



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

VÍTOR GOMES MOTA

**ACHADOS ECODOPPLERCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM DOENÇA
HEPÁTICA CRÔNICA COM SHUNT INTRAPULMONAR QUANDO
COMPARADOS AOS SEM SHUNT**

**RECIFE
2013**

VÍTOR GOMES MOTA

**ACHADOS ECODOPPLERCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM DOENÇA
HEPÁTICA CRÔNICA COM SHUNT INTRAPULMONAR QUANDO
COMPARADOS AOS SEM SHUNT**

Dissertação apresentada como
requisito parcial para a obtenção do
grau de Mestre em Ciências da Saúde,
linha de pesquisa: Ecocardiografia, pela
Universidade Federal de Pernambuco
em Recife-PE.

**Orientador: Prof. Dr. Brivaldo
Markman Filho**

RECIFE

2013

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

M917a Mota, Vitor Gomes.

Achados ecodopplercardiográficos em pacientes com doença hepática crônica com shunt intrapulmonar quando comparados aos sem shunt / Vitor Gomes Mota. – Recife: O autor, 2013.

92 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Orientador: Brivaldo Markman Filho.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2013.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Ecocardiografia Doppler. 2. Hepatopatias. 3. Síndrome hepatopulmonar. 4. Hipertensão portal. 5. Esquistossomose. I. Markman Filho, Brivaldo (Orientador). II. Título.

610 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2014-158)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE VITOR GOMES MOTA, ALUNO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, TURMA INICIADA EM 2011 (DOIS MIL E ONZE)

Às nove horas do dia vinte e dois de Maio de dois mil e treze, no Auditório do Prédio das Pós-Graduações do CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Profº. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho, o trabalho de Defesa de Dissertação, do mestrando Vitor Gomes Mota para obtenção do **Grau de Mestre em Ciências da Saúde** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dr. Edgar Guimarães Victor**, na qualidade de Presidente, do Hospital das Clínicas da UFPE, **Dr. Dário Celestino Sobral Filho**, do Departamento de Medicina Interna da UPE e **Dr. Odwaldo Barbosa e Silva**, do Hospital das Clínicas da UFPE. A Dissertação apresentada versou sobre: “ACHADOS DOPPLERCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA COM SHUNT INTRAPULMONAR QUANDO COMPARADOS AOS SEM SHUNT”, tendo como orientador o Prof. Brivaldo Markmam Filho, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pelo candidato, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pela candidata. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: **APROVADO**. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 22 de Maio de 2013.

Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor (Presidente)

Prof. Dr. Dário Celestino Sobral Filho

Prof. Dr. Odwaldo Barbosa e Silva

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Sílvio Romero Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

Prof. Dr. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho

**VICE- COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
DA SAÚDE**

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

CORPO DOCENTE

Prof ^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof ^a Ângela Luiza Branco Pinto Duarte

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof^a Cláudia Diniz Lopes Marques

Prof. Décio Medeiros Peixoto

Prof. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho

Prof ^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton Justino de Oliveira

Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira

Prof. José Ângelo Rizzo

Prof. Lucio Villar Rabelo Filho

Prof^a Romualda Castro do Rêgo Barros

Prof. Sandro Gonçalves de Lima

Prof ^a. Simone Cristina Soares Brandão

À minha esposa, **Samira**, que me propiciou amor, companheirismo e força para que eu pudesse ter perseverança e acreditasse na concretização de um sonho, em nunca desistir e ter certeza de que tudo é possível.

Aos meus pais, **Humberto** e **Viviani**, que me deram a vida e tudo que sou. Pelo amor que me concederam desde que nasci.

Aos meus irmãos, **Vinícius** e **Vanine** pelo incentivo.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que me deu a vida, razão de tudo que somos.

Ao Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho, pela competência, sabedoria, companheirismo, transmissão de seus conhecimentos com simplicidade, humildade, profissionalismo, pelo amor, a dedicação à pesquisa e à docência.

Ao Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor, pela competência, profissionalismo e dedicação ao ensino.

Ao Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto e à Dra. Liana Gonçalves de Macêdo pelo constante apoio e incentivo.

Às preceptoras da residência médica em ecocardiografia, Dra. Ana Elizabete Marques Batista, Dra. Eveline Barros Calado e Dra. Mônica Moraes de Chaves Becker, pelo esforço de valorizar os residentes como profissionais e incentivar os projetos de extensão e pesquisa em nosso meio acadêmico.

Aos preceptores que fazem parte do Departamento e da Residência Médica de Cardiologia pelo amor e dedicação à docência e aos pacientes.

À turma do mestrado, aos alunos de iniciação científica e aos colegas das residências médicas de cardiologia e ecoDopplercardiografia pela inestimável ajuda em vários passos do projeto.

Ao corpo docente e aos funcionários do Programa de Pós-Graduação de Ciências da Saúde pelo constante apoio.

Aos pacientes, indispensáveis para realização desta dissertação.

À Mércia e à Rejane pela ajuda na realização dos exames.

RESUMO

A doença hepática crônica (DHC) apresenta elevada incidência e prevalência em todo o mundo. Entre as suas principais causas, destacam-se a ingestão crônica e excessiva de álcool, as hepatites virais e a esquistossomose. O ecoDopplercardiograma transtorácico contrastado (ETC) é o exame padrão ouro na pesquisa de *shunt* intrapulmonar (SIP), no diagnóstico da cardiomiopatia cirrótica (CMC) e no rastreio da hipertensão portopulmonar nos pacientes com DHC. Essa pesquisa objetiva verificar as alterações ecoDopplercardiográficas em hepatopatas crônicos com SIP quando comparados ao pacientes sem SIP, tendo-se a hipótese de que a ocorrência de alterações ecocardiográficas é mais elevada em pacientes com doença hepática e SIP quando comparada aos sem SIP. Consiste de uma revisão sistemática intitulada: "O EcoDopplercardiograma na Doença Hepática Crônica", onde se faz uma análise sobre os artigos publicados avaliando a ocorrência de alterações ecocardiográficas em pacientes com DHC, enfatizando-se o cálculo do volume atrial esquerdo, a identificação da disfunção diastólica no diagnóstico da CMC, protocolos utilizados na pesquisa de SIP e rastreio da hipertensão portopulmonar. Cento e sessenta e oito pacientes foram elegíveis para o estudo, oriundos do ambulatório de hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, no período de 2010 a 2012, em Recife, PE. No artigo com título "Achados ecoDopplercardiográficos em pacientes com doença hepática crônica com *shunt* intrapulmonar quando comparados aos sem *shunt*", descreveu-se o estudo em detalhes. Em seus resultados observou-se maior ocorrência de disfunção diastólica moderada nos pacientes com SIP (24 vs. 16, $P = 0,034$). Os pacientes com grau II de SIP apresentaram frequência mais elevada de disfunção diastólica moderada do que os de grau I (16 vs 8, $P = 0,028$). Não houve diferença estatística em relação ao volume atrial esquerdo entre os grupos (58 vs 55, $P = 0,181$), bem como na ocorrência de hipertensão arterial pulmonar (25 vs 33, $P = 0,963$). A presença de SIP, assim como o grau II de SIP apresentaram boa correlação com disfunção diastólica moderada pelo ETC. A disfunção diastólica moderada pareceu ter efeito preditor para aparecimento de SIP.

Palavras-chave: Ecocardiografia Doppler. Hepatopatias. Síndrome hepatopulmonar. Hipertensão portal. Esquistossomose.

ABSTRACT

Chronic liver disease (CLD) has a high incidence and prevalence worldwide. Chronic and excessive intake of alcohol, viral hepatitis and schistosomiasis are the main etiologies. Contrast-enhanced transthoracic Doppler echocardiography (CTE) is the gold standard test to evaluate intrapulmonary shunt (IPS), to diagnose cirrhotic cardiomyopathy (CCM) and to screen portopulmonary hypertension in patients with CLD. This research aims to evaluate the echocardiographic changes in CLD patients with IPS when compared to patients without IPS, with the hypothesis that the occurrence of echocardiographic abnormalities is higher in patients with IPS. Consists of a systematic review entitled " Echocardiography in Chronic Liver Disease ", an analysis on the articles published evaluating the occurrence of echocardiographic abnormalities in patients with CLD, emphasizing the calculation of left atrial volume, identification of diastolic dysfunction in the diagnosis of CCM, protocols to search IPS and screening of portopulmonary hypertension. One hundred and sixty-eight patients were eligible for the study from the outpatient clinic of Hepatology, Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco, in the period from 2010 to 2012, in Recife, PE. In the article titled " Echocardiographic findings in patients with chronic liver disease with shunt when compared to those without shunt ", the study was outlined. It was observed a higher incidence of moderate diastolic dysfunction in patients with IPS (24 vs. 16, $P = 0.034$). Patients with grade II of IPS showed higher frequency of moderate diastolic dysfunction than grade I (16 vs 8, $P = 0.028$). There was no statistical difference in relation to left atrial volume between groups (58 vs. 55, $P = 0.181$), as well as the occurrence of pulmonary arterial hypertension (25 vs 33, $P = 0.963$). The presence of IPS as well as the degree of IPS grade II showed good correlation with moderate diastolic dysfunction by CTE. Moderate diastolic dysfunction appeared to have predictive effect for onset of IPS.

Keywords: Doppler echocardiography. Liver diseases. Hepatopulmonary syndrome. Portal hypertension. Schistosomiasis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estudos que avaliaram os achados ecocardiográficos em pacientes com doença hepática crônica	31
Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes com SIP (G1) e sem SIP (GII)	51
Tabela 3 - Achados ecoDopplercardiográficos e disfunção diastólica em pacientes com SIP (G1) e sem SIP (GII)	52
Tabela 4 - Parâmetros ecocardiográficos e disfunção diastólica nos pacientes com SIP grau I vs. grau II.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS

A	Velocidade Máxima de Enchimento Tardio Atrial
A'	Velocidade diastólica precoce
A-aO₂D	Diferença de tensão alvéolo-arterial de oxigênio
AD	Átrio Direito
AAD	Área do Átrio Direito
ADFVD	Área Diastólica Final do VD
AE	Átrio Esquerdo
AO	Raiz da Aorta
CCD	Cateterização das Câmaras Cárdicas Direitas
CCM	Cirrhotic Cardiomyopathy
CLD	Chronic Liver Disease
CMC	Cardiomiopatia Cirrótica
CPT	Child-Pugh-Turcotte
CTE	Contrast-enhanced Transthoracic Echocardiography
DA-aO₂	Diferença Alvéolo-Arterial
DDAE	Diâmetro Diastólico do Átrio Esquerdo
DDVC	Diâmetro Diastólico do Ventrículo Direito
DDVE	Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo
DECS	Descritores
DHC	Doença Hepática Crônica
DHM	Doença Hepática Mista
DLCO	Capacidade de Difusão de Monóxido de Carbono
DM	Diabetes Mellitus

