.02
Liver disease etiology (%)	
Hepatitis C	26 (68.4%)
Cryptogenic	2 (5.3%)
Alcoholic	4 (10.5%)
NASH	2 (5.3%)
Hepatitis B	1 (2.6%)
Budd- Chiari	1 (2.6%)
Alfa 1 antitrypsin deficiency	2 ( 5,3%)
Child-Pugh class distribution	
A	14 (36.8%)
B	16 (42.1%)
C	8 (21.1%)
MELD score	13.22 ± 4.70
Smoking (%)	

Never	18 (47.4%)
Current	9 (23.7%)
Former	11 (28.8%)
Pulmonary disease (%)	
None	32 (84.2%)
Mild COPD	6 (15.8%)
Heart disease (%)	
None	35 (92.1%)
Ischemic	3 (7.9%)
PaO <sub>2</sub> (mmHg) in room air	79.16 ± 16.30
AaO <sub>2</sub> (mmHg) in room air	31.18 ± 14.32
Severity grade of HPS (%)	
Mild (PaO <sub>2</sub> ≥80 mmHg)	20 (52.6%)
Moderate (80 mmHg < PaO <sub>2</sub> ≥60 mmHg)	12 (31.6%)
Severe (60 mmHg < PaO <sub>2</sub> ≥50 mmHg)	2 (5.3%)
Very severe (PaO <sub>2</sub> <50 mmHg)	4 (10.5%)
PaO <sub>2</sub> (mmHg) in 100% O <sub>2</sub>	400.65 ± 110.47
Shunt (%) in 100% O <sub>2</sub>	15.62 ± 5.39
IPVD (shunt) grade by echocardiography (%)	
I	21 (55.3%)

II	7 (18.4%)
III	3 (7.9%)
IV	7 (18.4%)
Indication to order CT (%)	
Suspicion of tuberculosis	12 (31.6%)
Hepatocarcinoma staging	11 (28.8%)
Evaluation for HPS	5 (13.2%)
Other indications	10 (26.4%)
Intravenous contrast on CT (%)	
Yes	15 (60.5%)
No	23 (30.5%)
Interval between CT and blood gas analysis (days)	35.0 ± 29.5

---

Mean values are provided with standard deviations.

NASH = non-alcoholic steatohepatitis; MELD = Model for End-Stage Liver Disease; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; PaO<sub>2</sub> = partial pressure of oxygen; AaO<sub>2</sub> = alveolar–arterial oxygen gradient; IPVD = Intrapulmonary vascular dilatation; CT = computed tomography.



Table 2: Prevalence of peripheral pulmonary vascular abnormalities

	Type 1	Type 2
Prevalence	26.3% (13.4%, 43.1%)	2.6% (0.07%, 13.81%)
n	10/38	1/38

**Table 3: Intraobserver and interobserver reliability of qualitative and quantitative abnormal computed tomography findings**

	Intraobserver	Interobserver
Pulmonary vascular abnormality	K = 0.666 (0.40, 0.91)	K = 0.443 (0.12, 0.77)
Artery-to-bronchus ratio	ICC = 0.553 (0.287, 0.740)	ICC = 0.368 (0.059, 0.613)
Main pulmonary artery	ICC = 0.786 (0.626, 0.883)	ICC = 0.837 (0.708, 0.912)
Right pulmonary artery	ICC = 0.840 (0.713, 0.913)	ICC = 0.827 (0.692, 0.906)
Left pulmonary artery	ICC = 0.794 (0.638, 0.887)	ICC = 0.844 (0.719, 0.916)

Note. – K = kappa coefficient. ICC = intraclass coefficient

**Table 4: Measurements of peripheral and central pulmonary vasculature**

	Observer 1: first measurement	Observer 1: second measurement	Intraobserver comparison	Observer 2	Interobserver comparison
Artery-to- bronchus ratio	1.16 ± 0.11	1.12 ± 0.13	p=0.03	0.89 ± 0.11	p=0.01
Main pulmonary artery (mm)	25.56 ± 2.52	25.55 ± 2.63	p=0.90	24.98 ± 2.48	p=0.01
Right pulmonary artery (mm)	20.98 ± 2.30	21.42 ± 2.55	p=0.059	20.51 ± 2.30	p=0.03
Left pulmonary artery (mm)	20.42 ± 2.05	21.16 ± 2.21	p=0.02	19.77 ± 1.98	p=0.01