DT	Doppler Tissular
DSVE	Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo
E	Velocidade Máxima de Enchimento Rápido Atrial
E'	Velocidade diastólica precoce
E/A	Razão entre onda E e onda A
E'	Velocidade do Ânulo Mitral Lateral ao Doppler Tissular
E/E'	Razão entre onda E sobre E'
EC	Ecocardiografia Contrastada
EHE	Esquistossomose Hepatoesplênica
EH	Esquistossomose hepatointestinal
Ec	Ecocardiografia contrastada
Eco	EcoDopplercardiograma
Echo	<i>Doppler Echocardiography</i>
EHE	Esquistossomose Hepatoesplênica
EM	Esquistossomose <i>Mansoni</i>
ESSE	Ecocardiografia sob estresse
ETEc	Ecocardiograma transesofágico contrastado
ETT	Ecocardiograma transtorácico
ETTc	Ecocardiograma transtorácico contrastado
FE	Fração de Ejeção
FE	Fração de Ejeção do ventrículo esquerdo
GT	Gradiente tricúspide
HAP	Hipertensão Arterial Pulmonar
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HBV	Hepatite pelo Vírus B

HCV	Hepatite pelo Vírus C
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
HP	Hipertensão Portal
HPP	Hipertensão portopulmonar
IPMVD	Índice do performance do VD
IPS	<i>Intrapulmonary Shunt</i>
IMC	Índice de massa corpórea
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
MS	Milisegundos
NO	Óxido nítrico
PaCO2	Pressão parcial de monóxido de carbono
PP	Espessura Diastólica da Parede Posterior
PPH	<i>Portopulmonary Hypertension</i>
PMAP	Pressão média da artéria pulmonar
PSAP	Pressão Sistólica da Artéria Pulmonar
PSAP	Pressão sistólica do ventrículo direito
RT	Regurgitação tricúspide
S'	Velocidade Máxima de Excursão Sistólica ao Doppler Tissular
SCIELO	Scientific Electronic Libray Online
SM	<i>Schistosomiasis Mansoni</i>
SHP	Síndrome Hepatopulmonar
SIP	<i>Shunt Intrapulmonar</i>

SIV	Espessura Diastólica do Septo Interventricular
SR	Strain Rate
TAP	Tempo de aceleração do fluxo pulmonar
TAPSE	Excursão sistólica plana do anulo tricúspide
TCIV	Tempos de Contração Isovolumétrico
Tc^{99m}MAA	Cintilografia Pulmonar de Perfusion com Macroagregados de Albumina Marcados com o Radiofármaco Tecnécio^{99m}
TDE	Tempo de Desaceleração da Onda E
TIPS	Derivação Percutânea Porto-Sistêmica intra-hepática.
TL	Termos Livre
TRIV	Tempo de Relaxamento Isovolumétrico do VE
TX	Transplante
VAE	Volume atrial esquerdo
VD	Ventrículo Direito
VDVE	Volume diastólico do VE
VE	Ventrículo Esquerdo
VPFC	Velocidade de propagação do fluxo color
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
VSVE	Volume Sistólico do VE

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 JUSTIFICATIVA	19
1.2 OBJETIVOS	19
1.2.1 Objetivo Geral.....	19
1.2.2 Objetivos Específicos	19
1.3 Hipótese	20
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	21
2.1 REVISÃO SISTEMÁTICA: O ECODOPPLERCARDIOGRAMA NA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA.....	21
2.2 MÉTODOS	22
2.2.1 Estratégia de pesquisa	22
2.2.2 Critérios de seleção	22
2.2.3 Análise dos dados.....	23
2.3 RESULTADOS	23
2.3.1 Características gerais dos estudos incluídos (Tabela 1).....	23
2.3.2 Cronologia dos estudos	25
2.3.2.1 Estudos da década de 80.....	25
2.3.2.2 Estudos da década de 90.....	25
2.3.2.3 Estudos do século XXI	26
2.4 DISCUSSÃO	28
2.5 CONCLUSÃO.....	30
3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	39
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	39
3.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO.....	39
3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO	40
3.3.1 Critérios de inclusão	40
3.3.2 Critérios de exclusão	40
3.4 TIPO DE AMOSTRAGEM	40
3.4.1 Definição do tamanho amostral.....	41
3.4.2 Definição e categorização das variáveis	41
3.4.2.1 Variáveis independentes	41
3.4.2.2 Variáveis dependentes	43

3.4.2.2.1 Shunt intrapulmonar	43
3.5 COLETA DE DADOS	43
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
3.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	44
4 ACHADOS ECODOPPLERCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA COM SHUNT INTRAPULMONAR QUANDO COMPARADOS AOS SEM SHUNT.....	45
4.1 MÉTODOS	46
4.1.1 População de estudo	46
4.1.2 Medidas ecoDopplercardiográficas e ecocardiografia contrastada	47
4.1.3 Análise estatística	48
4.2 RESULTADOS	48
4.2.1 Características gerais dos pacientes (Tabela 2).....	48
4.2.2 Achados ecoDopplercardiográficos de GI vs. GII (Tabela 3).....	48
4.2.3 Parâmetros ecocardiográficos nos pacientes com SIP (GI) (Tabela 4)	49
4.3 DISCUSSÃO	49
4.3.1 Características gerais dos pacientes	49
4.3.2 Achados ecoDopplercardiográficos de GI vs. GII	49
4.3.3 Parâmetros ecocardiográficos nos pacientes com SIP (G1).....	50
4.4 LIMITAÇÕES.....	51
4.5 CONCLUSÕES	51
5 CONCLUSÕES	54
REFERÊNCIAS.....	55
APÊNDICES	60
APÊNDICE A - Paciente, masculino, 56 anos, portador de EM. Ao ETTc, observa-se grau 0 de SIP.....	61
APÊNDICE B - Paciente, masculino, 55 anos, portador de cirrose alcoólica. Ao ETTc, observa-se grau I de SIP	62
APÊNDICE C - Paciente, masculino, 57 anos, portador de EM associada à cirrose alcoólica. Ao ETTc, observa-se grau II de SIP	63
ANEXOS	64
ANEXO A – Ficha utilizada para Ecocardiograma do Hospital das Clínicas.....	65
ANEXO B – Carta de Anuênci.....	66
ANEXO C – Registro no Comitê de Ética	67

ANEXO D - Arquivos Brasileiros de Cardiologia: Normas para Publicação	68
ANEXO E - Cardiovascular Ultrasound: Normas para Publicação	77

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática crônica (DHC) apresenta elevada incidência e prevalência em todo o mundo (NOBILI; CARTER-KENT; FELDSTEIN, 2011). O comprometimento cardiovascular pela DHC foi descrito há mais de 50 anos (MOLLER; HENRIKSEN, 2010; ZARDI et al., 2010). Cogita-se que durante a história natural da doença, a descompensação hepática levaria à vasodilatação esplâncnica, e, consequentemente, a um estado cardiovascular hiperdinâmico, ocasionando a cardiomiopatia cirrótica (CMC) (MOLLER; HENRIKSEN, 2010; ZARDI et al., 2010).

A CMC é definida como uma disfunção cardíaca crônica em pacientes com cirrose hepática e/ou hipertensão portal (HP), caracterizada por brusca queda de resposta contrátil cardíaca ao estresse físico, patológico ou farmacológico, mas normal ou aumentado débito cardíaco e contratilidade em repouso (MOLLER; HENRIKSEN, 2010; ZARDI et al., 2010). Podem ocorrer concomitantemente, ou não, alteração diastólica de relaxamento com anormalidades eletrofisiológicas (MOLLER; HENRIKSEN, 2010; WONG, 2009; ZARDI et al., 2010). É importante ressaltar que para definição dessa patologia, faz-se necessário afastar outras causas de doença cardíaca subjacente (doença coronariana, hipertensão arterial ou doença valvar) e excluir causas de cirrose hepática, como algumas etiologias (ex., sobrecarga de ferro e consumo de álcool), que têm impacto na estrutura e função do miocárdio (BIANCOFIORE; MANDELL; ROCCA, 2010; MOLLER; HENRIKSEN, 2010; ZARDI et al., 2010).

Os dados epidemiológicos da CMC são limitados em humanos porque a função cardíaca é próxima do normal quando os indivíduos apresentam-se em repouso (MOLLER; HENRIKSEN, 2010; PAVARINO et al., 2004; ZARDI et al., 2010). Ainda mais, não existem dados concretos da história natural da doença. Esta condição é bem tolerada e assintomática por vários meses a anos (MOLLER; HENRIKSEN, 2010; ZARDI et al., 2010). Estima-se que cerca de 50% dos pacientes submetidos ao transplante (Tx) hepático mostrem sinais de disfunção cardíaca e aproximadamente 15% das mortes destes pacientes resultam de insuficiência cardíaca (ZARDI et al., 2010).

Ainda no contexto do acometimento da DHC na microcirculação, destacam-se os *shunts* intrapulmonares (SIP), presentes em 15-82% (KIM et al., 2004; MIIMIDIS C et al., 1988) dos hepatopatas crônicos. Já a síndrome hepatopulmonar (SHP),

definida pela tríade de DHC, hipoxemia e presença de SIP, tem prevalência que varia de 4% a 47% (KIM et al., 2004; MIIMIDIS C et al., 1988).

Os achados ecocardiográficos em pacientes com DHC têm sido estudados desde 1977 (POZZI et al., 1997). Todavia, as primeiras observações da ecocardiografia contrastada (EC), sugerindo SIP em DHC somente foram descritas em 1981 com Hind e Wong (HIND; WONG, 1981). Durante as últimas três décadas, a EC consolidou-se como exame padrão ouro na confirmação dos SIP (SANTA-CRUZ et al., 2005).

A maioria dos artigos publicados até o momento ocorreu em cirróticos candidatos ao transplante hepático. Poucos trabalhos relataram alterações ecocardiográficas em pacientes com hipertensão portal secundária à esquistossomose *mansoni* (EM) isolada ou a EM associada à hepatite viral ou ao consumo de etanol. Faz-se necessário que os estudos avaliem de forma mais acurada estes pacientes sob o ponto de vista ecocardiográfico.

A primeira parte deste trabalho consta de uma revisão sistemática abordando uma perspectiva sobre ecoDopplercardiografia na DHC, EC, protocolos e acurácia utilizados na pesquisa de SIP, rastreio de hipertensão portopulmonar (HPP) e da CCM, fundamentada em artigos publicados nas bases de dados PUBMED, LILACS e SCIELO, em português, inglês e espanhol, com as palavras *chaves*: *ecocardiografia; cardiomiopatia cirrótica, síndrome hepatopulmonar, hipertensão portal e esquistossomose* (DISEASE; REVIEW, 2013). A segunda parte é um artigo original com o objetivo principal de comparar as alterações ecoDopplercardiográficas em pacientes com DHC com e sem SIP. Tais alterações seguem as recomendações American Society of Echocardiography (LANG et al., 2005) e o protocolo de Vedrinne et al., na detecção de SIP, utilizando a ecocardiografia transtorácica contrastada (ETC) como padrão ouro (VEDRINNE et al., 1997). A pergunta condutora foi: A ocorrência de alterações ecocardiográficas é mais elevada em pacientes com doença hepática e *shunt* intrapulmonar quando comparada aos sem *shunt*?

A revisão sistemática foi escrita segundo as normas de publicação dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia e o artigo original segundo as normas da Cardiovascular Ultrasound (ANEXO D).

1.1 JUSTIFICATIVA

A hepatopatia crônica apresenta elevada incidência e prevalência em todo o mundo (NOBILI; CARTER-KENT; FELDSTEIN, 2011). Entre as suas principais causas, destacam-se a ingestão crônica e excessiva de álcool e as hepatites virais (POLAT et al., 2006). Pernambuco apresenta elevada frequência de cirrose secundária à hepatites virais, vírus B e C (HBV e HCV), respectivamente, associadas à esquistossomose *mansi*, sendo portanto patologias que demandam expressivos recursos do sistema único de saúde (SWANSON; WIESNER; KROWKA, 2005). Nesse contexto, o ETTc é um exame de baixo custo e factível, que pode ser utilizado na investigação inicial da CMC, da SHP e no rastreio da HPP (HUA et al., 2009; LENCI et al., 2009; MOLLER; HENRIKSEN, 2010; ZARDI et al., 2010). Nas duas últimas décadas, a ecocardiografia consolidou-se como exame padrão ouro na pesquisa de SIP e no CMC .(FISCHER et al., 2010; MOLLER; HENRIKSEN, 2010; ZARDI et al., 2010). Contudo, a maioria dos artigos publicados até o momento ocorreu em cirróticos candidatos ao Tx hepático. Poucos trabalhos relataram alterações ecocardiográficas em pacientes com HP secundária à esquistossomose isolada ou em associação com hepatopatias virais ou ao consumo de álcool. É necessário que os estudos avaliem de forma mais acurada estes pacientes sob o ponto de vista ecocardiográfico.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Verificar a ocorrência de alterações clínicas e ecocardiográficas em pacientes com doença hepática crônica e hipertensão portal com e sem shunt intrapulmonar.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Descrever as características clínicas em pacientes hepatopatas crônicos com shunt intrapulmonar.
- Descrever as características clínicas em pacientes hepatopatas crônicos sem shunt intrapulmonar.

- Comparar a ocorrência de alterações ecocardiográficas em pacientes com e sem shunt.

1.3 Hipótese

A ocorrência de alterações ecocardiográficas é mais elevada em pacientes com doença hepática e shunt intrapulmonar quando comparada aos sem shunt.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 REVISÃO SISTEMÁTICA: O ECODOPPLERCARDIOGRAMA NA DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA¹

A doença hepática crônica (DHC) apresenta elevada incidência e prevalência em todo o mundo (NOBILI, CARTER-KENT, FELDSTEIN, 2011). Entre as suas principais causas, destacam-se a ingestão crônica e excessiva de álcool e as hepatites virais (NOBILI, CARTER-KENT, FELDSTEIN, 2011). Os achados ecocardiográficos em pacientes com DHC têm sido estudados desde 1977 (POZZI, CARUGO, BOARI et al., 1997). Todavia, a associação da doença hepática com o sistema cardiovascular foi descrita há mais de 50 anos (ZARDI, ABBATE, ZARDI et al., 2010). A relação entre a hepatopatia crônica e o aparelho cardiovascular tem sido definida como cardiomiopatia cirrótica (CMC) (ZARDI, ABBATE, ZARDI et al., 2010; MOLLER, 2010). Por outro lado, o comprometimento do sistema respiratório pela DHC tem sido denominada síndrome hepatopulmonar (VARGHESE, ILIAS-BASHA, DHANASEKARAN et al., 2007).

A deterioração da função hepática é marcada pelo aumento do óxido nítrico e outros mediadores inflamatórios, que têm sido implicados na vasodilatação esplâncnica e diminuição da complacência arterial, atuando assim, na fisiopatogenia da CMC e da síndrome hepatopulmonar ZARDI, ABBATE, ZARDI et al., 2010). Zardi et al. (2010) e Moller et al. (2010) definem, assim, a CMC como uma disfunção cardíaca crônica em pacientes com cirrose hepática e/ou hipertensão portal, caracterizada por brusca queda da resposta contrátil cardíaca ao estresse físico, patológico ou farmacológico, mas com débito cardíaco normal em repouso. Já a síndrome hepatopulmonar é caracterizada como uma tríade de DHC, diferença alvéolo-arterial ($DA-aO_2 \geq 15\text{mmHg}$) ou pressão parcial de oxigênio ($PaO_2 \leq 80\text{ mmHg}$) e a ocorrência de *shunt* intrapulmonar (SIP) conforme Varghese et al. (2007); Pavarino et al (2004); Zamirian et al (2007); Santa-Cruz et al. (2005); Vedrinne et al (1997); Aller et al (1999); Lenci et al. (2008); Fischer et al (2010); El-Shabrawi (2010).

¹ Vítor Gomes Mota¹: Mestrando do programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Brivaldo Markman Filho: Professor Adjunto da UFPE.

A atualização sobre esta temática pode auxiliar os profissionais da saúde no diagnóstico precoce e tratamento das complicações cardiopulmonares nos hepatopatas crônicos. Esta revisão sistemática tem por objetivo analisar os artigos publicados sobre a ocorrência de alterações ecocardiográficas em pacientes com DHC.

2.2 MÉTODOS

2.2.1 Estratégia de pesquisa

A revisão sistemática da literatura foi elaborada a partir das bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), tendo a busca de dados ocorrido em novembro/2011. Executou-se uma estratégia de pesquisa, cruzando-se os descritores (DeCS) - palavras-chaves para recuperação de assunto da literatura científica e termos livres (TL) – Termos não encontrados no DeCS e *Mesh*, mas de importância para a busca dos dados da temática.

Na Pubmed, foi realizada uma estratégia de busca utilizando a sintaxe: “echocardiography” (*Mesh*) AND “cirrhotic cardiomyopathy” (termo livre), “echocardiography” (*Mesh*) AND “schistosomiasis” (*Mesh*), “echocardiography” (*Mesh*) AND “hepatopulmonary syndrome” (*Mesh*), “echocardiography” (*Mesh*) AND “portal hypertension” (*Mesh*). Na LILACS e SciELO foram utilizadas as palavras-chave: “ecocardiografia”, “cardiomiopatia cirrótica”, “esquistossomose”, “síndrome hepatopulmonar” e “hipertensão portal”.

2.2.2 Critérios de seleção

Os critérios de inclusão dos estudos encontrados pelas buscas nas bases de dados foram: ser artigos originais (excluindo-se editoriais e estudo de caso); ter como sujeitos de pesquisa indivíduos portadores de hepatopatia crônica; abordar as alterações nas funções cardíacas, através do ecoDopplercardiograma (Eco), nesta população. Estar publicado nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram

excluídos estudos que não referiam as alterações ecocardiográficas na doença hepática crônica no título do manuscrito.

2.2.3 Análise dos dados

A seleção dos artigos encontrados com a busca nas diferentes bases dos dados foi realizada em três etapas. Na primeira, foi realizada a leitura dos títulos dos estudos encontrados. Excluíram-se aqueles que sem dúvida não se adaptavam a qualquer um dos critérios de inclusão deste estudo. Na segunda etapa, foi realizada a leitura dos resumos dos estudos selecionados na primeira etapa. Novamente, rejeitaram-se aqueles que de modo claro não se enquadravam em qualquer um dos critérios de inclusão predeterminados. Na terceira etapa, todos os estudos que não foram retirados nessas duas primeiras etapas, foram lidos por completo para seleção dos que seriam incluídos nesta revisão.

Na base de dados MedLine, via PubMed, cruzando-se as palavras-chave e o termo livre, obtiveram-se 204 artigos, dos quais 120 trabalhos foram excluídos pelo título, 84 resumos foram lidos; e 32 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, sendo 22 escolhidos para revisão sistemática (Figura 1).

Nas bases de dados SciELO e LILACS foram encontrados 22 artigos, tendo todos sido excluídos pelo título.

Um único artigo foi excluído por apresentar idioma alemão. Obtiveram-se 7 artigos repetidos (Figura 1).

2.3 RESULTADOS

2.3.1 Características gerais dos estudos incluídos (Tabela 1)

Pôde-se observar que a linha de pesquisa da ecocardiografia na DHC, dividiu-se em três áreas de estudo: Hipertensão portopulmonar, síndrome hepatopulmonar e CMC, nesta última, destaca-se a apreciação da disfunção diastólica. A intensificação da produção dos manuscritos pôde ser evidenciada na década de noventa e na primeira década do século XXI.

A distribuição geográfica das publicações foi marcada pela predominância de publicações na Europa (40%), destacando-se a Itália e a Espanha. Em segundo

lugar, aparece o Continente Americano (22%), com ressalto para o Brasil, que entre todos os países, foi o que mais produziu artigos sobre o assunto (18%). Houve apenas um manuscrito multicêntrico (ZAMIRIAN; ASLANI; SHAHRZAD et al., 2007).

Vinte e um artigos foram do tipo observacional. Houve apenas um estudo tipo coorte (ZAMIRIAN; ASLANI; SHAHRZAD et al., 2007).

A média do tamanho da amostra dos manuscritos foi de 50 pacientes. O artigo Sano, Nishizawa, Sasai et al., (1984) com menor número de participantes apresentou 15 indivíduos e o com maior número, 130 (KIM; LEE; PARK et al., (2004). Na maioria dos trabalhos, houve um predomínio do sexo masculino, exceto um artigo(7). A idade média dos indivíduos incluídos nos estudos ficou em torno dos 50 anos. Apenas dois estudos (EL-SHABRAWI; OMRAN; WAGEEH et al., 2010; POLAT, URGANCI, YALCIN et al., 2006) tiveram crianças em sua amostra. Um único trabalho, o de Sano, Nishizawa e Sasal et al., (1984) não apresentou grupo controle e somente dois: El-Shabrawi, Omran e Wageeh et al., (2010) e Carvalho, Barbosa e Nunes et al. (2011) tiveram pacientes esquistossomóticos sem outra hepatopatia crônica associada, sendo as amostras dos demais manuscritos compostas por pacientes cirróticos.

A prevalência de SIP variou de 15% a 82% (KIM; LEE; PARK, et al., 2004; MIIMIDIS; VASSILAKOS; MASTORAKOU et al., 1998). O ecocardiograma transtorácico contrastado (ETTc) apresentou sensibilidade de 75% e especificidade de 100% na detecção do SIP, em relação ao ecocardiograma transesofágico contrastado (ETEc) (PAVARINO; CORBUCCI; MARCHI, 2004). Enfatiza-se que todos estudos (POLAT et al., 2006; CARVALHO et al., 2011; COTTON, GANDHI, VAITKUS et al., 2002; HUA R; SUN Y-W; WU Z-Y et al. 2009) nos quais se avaliaram, concomitantemente, a pesquisa de hipertensão portopulmonar e os parâmetros ecocardiográficos do ventrículo direito (VD), verificou-se a superioridade da acurácia diagnóstica da cateterização das câmaras cardíacas direitas sobre o ecocardiograma transtorácico, assim como aumento das câmaras cardíacas direitas e/ou disfunção do VD em relação ao grupo controle. A variação da prevalência de hipertensão portopulmonar foi de 4 a 15% (TORREGROSA; GENESCA; GONZALEZ et al., 2001; HUA; SUN; WU et al. 2009). O ecocardiograma transtorácico apresentou sensibilidade de 100% e especificidade de 80% na detecção de hipertensão portopulmonar comparando com a cateterização das câmaras cardíacas direitas .HUA; SUN; WU et al., 2009).