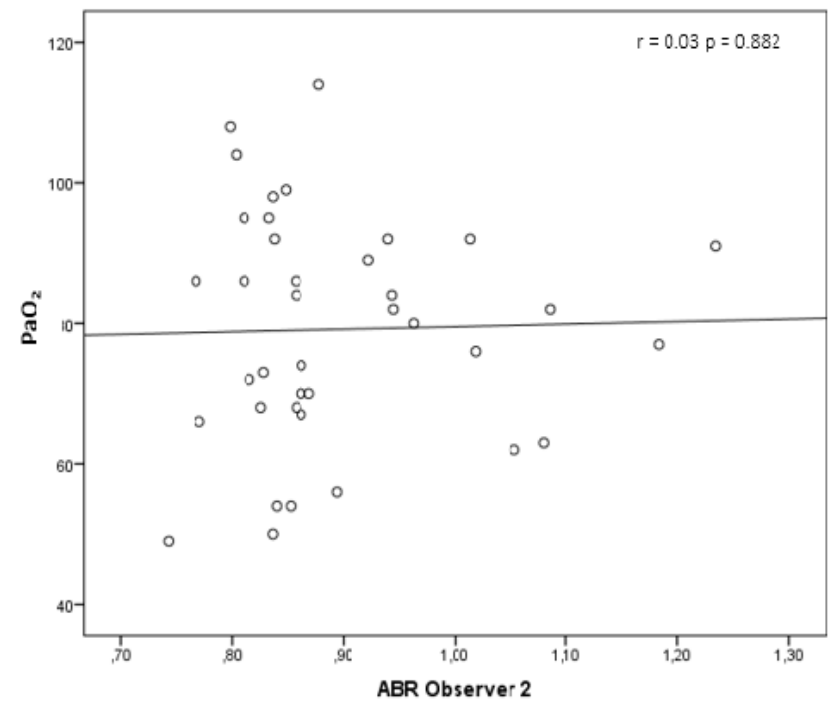
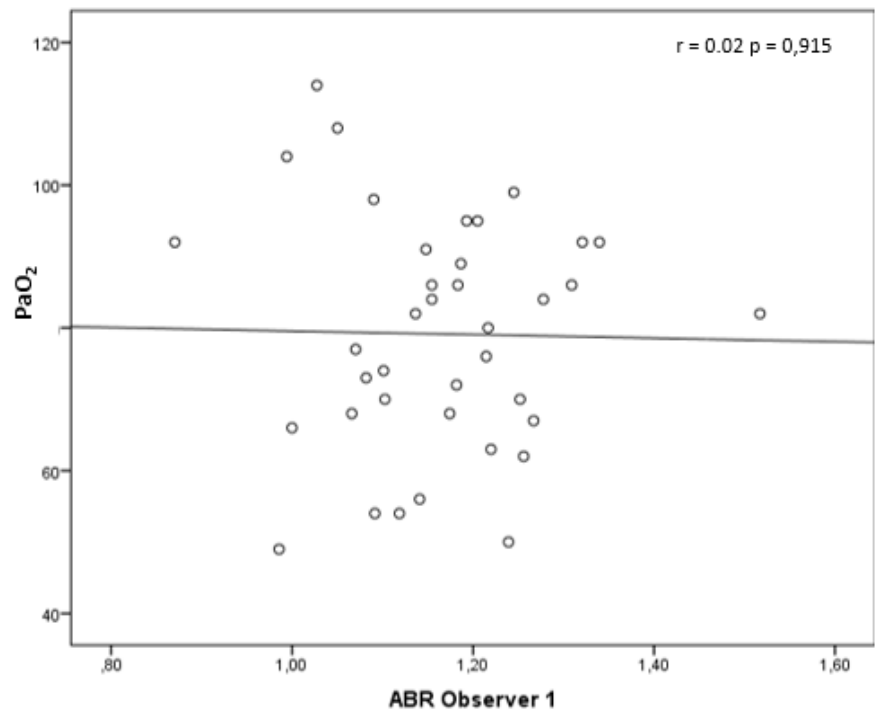


Figure 1: Linear correlation between partial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>) and the artery-to-bronchus ratio (ABR) for observer 1 and 2.