2.3.2 Cronologia dos estudos

2.3.2.1 Estudos da década de 80

A avaliação ecocardiográfica da DHC teve seus primeiros artigos publicados na década de 80 do século passado, apesar de relato de avaliação ecocardiográfica desde 1977 em artigo encontrado fora da estratégia desta revisão (POZZI; CARUGO, BOARI et al., 1997). A primeira publicação, seguindo nossos critérios de pesquisa, ocorreu em 1984 (SANO, NISHIZAWA, SASAI et al., 1984) seguindo-se com a publicação de dois trabalhos na mesma década, havendo um período de dez anos sem a publicação de artigos sobre esta temática.

Verifica-se que as duas publicações da década de 80 (SANO, NISHIZAWA, SASAI et al., 1984; MIIMIDIS, VASSILAKOS, MASTORAKOU et al., 1988), preocuparam-se em atestar a ocorrência de SIP em pacientes com DHC. Sanno et al., (1984), avaliaram a presença de SIP através do ETTc. Mimidis et al., em 1988, compararam a acurácia diagnóstica do ETTc com a cintilografia pulmonar de perfusão com macroagregados de albumina marcados com o radiofármaco Tecnécio^{99m} (Tc^{99m}MAA), demonstrando a superioridade diagnóstica do ETTc. No final dessa década, Keller et al., coletaram parâmetros do ventrículo esquerdo (VE) e achados sugestivos da CMC começaram a ser elucidados: o aumento dos volumes diastólicos e sistólicos finais do VE após a inserção da derivação percutânea porto-sistêmica intra-hepática (KELLER; BEZJAK; STEGARU et al., 1988).

2.3.2.2 Estudos da década de 90

Os estudos da década de 90 (VEDRINNE; UPERRET; BIZOLLO et al 1997; ALLER; MOREIRA; BOIXEDA et al., 1999) centralizaram em comparar o ETTc com o ETEc para o diagnóstico de SIP. Vedrinne et al., em 1997, não tiveram amostra significativa para comparar os métodos. Em 1999, Aller et al., demonstraram melhor acurácia diagnóstica do ETEc, assim como correlacionaram graus menores de SIP com menores hipercapnia e capacidade de difusão de monóxido de carbono.

2.3.2.3 Estudos do século XXI

Na virada do século XXI, surge a tendência do estudo pela hipertensão portopulmonar e parâmetros do VD (AULETTA; OLIVIERO; IASIUOLO et al., 2000). Em avaliação com 83 pacientes, Auletta et al., em 2000, demonstraram alta prevalência de hipertensão portopulmonar (20%) e de disfunção diastólica do VE e maiores diâmetros do átrio direito e VD em pacientes com DHC avançada quando comparados ao grupo sem hipertensão portopulmonar e ao grupo controle. Como limitação, este foi o único estudo, entre aqueles que investigaram hipertensão portopulmonar, em que não se comparou o ecocardiograma transtorácico à cateterização das câmaras cardíacas direitas, considerado exame padrão ouro no diagnóstico de hipertensão portopulmonar. A partir deste último artigo, os trabalhos alternaram-se em focalizar a pesquisa de hipertensão portopulmonar (POLAT et al., 2006; COTTON et al., 2002; TORREGROSA et al., 2001; HUA et al., 2009; KAZANKOV et al., 2011) assim como confrontação diagnóstica do ecocardiograma transtorácico com a cateterização das câmaras cardíacas direita (COTTON et al., 2002; TORREGROSA et al., 2001; HUA et al., 2009), o rastreio de SIP (PAVARINO et al., 2004; ZAMIRIAN et al., 2007; LENCI et al., 2008; FISCHER et al., 2010; EL-SHABRAWI et al., 2010; KIM, et al., 2004; FERREIRA et al., 2009), comparação de acurácia diagnóstica do ETc e ETEc na pesquisa de SIP (PAVARINO et al., 2004; ZAMIRIAN et al., 2007; SANTA-CRUZ et al., 2005; VEDRINNE et al., 1997; ALLER et al., 1999; LENCI et al., 2008; FISCHER et al., 2010), comparação da sensibilidade diagnóstica entre a ecocardiografia e a Tc^{99m} MAA na investigação de SIP (EL-SHABRAWI et al., 2010; MIIMIDIS et al., 1988; FERREIRA et al., 2009) a avaliação da função diastólica tanto do VD quanto do VE (ZAMIRIAN et al., 2007; LENCI et al., 2008; RABIE et al., 2010; POLAT et al., 2006; KAZANKOV et al., 2011; POZZI et al., 2005; KIM et al., 2010). Um único estudo (KIM; BAIK; WON et al., 2010) é citado utilizando a ecocardiografia sob estresse com dobutamina e outro (KAZANKOV; HOLLAND-FISCHER; ANDERSEN et al., 2011) avaliando a média de variação do *strain* do VE. Ressalta-se que alguns dos trabalhos (LENCI et al., 2008; RABIE et al., 2010; KIM et al., 2004; COTTON et al., 2002; TORREGROSA et al., 2001; HUA et al., 2009; KAZANKOV et al., 2011; FERREIRA et al., 2009; POZZI et al., 2005; KIM et al., 2010), neste período, analisaram a correlação dos dados dos

métodos diagnósticos com os critérios de gravidade da DHC, em especial o Child-Pugh-Turcotte e *Model for End-Stage Liver Disease*.

Os trabalhos com investigação de SIP foram retomados em 2004, após cinco anos sem artigos sobre o assunto. Kim et al., em estudo seccional com 130 pacientes (KIM; LEE; PARK et al., 2004), relataram que 82% apresentaram SIP ao ETTc. Houve correlação do grau de SIP com o score de Child-Pugh-Turcotte. Semelhantemente ao que ocorreu no final da década de 90, outros dois manuscritos (PAVARINO et al., 2004; FISCHER et al., 2010) publicados no Brasil confirmaram a superioridade diagnóstica do ETEc sobre o ETTc, embora Pavarino et al., em 2004, relataram eficácia semelhante entre o ETTc e o ETEc.

Ainda no mesmo contexto, em estudo transversal com 41 pacientes portadores de síndrome hepatopulmonar, Zamirian et al., em 2007, descreveram o aumento do volume atrial esquerdo como preditor desta síndrome (ZAMIRIAN; ASLANI; SHAHRZAD et al., 2007). Em outro manuscrito (LENCII; ALVIOR; MANZIA et al., 2008), Lenci et al., em 2008, também correlacionaram os shunts de maior graduação com a hipoxemia, assim como, associaram o grau de SIP com um maior grau de descompensação hepática, através da classificação de Child-Pugh-Turcotte. Outro achado importante deste estudo foi que o aumento do grau de SIP na posição vertical não foi estatisticamente superior à posição supina.

Contemplando a investigação dos SIP, El-Shabrawi et al., em 2010, fizeram uma análise comparativa entre o ETTc e a Tc^{99m} MAA (EL-SHABRAWI; OMRAN, WAGEEH et al., 2010). Ao contrário dos dois estudos anteriores (MIIMIDIS, VASSILAKOS, MASTORAKOU et al 1988; FERREIRA, BARRETO, KNORST et al., 2009), além de ser um dos únicos trabalhos realizados em crianças, o manuscrito demonstrou uma maior prevalência de SIP nos pacientes que realizaram Tc^{99m} MAA, quando comparado ao ETTc. Neste mesmo ano, Fischer et al., utilizando o ETEc, descreveram uma maior A-aO₂ nos pacientes com SIP (FISCHER; CAMPOS; FERNANDES et al., 2010). A retomada pelos artigos direcionados à CMC, foi realizada por Pozzi et al., em 2005 (POZZI; REDAELLI; RATTI et al., 2005). No trabalho com 100 pacientes, evidenciou-se a presença de hipertrofia excêntrica do VE e presença de disfunção diastólica mais evidente nos cirróticos pelo vírus da hepatite C Child-Pugh-Turcotte classe A, do que os pacientes portadores do vírus da hepatite B e do grupo controle.

Em 2010, Rabie et al., em estudo com 101 pacientes, a única coorte desta revisão, realçaram que a disfunção diastólica leve foi preditiva de baixa depuração de ascite e morte após a instalação da derivação percutânea porto-sistêmica intra-hepática (RABIE; CAZZANIGA; SALERNO et al., 2010). Neste mesmo ano, Kim et al. (2010) reafirmaram que os pacientes cirróticos que se abstiveram de álcool por um período de seis meses, quando submetidos à ecocardiografia sob estresse, apresentaram mais disfunção diastólica, baixa prevalência de doença arterial coronariana, queda da fração de ejeção, aumento dos volumes diastólicos e sistólicos do VE, do que o grupo controle (KIM; BAIK; WON et al., 2010). O último trabalho (KAZANKOV; HOLLAND-FISCHER; ANDERSEN et al., 2011) abordando a CMC inovou. Kazankov et al., (2010), verificaram a média de variação do strain reduzida em todos pacientes cirróticos.

2.4 DISCUSSÃO

Observa-se nesta revisão sistemática um levantamento do que foi produzido em relação ao tema “ecocardiografia na doença hepática crônica”. Não se pôde fazer um metanálise, devido à elevada heterogeneidade e inconsistência de informações entre os estudos incluídos nesta revisão. Não se têm relatos utilizados para análise da seleção dos sujeitos de pesquisa, assim como o cálculo do tamanho da amostra, ou se esta foi realizada por conveniência.

Outros dados não encontrados na maioria dos trabalhos foram: gravidade da DHC, características clínicas e sócio-demográficas dos pacientes, o tempo decorrido entre o diagnóstico e o período em que o estudo foi realizado. Apenas a faixa etária e sexo pareceram ser propriedades homogêneas. A faixa etária de 40 a 70 como a de maior prevalência para DHC, talvez esteja imbricada no longo período de evolução da doença.

A maioria dos manuscritos tinha como etiologia da DHC a cirrose hepática. Neste grupo de pacientes, houve uma maior tendência à avaliação da função diastólica e a comparação entre os métodos diagnósticos no rastreio do SIP. Nota-se que os estudos, em que os pacientes hepatopatas crônicos tinham como etiologia a EHE, houve uma propensão à pesquisa de hipertensão portopulmonar e estudo do VD. Apenas o Brasil e o Egito publicaram estudos com pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica, provavelmente pela presença de regiões

endêmicas nestes países (EL-SHABRAWI; OMRAN, WAGEEH et al., 2010; CARVALHO; BARBOSA; NUNES et al., 2011). Alguns artigos de nossa busca descreveram explicitamente que os pacientes analisados apresentaram doença hepática mista concomitante (COTTON et al., 2002; TORREGROSA et al., 2001; AULETTA et al., 2000; KIM et al., 2010) (Tabela 1).

É importante ressaltar que, atualmente, para definição da CMC, faz-se necessário afastar outras causas de doença cardíaca subjacente (doença coronariana, hipertensão arterial ou doença valvar) e excluir causas de cirrose hepática, como algumas etiologias (ex., sobrecarga de ferro e consumo de álcool), que têm impacto na estrutura e função do miocárdio (ZARDI; ABBATE; ZARDI et al., 2010; MOLLER; HENRIKSEN, 2010), o que claramente só foi considerado no trabalho de Kim et al. (2010). A maioria dos artigos que avaliaram a CMC, nesta revisão, não excluíram os pacientes alcoolistas.

Através de nossa pesquisa e também fora da estratégia de nossa busca, verificamos que a ecocardiografia é o exame padrão ouro no diagnóstico dos *shunts* intrapulmonares SIP (RODRIGUEZ-ROISIN; KROWKA; HERV et al., 2004), da CMC miocárdio (ZARDI; ABBATE; ZARDI et al., 2010; MOLLER; HENRIKSEN, 2010), e do rastreio de hipertensão portopulmonar(31). Embora seja um método sistematizado, padronizado, confiável, de fácil utilização e reprodutibilidade para pesquisa dessas patologias, ainda existe certa heterogeneidade na padronização da graduação e padronização da metodologia da investigação do SIP (PAVARINO et al., 2004; ZAMIRIAN et al., 2007; VEDRINNE et al., 1997; ALLER et al., 1999; LENCI et al., 2008; FISCHER et al., 2010; EL-SHABRAWI et al., 2010; SANO et al., 1984; KIM et al., 2004; MIIMIDIS et al., 1988; FERREIRA et al., 2009). Apesar de que, para fins práticos, estas discrepâncias não alteram a presença dos SIP. Porém, faz-se necessária a uniformização universal da técnica de rastreio dos SIP para que futuras metanálises sejam realizadas sobre o tema em questão. Tais resultados remetem à necessidade de estudos mais detalhados nessa população, considerando-se a heterogeneidade encontrada. Por conseguinte, são necessários mais investimentos em métodos sistemáticos e testes padronizados.

2.5 CONCLUSÃO

Verificamos nesta revisão que a CMC é subdiagnosticada em pacientes com DHC, pois, na maioria das vezes, o diagnóstico só ocorre nas fases terminais da doença. Entre os critérios diagnósticos da CMC, a disfunção diastólica está estabelecida, principalmente, quando avaliada pelo Doppler Tissular e pulsátil, assim como o volume do átrio esquerdo. Quando avalia-se a função sistólica, a utilização da ecocardiografia sob estresse e o strain cardíaco foram pouco estudados.

No contexto do diagnóstico dos SIP, o exame ecocardiográfico com contraste é considerado atualmente o padrão ouro. Faz-se a ressalva de que, quando o ETTc for duvidoso ou a janela acústica insatisfatória, o ETEc é recomendado.

O ecocardiograma deve fazer parte do rastreamento dos pacientes com DHC visto que os pacientes com disfunção sistólica e/ou diastólica e hipertensão portopulmonar têm maior morbimortalidade. Uma melhor compreensão dos achados ecocardiográficos, sobretudo a utilização do *strain* e da ecocardiografia 3D, nos pacientes com DHC poderão melhorar o manuseio desses pacientes.

Tabela 1 - Estudos que avaliaram os achados ecocardiográficos em pacientes com doença hepática crônica

Autor/A no	País	Tipo de Estudo	Amostra	Média de idade em anos	Grupo controle	Etiologia da DHC	Score de gravidade da DHC	Modalidade de ecocardiograma	Segunda harmônica	Variáveis ecodopplercardiográficas avaliadas	Contraste utilizado	Gradação do shunt	Mídia utilizada	Resultados estatisticamente significativos
Carvalho et al., 2011	Brasil	Transversal	83 pacientes (sexo não relatado)	42,9 ± 13,7 anos	Sim (39 pacientes)	Esquistosomose	Não se aplica	ETT	Não divulgado	ADFVD, S', IPMVD, AAD, GT	Não realizado	Não realizado	Mídia digital	Os pacientes com EHE apresentaram maior AAD e ADFVD quando comparados aos pacientes com EHI. Nos pacientes com EHE, houve correlação positiva entre a GT e a AAD e entre a RT e o IPMVD
Kazankov et al., 2011	Dinamarca	Transversal	44 pacientes (27 homens e 17 mulheres)	53 ± 9 anos	Sim (23 pacientes)	73% álcool, 27% de origem não alcoólica (HBV, Autoimune, HCV, cirrose biliar primária e criptogênica)	CPT MELD	ETT	Não divulgado	E/A', E, E', DDVE, SIP, PP, FE, TDE, Massa do VE, S', SR	Não realizado	Não realizado	Mídia digital	A FE, S' e a média de variação do SR foram reduzidas em todos pacientes cirróticos. Os pacientes cirróticos apresentaram discreto aumento do SIV, PP, VSVE e VDVE superiores ao grupo controle
El-Shabrawi et al., 2010	Egito	Transversal	40 pacientes (22 homens e 18 mulheres)	5-12anos (média de 9,5 anos)	Sim (20)	HBV e HCV (50%); erros inatos do metabolismo hepático (35%) e EHE (15%)	Não classificados	ETTc	Não divulgado	Não divulgadas	Solução salina	+ ou -	Não divulgada	17,5% dos pacientes apresentaram SIP através da cintilografia e (15%) ao ETTc. Hipoxemia superior nos cirróticos quando comparada aos não cirróticos

Kim et al., 2010	Korela	Transversal	71 pacientes (60 homens e 11 mulheres)	52 ± 8,1 anos	Sim (8)	Cirróticos: álcool (45), HBV (12), HCV (1), HBV e álcool (8), autoimune (4) e criptogênica (1)	CPT MELD	ETT	Não divulgado	E, A, FE, E/A, VDVE, VSVE, SIV, PP,	Não realizado	Não realizado	Não divulgada	Os pacientes cirróticos apresentaram mais marcadores de disfunção diastólica do que o grupo controle. Apesar do resultado dentro da variação normal da ESE com dobutamina, 25,4% dos pacientes cirróticos apresentaram queda da FE e aumento do VDVE e VSVE
Fischer et al., 2010	Brasil	Transversal	63 pacientes (51 homens e 12 mulheres)	50 ± 11 anos	Sim (20)	Cirróticos	Não classificados	ETTc e ETEc	Não divulgado	Não divulgadas	Solução salina	ETTc: + ou - ETEc: Trivial, leve, moderada, importante (≥ moderado considerado como+)	Não divulgada	75% dos pacientes apresentaram SIP ao ETEc e 36% apresentaram SIP ao ETTc. Os pacientes com SIP apresentaram A-aO2D significativamente maior
Rabie et al., 2010	Cana dá e Itália	Coorte	101 pacientes (73 homens e 28 mulheres)	57,5 ± 0,9 anos	Sim*	Cirróticos *Álcool	CPT MELD	ETT	Não divulgado	DDVE, DSVE, FE, VSVE, FE, E, A, E/A, TDE, TRIV, Massa do VE	Não realizado	Não realizado	Disco óptico e videota pe	E/A ≤ 1 foi preditiva de baixa depuração de ascite e morte após a instalação de TIPS
Ferreira et al., 2009	Brasil	Transversal	28 pacientes (19 homens e 9 mulheres)	47,5 anos	Sim*	Cirróticos candidatos ao Tx	CPT	ETTc	Não divulgado	Não divulgadas	Solução salina	1 a 4	Videota pe	55% dos pacientes apresentaram SIP. A classificação ecocardiográfica da intensidade do SIP se correlacionou com os valores

													avaliados pela cintiografia e o valor do shunt avaliado por gasimetria; os valores da DLCO e da PO2 foram significativamente maiores nos graus 1 e 2 de SIP, quando comparados aos graus 3 e 4	
Hua et al., 2009	China	Transversal	105 pacientes (66 homens e 39 mulheres)	49,5 ± 11,8 anos	Sim*	Cirróticos candidatos ao Tx	CPT	ETTc	Não divulgado	PSAP, TAFP, RT	Não realizado	Não realizado	Não divulgado	3,8% dos pacientes apresentaram HPP. Houve correlação positiva entre PSAP e PMAP. A sensibilidade e a especificidade do ETT para detecção de HPP foi de 100% e 82%, respectivamente
Lenci et al., 2008	Reino Unido	Transversal	50 pacientes (30 homens e 20 mulheres)	53 anos	Sim*	Cirróticos com SIP candidatos ao Tx	CPT MELD	ETTc	Sim	S', E/A,, E', E', DDVE, DDVD, SIP, FE, VPFC, VAE, índice de Tei do VE e VD, TAPSE, RT	Solução salina e sangue do paciente	Leve (< 5 bolhas); moderado (5-20 bolhas); importante (> 20 bolhas)	Disco óptico	26% dos pacientes apresentaram SIP. Pacientes com SHP apresentaram menor PaO2 e maior score CPT quando comparado aos sem SIP. Parâmetros ecocardiográficos padrões não distinguiram os pacientes com e sem SHP. O aumento do número e grau de SIP na posição vertical

													não foi estatisticamente superior à posição supina	
Zamiria n et al., 2007	Irã	Transversal	41 pacientes com diagnóstico de SHP (46% homens 54% mulheres)	47 ± 10,6 anos	Sim (108)	Cirróticos candidatos ao Tx	Não classificados	ETTc	Não divulgado	VAE, DP e fluxo venoso pulmonar	Solução salina	+ ou -	Não divulgada	Um VAE ≥ 50 ml é um possível preditor de SHP. O VAE foi maior nos pacientes com SHP quando comparado ao grupo controle
Polat et al., 2006	Turquia	Transversal	63 pacientes (37 homens e 26 mulheres)	9,6 ± 3,4 anos	Sim (35)	Infecção crônica por HBV	Não classificados	ETT	Não divulgado	S', E'/A', TRIV, E', A', PSVD, DDAE, DDVE, DSVE, SIP, FE, TDE	Não realizado.	Não realizado	Não divulgada	Correlação do grau de inflamação e fibrose da DHC com disfunção diastólica do VD

Autor/A no	País	Tipo de Estudo	Amostra	Média de idade em anos	Grupo controle	Etiologia da DHC	Score de gravidade da DHC	Modalidade de ecocardiograma	Segunda harmônica	Variáveis ecodopplercardiográficas avaliadas	Contraste utilizado	Gradação do shunt	Mídia utilizada	Resultados estatisticamente significativos
Pozzi et al., 2005	Itália	Transversal	109 pacientes	Grupo 1: (49±11/53±7,4 anos). Grupo 2: (56,3±6,1 anos). Grupo 3: (59,4±6,6 anos)	Sim (17)	Infecção crônica por HCV (52); Cirróticos: HCV Child A (31) e Child C (26)	Não classificados	ETT	Não divulgado	E/A, SIP, PP, FE, TD, Massa do VE, TRIV	Não realizado	Não realizado	Vídeotape	Aumento da espessura do VE e presença de disfunção diastólica foram mais prevalentes nos hepatopatias crônicas por HCV Child A quando comparados aos Child C e ao grupo controle
Pavarino et al., 2004	Brasil	Transversal	76 pacientes (59 homens e 18 mulheres)	44 ± 14,6 anos	Sim*	72 cirrótico e 4 com fibrose hepática candidatos ao Tx	Não classificados	ETTc e ETEc	Sim	PSVD, DDAE, DDVE, DSVE, SIP, FE de ejeção pelo método de cubagem	Solução salina	ETTc: + ou - ETEc: 1 a 6 Graus 1 e 2 considerados fisiológicos	Vídeotape	54% dos pacientes apresentaram SIP ao ETEc e 49% ao ETTc. Eficácia semelhante entre o ETTc e o ETEc