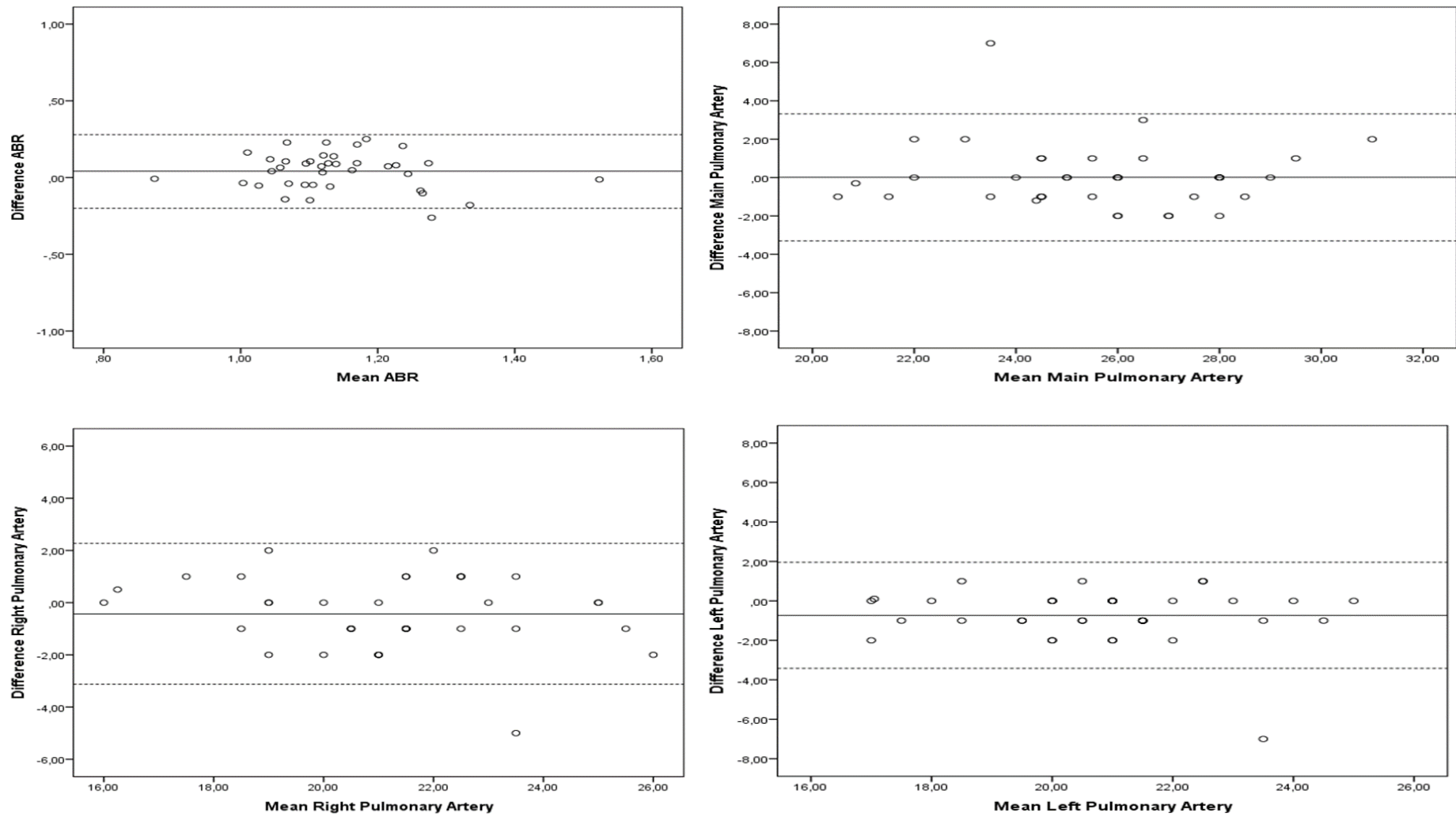


Figure 2: Intrasubject limits of agreement with the Bland and Altman technique.

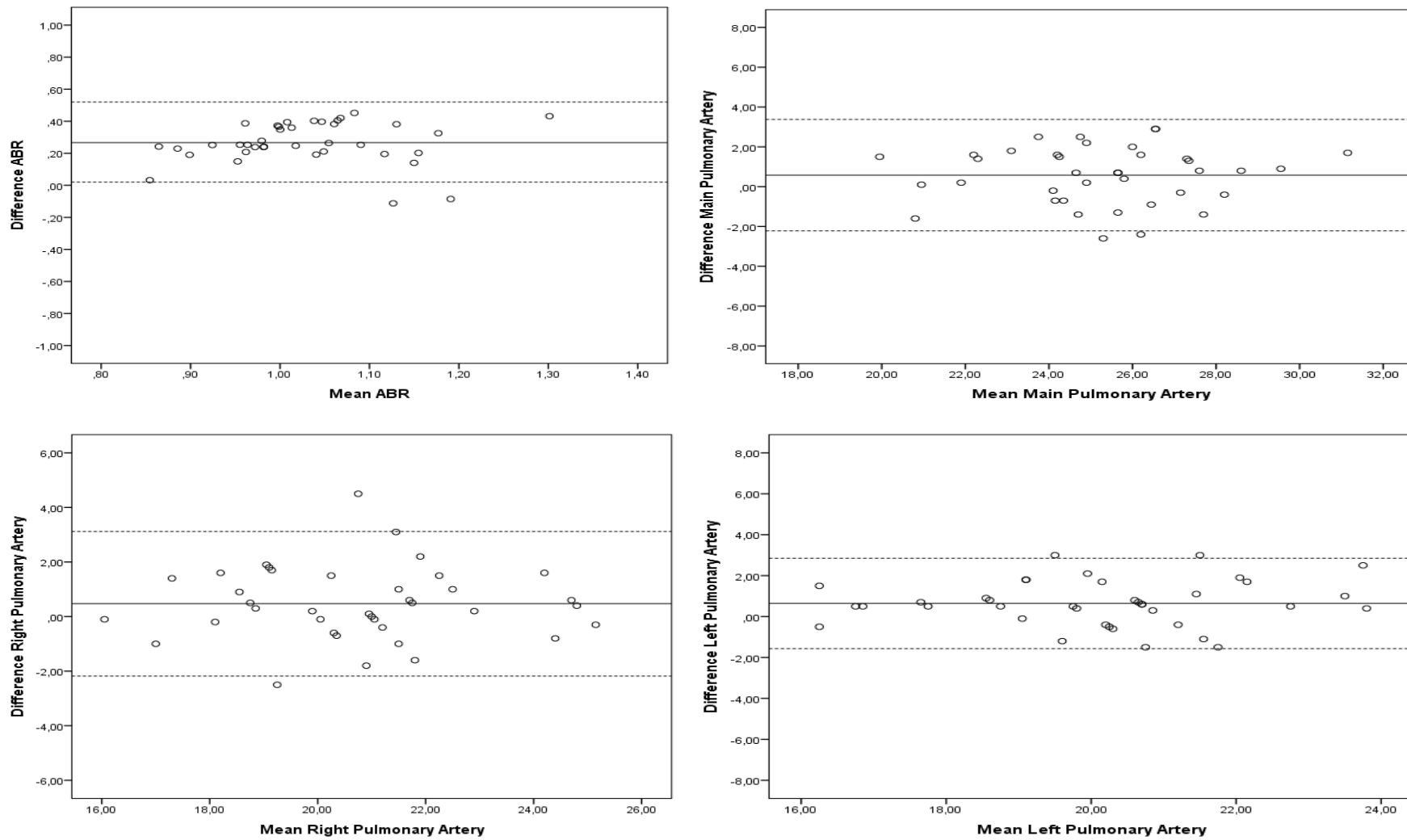


Figure 3: Interobserver limits of agreement with the Bland and Altman technique.

## Discussion

Our study demonstrate a low prevalence of pulmonary vascular abnormalities on chest CT in patients with cirrhosis and HPS. Moreover, while this qualitative variable has good intraobserver agreement, interobserver agreement was only moderate. Furthermore, intra- and interobserver reliability of caliper-based measurements of peripheral pulmonary vessels and ABR were poor, with abnormal CT findings showing no correlation with PaO<sub>2</sub>. This questions the usefulness of pulmonary vascular assessment using thoracic CT in patients with cirrhosis and HPS.

No previous study has reported the prevalence of pulmonary vascular abnormalities on chest CT and evaluated intra- and interobserver reliability of this qualitative finding. However, one study reported prevalence of Type 1 (85%) and Type 2 pulmonary vascular abnormalities (15%) in cirrhosis patients with HPS [13]. Interestingly, several authors have replicated these data, extrapolating the values to CT imaging [11,12]. However, this prevalence was established with conventional pulmonary angiography among just 7 patients and performed by a single observer [13]. In a larger sample of 38 patients with cirrhosis and HPS, we demonstrate a lower prevalence of pulmonary vascular abnormalities with chest CT.

The lower prevalence of pulmonary vascular abnormalities in our study may be due to the spatial resolution of CT. Intrapulmonary vascular dilatation is characterized by dilatations of alveolar septal arterioles and capillaries with a normal diameter of 7 – 15  $\mu$ M to 15 – 150  $\mu$ M [1,15]. This is equivalent to the inferior limit of the minimum spatial resolution of CT (100 – 300  $\mu$ M) [16]. The lack of correlation between pulmonary vascular abnormalities and PaO<sub>2</sub>, a marker of disease severity in HPS patients [1], may be because CT underestimates the presence of dilatation of microscopic peripheral vessels.

The mean ABRs in our and other studies [7–10] are within the normal range reported for healthy patients (0.98; 95% CI: 0.7 – 1.26) [17]. Moreover, consistent with previous reports [10], ABR and PaO<sub>2</sub> were not correlated. Chen et al. [10] compared patients with HPS and those with

liver dysfunction without HPS, reporting no difference in ABR. Our study reinforces the hypothesis that dilatation of muscularized pulmonary arterioles is a consequence of the hyperdynamic circulatory state of cirrhosis mediated by vasoactive substances. Intrapulmonary vascular dilatations constitute a distinct anatomic abnormality located distal to these vessels [10].