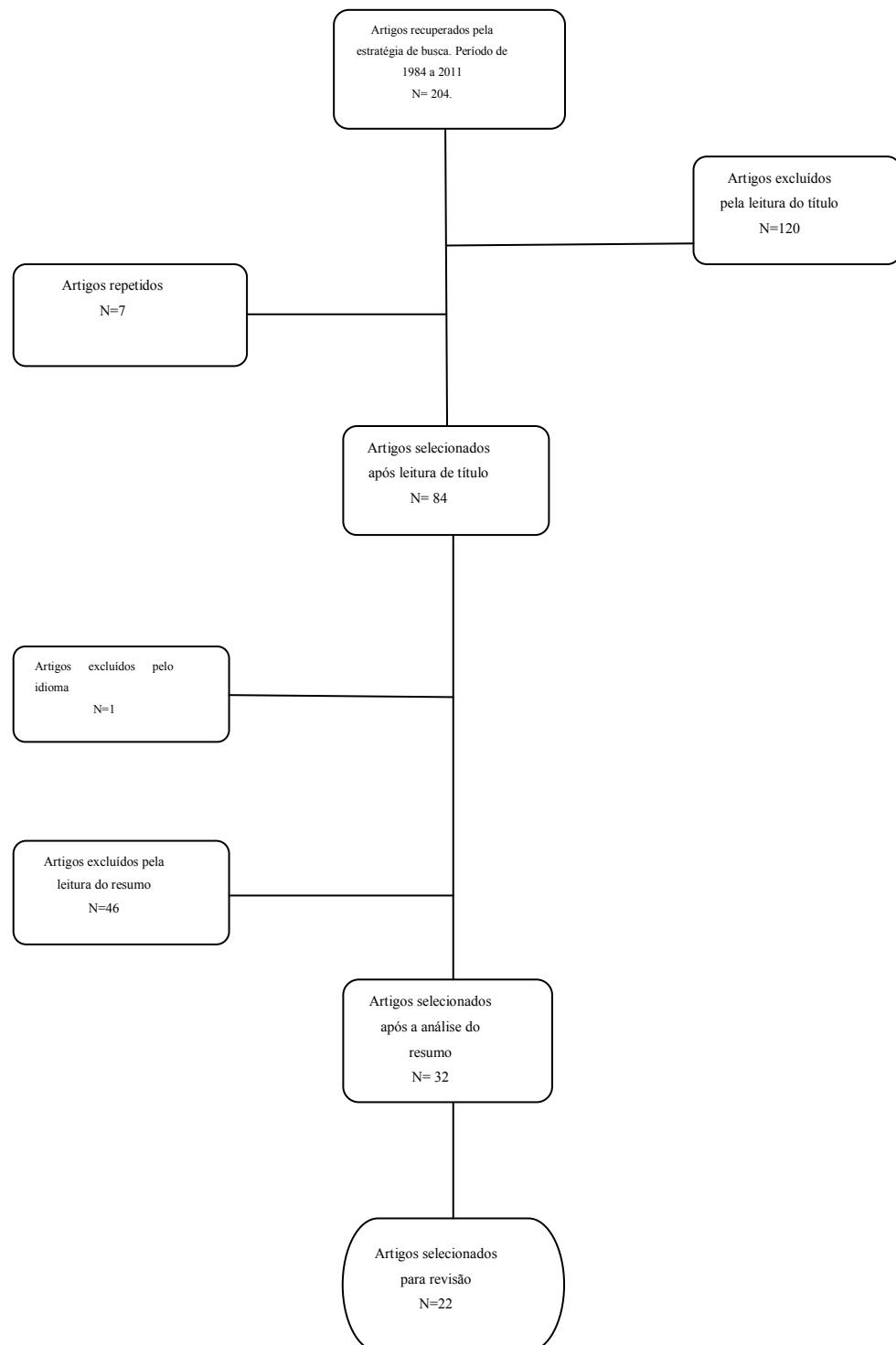
Kim et al., 2004	Coréia do Sul	Transversal	130 pacientes (89 homens e 41 mulheres)	47 ± 10 anos	Sim*	Todos cirróticos candidatos ao Tx	CPT	ETTc	Sim	Não divulgadas	Solução salina	1 a 4	Não divulgada	82% dos pacientes apresentaram SIP. Correlação do grau do SIP com a classificação CPT
Cotton et al., 2002	Estados Unidos	Transversal	78 pacientes (48 homens 30 mulheres)	51 ± 9,6 anos	Sim*	Cirróticos por HBV, HCV, criptogênica, DHM e álcool Candidatos ao Tx	CPT	ETT	Não divulgado	PSAP	Não realizado	Não realizado	Não divulgada	12% dos pacientes apresentaram HAP. O VPP e VPN do Eco para identificação de hipertensão pulmonar clinicamente significativa (PSAP > 50 mmHg) foi 37,5% e 91,9%, respectivamente. A média de PSAP pelo Eco foi significativamente maior do que a PSAP avaliada pela CCD. Houve uma fraca correlação entre a PSAP verificada pelo Eco e a CCD
Torregrosa et al., 2001	Espanha	Transversal	107 pacientes (61% homens e 39 % mulheres)	57 ± 8 anos	Sim	Cirróticos candidatos ao Tx: 40% hepatite viral, 21% álcool, 13% álcool + hepatite e os demais por outras etiologias	CPT	ETT	Não divulgado	PSAP, TAFP	Não realizado	Não realizado	Não divulgada	15 % dos pacientes apresentaram HPP. Sensibilidade de 100%, especificidade de 80 % do ETT para detectar HPP. A acurácia diagnóstica do TAP isolado (96%) foi melhor

													do que a PSAP isolada (90%). Pacientes com TAP < 100 ms apresentaram maior resistência vascular pulmonar	
Auletta et al., 2000	Itália	Transversal	83 pacientes (51 homens e 32 mulheres)	41-70 anos	Sim (60), 39 homens 21 mulheres	Cirróticos: 10 por álcool, 21 HBV, 38 HCV, 5 HCV + álcool, 9 criogênica	Não classificados	ETT	Não divulgado	PSAP, DDVD, E/A, AD	Não realizado	Não realizado	Não divulgada	Pacientes com doença hepática avançada e HP demonstraram alta prevalência (20%) de HAP, ao ETT. Os pacientes cirróticos com HAP apresentaram maior diâmetro do AD, VD e mais disfunção diastólica quando comparados aos grupo sem HAP e ao grupo controle
Aller et al., 1999	Espanha	Transversal	88 pacientes (58 homens e 30 mulheres)	56 ± 10,9 anos	Sim	Todos cirróticos	CPT	ETTc e ETEc	Sim	Não divulgadas	Solução salina	ETTc: + ou - ETEc: 1 a 6. Graus 1 e 2 considerados fisiológicos	Vídeotape	42% de prevalência de SIP ao ETEc e 28% ao ETTc. PaCO2 e DLCO menores do que os pacientes sem SIP
Vedrinn e et al., 1997	França	Transversal	37 pacientes (26 homens e 11 mulheres)	49 ± 8, anos	Sim	Todos cirróticos candidatos ao Tx	CPT	ETTc e ETEc	Sim	Não divulgadas	Solução salina	ETTc: + ou - ETEc: 1 a 4	Vídeotape	Prevalência de SIP superior no ETEc (51%) em relação ao ETTc (32) não significante, devido a uma pequena amostra
Keller et al., 1988	Alemanha	Transversal	30 pacientes com	50 ± 8 anos/ 48 ± 11 no controle	Sim 20 pacientes com SIP	Grupo: 24 álcool e 6 com cirrose pós-	Não classificados	ETT	Não divulgada	DDVE, DSVE, VSVE, FE	Não realizado	Não realizado	Vídeotape	Pacientes tratados com TIPS tiveram

			cirrose (20 homens e 10 mulheres)		(13 homens e 7 mulheres)	hepática. Controle: 14 cirrose pós-hepática e 6 por álcool							aumento do DVDE e do índice do VSVE quando comparados aos sem TIPS ou ao grupo controle	
Mirimis et al., 1988	Grécia	Transversal	56 (37 homens e 19 mulheres)	57,5 ± 10,9 anos	Sim (50)	Cirróticos normoxêmicos, CPT A e B secundários à álcool, HBV e HCV	Não classificados	ETT	Não divulgada	Não divulgados	Solução salina	+ ou -	Vídeotape	14,3% dos pacientes apresentaram SIP ao Ecocardiograma, destes pacientes nemhum apresentou SIP pela cintilografia
Sanno ET AL., 1984	Japão	Série de casos	15 pacientes	27-59 anos	Não	8 cirróticos, 2 com hepatite crônica, 5 com HP	Não classificados	ETTc	Não	Não divulgadas	Solução de dextrose	Esporádico, moderado, notável	Vídeotape	33% dos pacientes apresentaram SIP

Fonte: Vitor Gomes Mota (2013).

Figura 1 - Fluxograma do número de artigos encontrados e selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão segundo descritores e base de dados



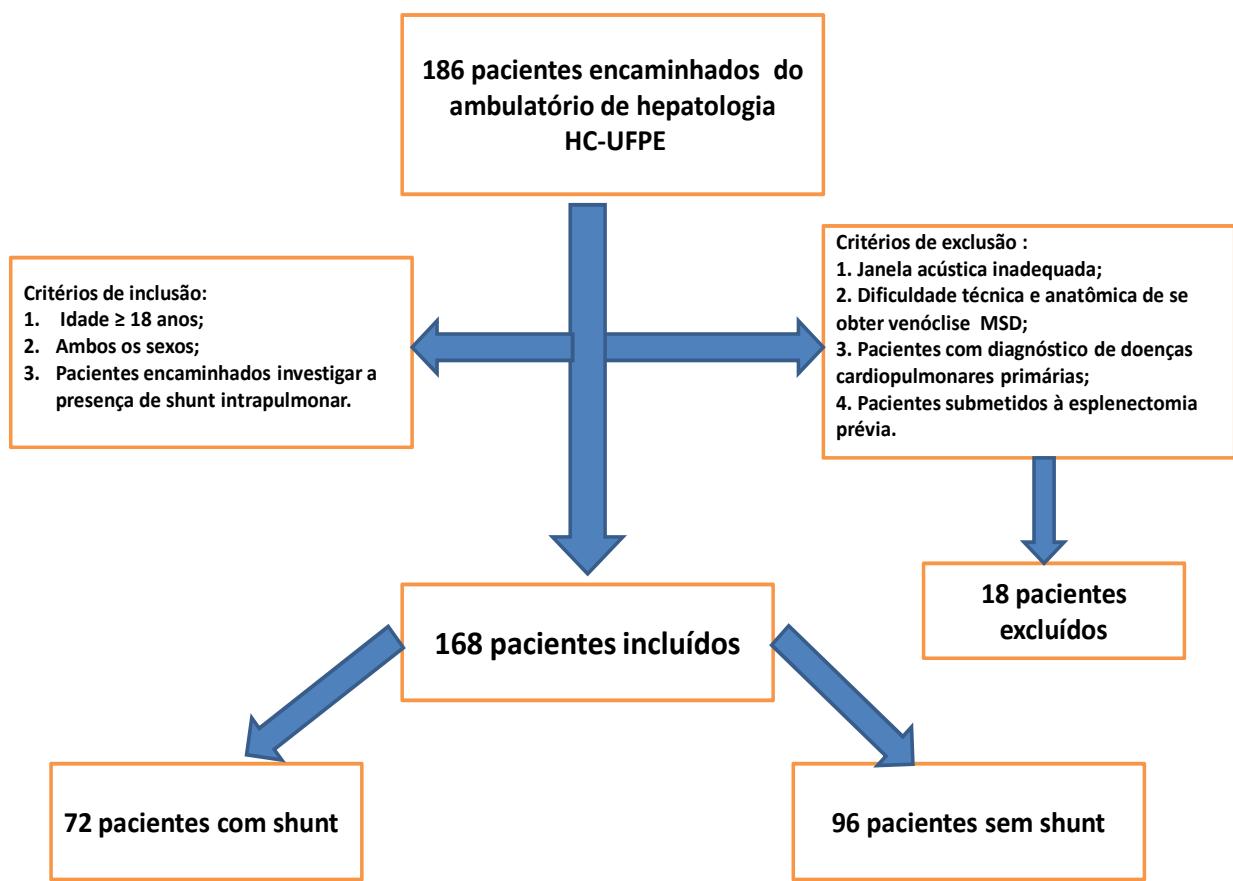
Fonte: Vitor Gomes Mota (2013)

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Trata-se de um estudo observacional tipo série de casos com caráter analítico.