Two previous studies [8,9] demonstrated higher ABRs in patients with HPS compared with those with cirrhosis without HPS. Koksai et al. [8] reported a weak negative correlation ( $r = -0.64$ ;  $p = 0.04$ ) between the diameters of right lower lobe basal segmental pulmonary arteries and  $\text{PaO}_2$  in patients with HPS. This correlation may be higher than ours because one of the 10 patients had a basilar arterial diameter of 9 mm, which more likely represents a pulmonary arteriovenous malformation [10]. Lee et al. [9] also demonstrated dilatation in peripheral pulmonary vasculature in patients with cirrhosis and HPS. However, the presence of intrapulmonary vascular dilatation was not confirmed with contrasted-enhanced echocardiography or perfusion lung scanning with technetium-99m-labelled macroaggregated albumin.

Our study also illustrates the challenge of measuring small structures, such as subsegmental arteries and bronchi, with CT in clinical practice. The diameters of central pulmonary vessels had almost perfect intra- and interobserver agreement, while ABR had weak intra- and interobserver agreement. This is expected since reliability of measurements decreases as the size of structures decrease [18]. In fact, manual tracing of inner and outer contours of the airway cross-section on axial CT images suffers from large intra- and interobserver variability in airway measurement [19]. This may explain why we observed a significant difference in ABR between observers. Automatic or semi-automatic ABR measurement could be an option. However, these systems show large variation and fail to correctly pair arteries and airways in 21.9% of cases [20]. Given the weak interobserver reliability of ABR measurements in our and other studies [19], the use of this technique to evaluate peripheral vascular dilatation is questionable and affects the external validity of previous papers.



Our study has several limitations, including its retrospective nature and the absence of a specific thin slices high resolution CT protocol. Nonetheless, the slice thickness and the reconstruction algorithms used are those currently used in clinical practice. Additionally, the three-month interval between CT and blood gas analysis may have affected the observation of no correlation between PaO<sub>2</sub> and CT, particularly in borderline normoxemic or hypoxemic patients.

In conclusion, the prevalence of type 1 and 2 pulmonary vascular abnormalities on chest CT in patients with cirrhosis and HPS (26.3% and 2.6%, respectively) is much lower than cited in the medical literature and is not correlated with PaO<sub>2</sub>. Intra- and interobserver reliability of this qualitative finding is only moderate. Our study suggests that CT has a limited role in the diagnosis of HPS. Currently, chest CT is used to ruling out other underlying pulmonary disease, although this was not the focus of this study.

**Funding:** This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors

## References

1. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB, ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary – Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24(5):861–880. doi: 10.1183/09031936.04.00010904
2. Grilo-Bensusan I, Pascasio-Acevedo JM. Hepatopulmonary syndrome: What we know and what we would like to know. *World J Gastroenterol* 2016;22(25):5728–5741. doi: 10.3748/wjg.v22.i25.5728

3. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002;51(6):853–859.
4. Lima BL, França AV, Pazin-Filho A, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004;79(1):42–48. doi: 10.4065/79.1.42
5. Soulaïdopoulos S, Cholongitas E, Giannakoulas G, Vlachou M, Goulis I. Review article : Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2018;24(12):1285–1298. doi: 10.3748/wjg.v24.i12.1285
6. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madi C, Silberhumer G, Müller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125(4):1042–1052.
7. Mcadams HP, Erasmus J, Crockett R, Mitchell J, Godwin JD, McDermott G. The hepatopulmonary syndrome: Radiologic findings in 10 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(6):1379–1385. doi: 10.2214/ajr.166.6.8633451
8. Köksal D, Kaçar S, Köksal AS, et al. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(1):77–83.
9. Lee K, Lee HJ, Shin WW, Webb WR. Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: Comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. *Radiology* 1999;211(2):549–553. doi: 10.1148/radiology.211.2.r99ma46549
10. Chen YA, Prabhudesai V, Castel H, Gupta S. CT scan does not differentiate patients with hepatopulmonary syndrome from other patients with liver disease. *PLoS One* 2016;11(7):1–10. doi: 10.1371/journal.pone/0158637

11. Aluja Jaramillo F, Gutierrez FR, Diaz Telli FG, Yevenes Aravena S, Javidan-Nejad C, Bhalla S. Approach to pulmonary hypertension: From CT to clinical diagnosis. *Radiographics* 2018;38(2):357–373. doi: 10.1148/rg.2018170046
12. Kim YK, Kim Y, Shim SS. Thoracic complications of liver cirrhosis. *Radiographics* 2009;29(3):825–837. doi: 10.1148/rg.293085093
13. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993;104(2):515–521 doi: 10.1378/chest.104.2.515
14. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33(1):159–174.
15. Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17(1):1–15.
16. Murata K, Itoh H, Todo G, et al. Centrilobular lesions of the lung: Demonstration by high-resolution CT and pathologic correlation. *Radiology* 1986;161(3):641–645. doi: 10.1148/radiology.161.3.3786710
17. Kim SJ, Im JG, Kim IO, et al. Normal bronchial and pulmonary arterial diameters measured by thin section CT. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19(3):365–369.
18. McErlean A, Panicek DM, Zabor EC, et al. Intra and interobserver variability in CT measurements in oncology. *Radiology* 2013;269(2):451–459. doi: 10.1148/radiol.13122665
19. Beigelman-Aubry C, Brillet PY, Grenier PA. MDC T of the airways: Technique and normal results. *Radiol Clin North Am* 2009;47(2):185–201. doi: 10.1016/j.rcl.2009.01.001.
20. Perez-Rovira A, Kuo W, Petersen J, Tiddens HA, de Bruijne M. Automatic airway – artery

analysis on lung CT to quantify airway wall thickening and bronchiectasis. *Med Phys*  
2016;43(10):5736–5744. doi: 10.1118/1.4963214

## 6. CONCLUSÕES

- A prevalência de anormalidades vasculares pulmonares na tomografia computadorizada de tórax de pacientes com cirrose e Síndrome Hepatopulmonar foi 28,9%, sendo 26,3% do tipo 1 e 2,6% do tipo 2.
- O coeficiente Kappa de concordância intra e interobservador dos achados qualitativos (presença de alterações vasculares pulmonares tipo 1 e 2) na tomografia computadorizada de tórax de pacientes com cirrose e SHP, foi, respectivamente, 0,666 e 0,433.
- A concordância intra e interobservador do grau de dilatação arterial periférica medido na TC de tórax de pacientes com cirrose e SHP foi moderada e fraca, respectivamente.
- Não foi encontrada associação entre a PaO<sub>2</sub> (medida de gravidade da SHP) e a presença de achados tomográficos qualitativos (presença de alterações vasculares pulmonares tipo 1 e 2) ou correlação com dados quantitativos (grau de dilatação dos vasos periféricos).
- A concordância intra e interobservador dos achados tomográficos na SHP foi apenas moderada, demonstrando o papel limitado da TC no diagnóstico da SHP.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A prevalência de anormalidades vasculares pulmonares na tomografia computadorizada de tórax de pacientes com cirrose e SHP é menor que aquela relatada previamente na literatura. Na verdade, os dados disponíveis previamente, apesar de amplamente divulgados em estudos de revisão e livros textos, são extrapolações de um pequeno estudo angiográfico. A ausência de dados adequados leva a repetição de informações equivocadas sobre os processos de saúde e doença.

Além disso, o cálculo de sensibilidade de um método diagnóstico nada mais é que uma razão de prevalência entre o número de indivíduos doentes e com teste positivo dividido sobre o número total de indivíduos doentes. Ou seja, esse estudo mostra que a sensibilidade da TC de tórax no diagnóstico de SHP é de apenas 28,9%.

A baixa prevalência de alterações tomográficas ou, como descrito, a baixa sensibilidade da TC de tórax para o diagnóstico da SHP é condizente com a fisiopatologia da doença. As dilatações vasculares intrapulmonares responsáveis pela SHP acontecem em capilares microscópicos, com diâmetro menor que a capacidade de resolução espacial da TC. Apenas capilares que aumentaram seu diâmetro em cerca de 10 vezes são detectados na TC.

Não existem estudos correlacionando o grau de dilatação dos capilares pulmonares com a gravidade da doença. Testamos a hipótese que capilares mais dilatados; portanto, passíveis de serem identificados na TC ou até mesmo pequenas fístulas arteriovenosas estariam relacionadas com casos mais graves da SHP. Os resultados não encontraram associação entre essas variáveis. Dessa maneira, TC de tórax não ajuda a estratificar casos mais graves de SHP.

Esse estudo não foi projetado para avaliar a especificidade da TC de tórax na detecção da SHP. Entretanto, mesmo que estudos futuros identifiquem alta

especificidade, a confiabilidade do método é limitada pois concordância intra e interobservador na detecção dos achados é no máximo moderada.

Estudos prospectivos pesquisando estas alterações são necessários para confirmar estes dados. À inclusão de pacientes que fazem a TC de tórax especificamente para pesquisa de SHP e realizam exames concomitante de avaliação de gravidade (gasometria arterial, gasometria com O<sub>2</sub> a 100% e cintilografia pulmonar com pesquisa de shunt) constituem-se no delineamento ideal. Talvez a evolução da resolução da tomografia, métodos automáticos de medida e aquisições com menor radiação possam mudar o papel da TC no diagnóstico da SHP.