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Figura 2 - Delineamento do estudo



HC-UFPE: Hospital das clínicas da Universidade Federal de Pernambuco; MSD: Membro superior direito.

Fonte: Vitor Gomes Mota (2013)

3.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no laboratório de ecocardiografia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Indivíduos portadores de cirrose por HBV e/ou HCV e/ou EM e/ou consumo excessivo de álcool de ambos os sexos, com faixa etária acima de 18 anos que foram encaminhados dos ambulatórios de hepatologia e de esquistossomose do HC-UFPE. Os pacientes investigados foram submetidos ao ETTc à suspeita de SHP no período de junho de 2010 a dezembro de 2012.

3.3.1 Critérios de inclusão

Adultos encaminhados dos Ambulatórios de Hepatologia e de Esquistossomose do HC-UFPE com HCV e/ou HBV e/ou EM, que concordaram em se submeter ao estudo, após leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo aqueles pacientes que recusaram se submeter ao estudo após leitura do TCLE, pacientes com idade inferior a 18 anos, janela acústica inadequada, dificuldade técnica e anatômica de se obter venóclise em membro superior direito, não comparecimento para realização do exame, pacientes com diagnóstico de doenças cardiopulmonares primárias e pacientes submetidos à esplenectomia prévia.

3.4 TIPO DE AMOSTRAGEM

Uma amostra aleatória foi obtida de pacientes adultos encaminhados dos Ambulatórios de Hepatologia e de Esquistossomose do HC-UFPE com HCV e/ou HBV e/ou EM.

3.4.1 Definição do tamanho amostral

A amostra foi de definida a partir de pacientes hepatopatas crônicos encaminhados para pesquisa de SHP. Entretanto, para fins de análise, foi

considerada a amostra disponível no período do estudo, que incluiu 168 indivíduos.

3.4.2 Definição e categorização das variáveis

3.4.2.1 Variáveis independentes

As variáveis independentes relevantes para o estudo foram: **(1) idade** – variável quantitativa obtida através da data de nascimento fornecida pelo paciente; **(2) sexo** – variável categórica avaliada separadamente por gênero masculino e feminino; **(3) peso** - variável contínua definida como força gravitacional sofrida por um objeto em virtude da atração gravitacional nele exercida por outro corpo de massa; **(4) altura** - variável contínua definida pela dimensão de um corpo considerada desde a base até à extremidade superior; **(5) superfície corpórea** - Variável contínua que utiliza o modelo exponencial (ELAINE et al., 2007), para cálculo da área corporal; **(6) hipertensão arterial sistêmica** - os indivíduos foram classificados como hipertensos quando apresentavam pressão arterial $\geq 140 \times 90$ mmHg e/ou estavam em uso de drogas anti-hipertensivas (NOBRE et al., 2010); **(7) diabetes mellitus** – pacientes que referiam ser diabéticos ou que se encontravam sob a utilização de antidiabéticos orais e/ou insulina e **(8) Achados ecocardiográficos em pacientes com DHC**:

Foram utilizadas as janelas paraesternal eixo longo, paraesternal eixo curto, apical quatro câmaras e subcostal, seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (LANG et al., 2005).

Os diâmetros diastólicos e sistólicos do VE, espessuras diastólicas do septo interventricular e parede posterior do VE foram calculados pelo modo-M através da janela paraesternal em seu eixo longo. Estas dimensões foram utilizadas para o cálculo da massa do VE, índice de massa do VE indexada pela superfície corpórea e a porcentagem de variação do diâmetro ventricular. As dimensões diastólicas do AE e da raiz da aorta também foram calculadas pelo modo-M através da janela paraesternal em seu eixo longo. O volume atrial esquerdo foi calculado pelo método de Simpson.

A FE foi calculada pelo método de Pombo (método de cubagem dos diâmetros) utilizando-se o plano paraesternal longitudinal ou o plano paraesternal transverso. No caso da presença da alteração de contratilidade segmentar ou

alteração na geometria do VE, foi realizado o método de Simpson biplano modificado, no plano apical quatro câmaras e duas câmaras.

As avaliações dos fluxos e medida dos parâmetros de enchimento do VE foram realizadas através do Doppler na janela apical quatro câmaras. Foram obtidas as seguintes variáveis de função diastólica (NAGUEH et al., 2009): Pico da onda E, velocidade máxima de enchimento ventricular rápido; pico da onda A, velocidade máxima de enchimento tardio, após a contração atrial; razão E/A; TDE, tempo de desaceleração da onda E em ms, correspondente ao intervalo de tempo entre o pico da onda E e sua extrapolação para a linha de base.

Para detecção de disfunção diastólica do VE (NAGUEH et al., 2009) foi também utilizado Doppler tissular. O equipamento é ajustado para registro de velocidade de movimentação do tecido miocárdico, obtendo-se os registros da velocidade máxima de excursão sistólica (S'), excursão diastólica inicial (E') e excursão tardia (A') das porções medial e lateral do anel mitral.

As razões E'/A' e E/E' foram utilizadas como indicadores adicionais de função diastólica do VE.

Os pacientes com uma relação $E'/A' < 1$ e ou $E/A < 1$ e $TDE > 200$ ms para aqueles com idade inferior a 50 anos e $TDE > 240$ ms para aqueles com idade acima de 50 anos foram caracterizados como portadores de disfunção diastólica do VE.

Para avaliação do fluxo de via de saída do VE e da aorta, utilizou-se o Doppler na janela apical cinco câmaras.

Através do eixo curto paraesternal, utilizando o modo-M, registrou-se a movimentação da valva pulmonar, para a análise de indícios de hipertensão pulmonar, determinado pela ausência da onda a (contração mecânica atrial direita). Ainda investigando HAP, utilizando o Doppler, calculou-se o tempo de aceleração do fluxo pulmonar, que é definido como o tempo em ms do início da ejeção até o pico sistólico. Valores menores que 90 ms evidenciaram a presença de HAP (RUDSKI et al., 2010). Neste mesmo plano, abordou-se o fluxo e a medida dos parâmetros de via de saída do VD.

A PSAP é calculada a partir do plano apical quatro câmaras ou paraesternal longitudinal (variação plano de via de entrada do VD). Utiliza-se a equação modificada de Bernoulli, pela soma aproximada da pressão do átrio direito ao gradiente de regurgitação tricuspíde, caso este esteja presente. Os diâmetros do VD

serão verificados no plano apical quatro câmaras (RUDSKI et al., 2010).

3.4.2.2 Variáveis dependentes

3.4.2.2.1 Shunt intrapulmonar

Variável quantitativa definida pelo aparecimento tardio (após 3 ciclos cardíacos) de contraste no AE, após opacificação do AD observada durante realização de ecocardiograma transtorácico, considerado padrão ouro para o diagnóstico de SIP (VEDRINNE et al., 1997).

Categorização:

Grau zero: ausência de microbolhas no AE; grau 1: algumas microbolhas são verificadas no AE; grau 2: um número maior de microbolhas é visibilizado, sem o completo preenchimento do AE; grau 3: muitas microbolhas preenchendo a quase totalidade do AE; grau 4: extensivas microbolhas preenchendo o AE com uma densidade igual a do AD (VEDRINNE et al., 1997).

3.5 COLETA DE DADOS

Os pacientes incluídos na pesquisa tinham suas informações oriundas do programa Microsoft Office Excel 2007, onde constavam dados como, número do protocolo do exame, idade, sexo, altura, peso, IMC, indicação do exame, queixas clínicas, medicamentos em uso, tratamentos realizados, superfície corpórea (SC), medidas do VE [diâmetro diastólico final (DDF), diâmetro sistólico final (DSF), volume diastólico final (VDF), volume sistólico final (VSF), fração de ejeção (FE), AE, septo interventricular (SIV), parede posterior (PP), massa ventricular, índice de massa, espessura relativa (ER), aorta (AO), contratilidade segmentar, disfunção diastólica], medidas do VD, VAE, valvas mitral, aórtica, tricúspide e pulmonar, PSAP, vasos (aorta e pulmonar) e pericárdio (ANEXO A).

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis qualitativas foram expressas através de frequências relativas (percentuais) e absolutas (N) e para as variáveis quantitativas foram utilizadas

médias e medianas para resumir as informações, e desvios-padrão, mínimo e máximo para indicar a variabilidade dos dados.

Para a comparação dos grupos com shunt e sem shunt em relação as variáveis qualitativas aplicou-se o teste de associação Qui-Quadrado de Pearson, ou o teste Exato de Fisher, quando necessário. Para as variáveis quantitativas que apresentaram distribuição normal foi utilizado o teste t-Student para a comparação das médias entre os dois grupos, no caso de rejeição da normalidade dos dados foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney para a comparação dos grupos.

O nível descritivo assumido foi de 0,05, ou seja, os valores de p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. Os cálculos estatísticos foram realizados no software SPSS for Windows versão 18.0 - Statistical Package for the Social Science.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

As informações foram obtidas de um banco de dados onde os participantes não foram identificados. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco – CCS/UFPE (Protocolo número - 329/11) - ANEXO C.

4 ACHADOS ECODOPPLERCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA COM *SHUNT* INTRAPULMONAR QUANDO COMPARADOS AOS SEM *SHUNT*²

A doença hepática crônica (DHC) apresenta elevada incidência e prevalência em todo o mundo (NOBILI; CARTER-KENT; FELDSTEIN, 2011). Entre as suas principais causas, destacam-se a ingestão crônica e excessiva de álcool, as hepatites virais (NOBILI; CARTER-KENT; FELDSTEIN, 2011) e a esquistossomose *mansi*. (EM) (CARVALHO; BARBOSA; NUNES et al., 2011). Os achados ecoDopplercardiográficos em pacientes com DHC têm sido estudados desde 1977 (POZZI; CARUGO; BOARI et al., 1997). Todavia, a associação da doença hepática com o sistema cardiovascular foi descrita há mais de 50 anos (ZARDI et al., 2010). A relação entre a DHC e o aparelho cardiovascular tem sido definida como cardiomiopatia cirrótica (CMC) (ZARDI et al., 2010; MOLLER; HENRIKSEN, 2010).