Contudo, na prática clínica atual, mesmo que tenha um papel limitado no diagnóstico da SHP, a TC tórax continua tendo um papel fundamental na avaliação de pacientes com suspeita de esta doença, pois permite excluir outras patologias pulmonares com apresentação clínica semelhante, tais como achados de hipertensão portopulmonar, doença pulmonar intersticial, metástase de hepatocarcinoma ou neoplasia pulmonar concomitante. A prevalência de dispneia e hipoxemia é elevada em pacientes candidatos a transplante hepático. Estabelecer um diagnóstico errôneo pode comprometer o resultado do transplante e causar um desfecho desfavorável para o paciente.

## 8. ANEXOS

### 8.1 Parecer com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Achados na Tomografia Computadorizada de Tórax em Pacientes com Síndrome Hepatopulmonar em Avaliação para Transplante Hepático e sua Associação com a Gravidade da Hepatopatia.

**Pesquisador:** Marli Maria Knorst

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 52135815.1.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.488.905

##### Apresentação do Projeto:

A síndrome hepatopulmonar (SHP) é uma patologia caracterizada por um defeito da oxigenação do sangue arterial causado por dilatações difusas ou localizadas dos capilares pulmonares e, menos frequentemente, por comunicações arteriovenosas pleurais e pulmonares em pacientes com doença hepática. São escassos os estudos que avaliaram as anormalidades na tomografia de tórax (TC). O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de anormalidades vasculares na tomografia computadorizada de tórax em pacientes candidatos a transplante hepático com SHP e sua associação com a gravidade da hepatopatia. Para isso, será realizado um estudo transversal retrospectivo, com revisão dos prontuários dos pacientes em seguimento no ambulatório de Pneumologia – Circulação Pulmonar do HCPA no período de Janeiro de 2010 a Setembro de 2015.

Serão incluídos todos os pacientes com diagnóstico de SHP realizado por critérios estabelecidos e que tenham realizado tomografia computadorizada de tórax por qualquer motivo durante o período de acompanhamento. Serão excluídos aqueles paciente cujas imagens não sejam disponíveis ou cujos dados do prontuário sejam incompletos. As TCs de tórax serão revisadas por 2 radiologistas torácicos independentes que avaliarão os seguintes aspectos relacionados a SHP: 1. O diâmetro da artéria pulmonar e de seus ramos direito e esquerdo. 2. Presença de pelo menos 3 a 5 ramos arteriais pulmonares em contato com a pleura nos lobos inferiores. As TCs serão

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br



Continuação do Parecer: 1.488.905

consideradas anormais quando o segundo critério estiver presente. Casos discordantes serão resolvidos por consenso.

**Objetivo da Pesquisa:**

Determinar a prevalência de anormalidades vasculares na tomografia computadorizada de tórax em pacientes candidatos a transplante hepático com SHP e sua associação com a gravidade da hepatopatia.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não são conhecidos riscos, apresenta apenas risco de quebra de confidencialidade.

O potencial benefício ao paciente está relacionado à revisão das tomografias, na medida em que poderá, eventualmente, modificar a conduta, caso estas alterações não tenham sido identificadas na interpretação de rotina. A identificação de pacientes que tenham anormalidades tipo II (comunicações arteriovenosas pleurais e pulmonares) na TC de tórax pode permitir que se ofereça a esses pacientes algum tipo de tratamento definitivo (embolização), visto que este tipo específico de anormalidade não costuma regredir após a realização do transplante hepático. O conhecimento adquirido com este estudo poderá ser aplicável nos pacientes vindouros atendidos no ambulatório do HCPA. Além disso, visto que são poucos os estudos disponíveis que avaliam especificamente as alterações tomográficas presentes nos pacientes com SHP estaríamos contribuindo para aumentar e divulgar conhecimento relativo a essa área.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Serão levantados dados relativos à achados clínico-demográficos (incluindo história de tabagismo, comorbidades), gasometria arterial em ar ambiente, gasometria arterial com O<sub>2</sub> a 100%, ecocardiograma com pesquisa de shunt, cintilografia pulmonar perfusional, radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax, função pulmonar (espirometria, difusão, volumes pulmonares e teste de caminhada de 6 minutos), exames laboratoriais (dentre os quais creatinina, bilirrubinas, tempo de protrombina e albumina), escores de gravidade (Child-Pug e MELD) e realização de transplante hepático após a realização da TC de tórax.

Os radiologistas participantes do estudo repassam todos os dados relativos à interpretação das tomografias ao responsável pelo Ambulatório de Circulação Pulmonar Dr. Marcelo Gazzana, que orienta as consultas assistenciais e é um dos pesquisadores do estudo. Os exames tomográficos em geral são bem interpretados pela equipe da radiologia, havendo um risco muito baixo de ser identificada alguma alteração no exame com relevância clínica e que exija uma mudança de conduta. Ainda, a equipe do ambulatório revisa os achados tomográficos em cada consulta

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 1.488.905

assistencial e os casos em dúvida são discutidos com a radiologia, tornando ainda menos provável que alguma alteração significativa no exame seja encontrada apenas na revisão radiológica que será realizada pela pesquisa. Entretanto, se algum achado com significância clínica for identificado somente na revisão da pesquisa, será agendada uma consulta extra para o paciente no Ambulatório de Circulação Pulmonar para comunicar ao paciente e abordagem do caso.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Propõe dispensa do TCLE, com a justificativa de que se trata de um estudo retrospectivo.

Foi incluído o Termo de Compromisso para Uso de Dados.

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências emitidas para o projeto no parecer 1.449.174 foram adequadamente respondidas pelos pesquisadores de acordo com a carta de respostas adicionada em 15/03/2016. Não apresenta novas pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Lembramos que a presente aprovação (versão do projeto SHPProjetoVersao6140316 de 15/03/2016 e demais documentos submetidos até a presente data, que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto. Para que possa ser realizado o mesmo deverá estar cadastrado no sistema WebGPPG em razão das questões logísticas e financeiras.

O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica, através do Sistema WebGPPG.

Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS



Continuação do Parecer: 1.488.905

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_646676.pdf	15/03/2016 09:30:17		Aceito
Outros	CartaRespostaQuestionamentosCEPSHP140316.docx	15/03/2016 09:19:05	Betina Charvet Machado	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SHPPProjetoVersao6140316.pdf	15/03/2016 09:18:26	Betina Charvet Machado	Aceito
Outros	CartaRespostaQuestionamentosCEPSHP.docx	03/02/2016 17:33:01	Betina Charvet Machado	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SHPPProjetoVersao5.pdf	03/02/2016 13:59:20	Betina Charvet Machado	Aceito
Outros	DelegacaoFuncoes.PDF	21/12/2015 18:47:26	Betina Charvet Machado	Aceito
Outros	UsoDados.PDF	21/12/2015 18:46:46	Betina Charvet Machado	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SHPPProjetoVersao4.pdf	21/12/2015 18:45:16	Betina Charvet Machado	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoAss.PDF	21/12/2015 18:41:25	Betina Charvet Machado	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 07 de Abril de 2016

---

**Assinado por:**  
**José Roberto Goldim**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
**Bairro:** Bom Fim **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br

## 8.2 Ficha de coleta

VARIÁVEL	RESPOSTA
<b>Data da coleta</b>	
<b>Identificação</b>	
Nome	
Idade	
Sexo	
<b>Características clínicas</b>	
Tabagismo (índice tabágico)	
Pneumopatia	
Cardiopatia	
Outras comorbidades	
Causa da hepatopatia crônica	
Classificação Child	
MELD	
Sintomas presentes	
Alterações no exame físico relacionadas a hepatopatia	
Peso	
Altura	
Complicações da cirrose	
Data do diagnostico SHP	
Gravidade da SHP	
Tratamento para SHP no momento da TC	
<b>Exames</b>	
Hemoglobina	
Plaquetas	
Sódio	
Albumina	
INR	
Bilirrubinas totais	
Creatinina	
Gasometria ar ambiente - PaO <sub>2</sub>	
Gasometria ar ambiente - Gradiente Aa	
Gasometria O2 100% - PaO <sub>2</sub>	
Gasometria O2 100% - shunt calculado	
Ecocardiograma – grau shunt intrapulmonar (1 a 4)	
Ecocardiograma – PSAP / GTT	
Ecocardiograma – outras alterações	
Cintilografia pulmonar – shunt	
Arteriografia pulmonar	
Espirometria	
Volumes pulmonares	
Difusão pulmonar	
Teste de caminhada 6 min	
RX tórax	
<b>VARIAVEL</b>	<b>RESPOTA</b>
Nome do paciente	

Nome do radiologista	
Data da interpretacao	
Uso de contraste	
Data da TC	
Diferença de tempo entre diagnostico SHP e TC	
Qualidade da TC	
Tipo da SHP	
Diâmetro - artéria pulmonar - tronco	
Diâmetro - artéria pulmonar - direita	
Diâmetro - artéria pulmonar – esquerda	
Artéria subsegmentar – direito – 1	
Brônquio subsegmentar – direito – 1	
Relação artéria subsegmentar / brônquio – direito – 1	
Artéria subsegmentar – direito – 2	
Brônquio subsegmentar – direito – 2	
Relação artéria subsegmentar / brônquio – direito – 2	
Artéria subsegmentar – esquerdo – 1	
Brônquio subsegmentar – esquerdo – 1	
Relação artéria subsegmentar / brônquio – esquerdo – 1	
Artéria subsegmentar – esquerdo – 2	
Brônquio subsegmentar – esquerdo – 2	
Relação artéria subsegmentar / brônquio – esquerdo – 2	
Outros achados da TC	