Por outro lado, o comprometimento do sistema respiratório pela DHC é definido como síndrome hepatopulmonar (SHP), cujos relatos através de estudos angiográficos e histopatológicos são datados desde 1884 (KIM, LEE, PARK et al., 2004; ALLER; MOYA; MOREIRA et al., 1999). Contudo, as primeiras observações ecocardiográficas com contraste sugerindo *shunt* intrapulmonar (SIP) em DHC somente foram descritas em 1981 com Hind e Wong (HIND; WONG, 1981).

A deterioração da função hepática é marcada pelo aumento do óxido nítrico e outros mediadores inflamatórios, que têm sido implicados na vasodilatação esplâncnica e diminuição da complacência arterial, atuando assim, na fisiopatologia da CMC e da SHP (ZARDI et al., 2010; MOLLER; HENRIKSEN, 2010; VARGHESE et al, 2007).

Zardi et al., (2010) e Moller et al., (2010) definem, assim, a CMC como uma disfunção cardíaca crônica em pacientes com cirrose hepática e/ou hipertensão portal, caracterizada por brusca queda da resposta contrátil cardíaca ao estresse físico, patológico ou farmacológico, mas com débito cardíaco normal em repouso. Já a SHP é caracterizada como uma tríade envolvendo DHC, diferença alvéolo-arterial

² Este capítulo foi inicialmente escrito como Artigo científico e submetido à Revista Cardiovascular Ultrasound. Autores: Vítor Gomes Mota, Brivaldo Markman-Filho, Liana Gonçalves Macêdo, Mônica Moraes de Chaves Becker, Edmundo Pessoa de Almeida Lopes e Ana Lúcia Coutinho Domingues.

(DA-aO₂) \geq 15mmHg ou pressão parcial de oxigênio (PaO₂) \leq 80 mmHg e a ocorrência de SIP (ALLER et al., 1999; VARGHESE et al., 2007; ZAMIRIAN, 2007; SANTA-CRUZ et al., 2005; PAVARINO et al., 2004; VEDRINNE et al., 1997; LENCI et al., 2009; FISCHER et al., 2010) cuja prevalência varia de 15 a 82% (KIM et al., 2004; MIIMIDIS et al 1988; MACEDO et al., 2010).

A maioria dos artigos publicados até o momento avaliando a SHP, a CMC e a hipertensão portopulmonar através da ecoDopplercardiografia ocorreu em cirróticos candidatos ao transplante hepático (KIM et al., 2004; PAVARINO et al., 2004; MACEDO; LOPES; DE ALBUQUERQUE et al., 2010; MOTA et al., 2013; POLIWCZAK et al., 2011; ALEXOPOULOU et al., 2012; VALERIANO et al., 2000; FORD, 2009). Poucos trabalhos relataram alterações ecocardiográficas em pacientes com hipertensão portal secundária à SM isolada ou a SM associada à hepatite viral ou ao consumo de etanol (SANTA-CRUZ et al., 2005; MIIMIDIS et al., 1988; MOTA et al., 2013; HUA et al., 2009). Faz-se necessário uma avaliação mais acurada destes pacientes sob o ponto de vista ecoDopplercardiográfico. Este estudo tem como objetivo comparar as alterações ecoDopplercardiográficas em pacientes com DHC com e sem SIP.

4.1 MÉTODOS

4.1.1 População de estudo

No período compreendido entre Junho de 2010 e Dezembro de 2012, 168 pacientes da unidade de hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) foram selecionados consecutivamente de acordo com a demanda para este estudo observacional. Os pacientes selecionados tinham DHC (vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, cirrose alcoólica, SM e doença hepática mista) e hipertensão portal (Tabela 1). Foram comparados dois grupos: Grupo I (GI) composto de 72 pacientes com SIP e o Grupo II (GII) com 96 pacientes sem SIP. Ambos os grupos eram oriundos de uma mesma região geográfica, apresentavam semelhantes padrões clínicos e socioeconômicos. Foram excluídos os pacientes com doenças cardiopulmonares primárias. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFPE. O termo de consentimento foi obtido de cada paciente no momento da inclusão no estudo.

4.1.2 Medidas ecoDopplercardiográficas e ecocardiografia contrastada

Inicialmente os pacientes foram submetidos a um ecoDopplercardiograma convencional seguindo as recomendações da American Society of Echocardiography (LANG, BIERIG, DEVEREUX et al., 2005), complementado pelo estudo contrastado. Os procedimentos foram realizados no Laboratório de Ecocardiografia do Hospital das Clínicas da UFPE, com o equipamento (Philips Medical Systems®, HDI 1500, EindHoven, Holanda). O contraste utilizado foi solução salina estéril a 0,9%. Punctionou-se veia periférica do membro superior direito com jelco de 20 gauge, em seguida é conectado um equipo de três vias adaptado à duas seringas de 10 ml, contendo uma destas, 10 mL da solução salina.

As microbolhas são produzidas manualmente através da agitação da solução entre as duas seringas, por 10 vezes, sendo injetada, rapidamente, a seguir. O transdutor é posicionado na região apical de quatro câmaras, com o paciente em decúbito lateral esquerdo. As imagens, configuradas em segunda harmônica, são obtidas simultaneamente à introdução da solução salina após o preenchimento por contraste do átrio direito (AD). O exame é considerado indicativo de SIP quando o átrio esquerdo (AE) for contrastado entre o 4º e 6º ciclos, após o preenchimento por contraste do AD, na ausência de *shunt* intracardíaco. Este procedimento é repetido duas vezes em cada paciente, com o cuidado de esperar que as câmaras cardíacas fiquem totalmente sem o contraste antes da nova injeção (VEDRINNE; DUPERRET; BIZOLLON et al., 1997). A graduação do SIP seguiu a metodologia semiquantitativa (VEDRINNE; DUPERRET; BIZOLLON et al., 1997).

Os exames foram arquivados em disco óptico e gravados em JPEG. Dois especialistas analisaram de modo independente as imagens, que também foram revistas por um terceiro observador em caso de resultados divergentes (ALLER et al., 1999; THOMAS et al., 2005).

4.1.3 Análise estatística

As variáveis qualitativas foram expressas através de frequências relativas (percentuais) e absolutas (N) e para as variáveis quantitativas foram utilizadas médias e medianas para resumir as informações, e desvios-padrão, mínimo e máximo para indicar a variabilidade dos dados.

Para a comparação dos grupos com SIP vs. sem SIP em relação às variáveis qualitativas aplicou-se o teste de associação Qui-Quadrado de Pearson, ou o teste Exato de Fisher, quando necessário. Para as variáveis quantitativas que apresentaram distribuição normal foi utilizado o teste t-Student para a comparação das médias entre os dois grupos, no caso de rejeição da normalidade dos dados, foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney para a comparação dos grupos.

O nível descritivo assumido foi de 0,05. Os cálculos estatísticos foram realizados no software SPSS for Windows versão 18.0 - Statistical Package for the Social Science.

4.2 RESULTADOS

4.2.1 Características gerais dos pacientes (TABELA 2)

Nesse estudo foram analisados 168 pacientes, 96 (57,1%) sem *shunt* e 72 (42,9%) com *shunt*. A média de idade foi de $56 \pm 11,7$ anos, variando de 19 a 89 anos, sendo a maioria do sexo masculino (57,7%). A etiologia mais comum da doença hepática foi EM, 88 (52%), doença hepática mista, 61 (36%) e cirrose hepática em 19 (12%). Chama atenção a frequência de hipertensos nos pacientes sem *shunt* ter sido maior. Não houve complicações relacionadas ao método.

4.2.2 Achados ecoDopplercardiográficos de GI vs. GII (TABELA 3)

Todos pacientes apresentaram contratilidade segmentar e função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) normais. Obtivemos uma frequência elevada do aumento do volume atrial esquerdo (VAE), tanto em valores absolutos quanto corrigidos pela superfície corporal, de todos os pacientes em ambos os grupos, sem diferença estatística significativa. Pressão arterial pulmonar (PAP) esteve presente em 25 (35%) pacientes do GI e em 33 (34%) pacientes do GII, sem diferença estatística. Houve maior prevalência de disfunção diastólica moderada nos pacientes do GI quando comparados aos do GII.

4.2.3 Parâmetros ecocardiográficos nos pacientes com SIP (GI) (TABELA 4)

Trinta e três (46%) pacientes apresentaram SIP de grau I e 39 (54%) apresentaram grau II. Nenhum dos pacientes apresentou SIP graus III ou IV. Houve maior massa do VE nos pacientes com grau I de SIP quando comparados aos de grau de II. A onda E' foi significativamente menor nos pacientes com grau II de IPS quando comparados aos de grau I. Destaca-se frequência significativamente maior de disfunção diastólica moderada nos pacientes com grau II de SIP quando comparados aos de grau I.

4.3 DISCUSSÃO

4.3.1 Características gerais dos pacientes

Na presente pesquisa, evidenciou-se uma maior frequência de HAS nos pacientes sem SIP, de acordo com dados da literatura(14). Houve predomínio de SIP no sexo masculino, análogo ao encontrado na maioria dos estudos(10,11,14). A etiologia mais comum da DHC foi EM, certamente pelo fato de estarmos em uma região endêmica(2,16).

4.3.2 Achados ecoDopplercardiográficos de GI vs. GII

Nesta casuística não se encontrou redução da função sistólica do VE, em consonância com estudo de Nazar et al. (2013), embora exista controvérsia em relação a este fato na literatura (LENCI, ALVIOR, MANZIA et al., 2009). Obtivemos frequência elevada do aumento do VAE absoluto e corrigido pela superfície corporal de ambos os grupos, achado comum na DHC (ZARDI, ABBATE et al., 2010; MOLLER; HENRIKSEN, 2010; ZAMIRIAN et al., 2007). Portanto, é questionável afirmar que o aumento do VAE em pacientes com DHC deva ser considerado indicador isolado de SIP, conforme descrito anteriormente (ZAMIRIAN; ASLANI; SHAHZAD, 2007).

Quanto à pressão sistólica da artéria pulmonar, calculada através da regurgitação tricúspide, não observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Alguns autores descrevem o ecoDopplercardígrafo como método

acurado de triagem na detecção de PAP severa, que é uma das contra indicações para o transplante hepático (KELLER; BEZJAK, STEGARU et al., 1988). Outros autores descreveram que a avaliação da regurgitação tricúspide pode estar prejudicada pela hipertensão portopulmonar (SANTA-CRUZ et al., 2005; HUA et al., 2009). Poliwczak et al (2011) verificaram PAP mais elevada nos cirróticos quando comparados ao grupo controle.

A principal anormalidade verificada foi disfunção diastólica moderada que apresentou correlação significativa com a presença de SIP, o que tem sido pouco descrito na literatura (KARABULUT; ILTUMUR; YALCIN et al., 2006). Acredita-se numa maior prevalência da disfunção diastólica devido à hipertrofia, edema subendocárdico e alteração da estrutura do colágeno originando fibrose miocárdica (ZARDI, et al., 2010; MOLLER; HENRIKSEN, 2010; POLIWCZAK et al., 2011; ALEXOPOULOU et al., 2012; RATTI et al., 2005; POZZI et al., 2005; AULETTA et al., 2000; Kim et al., 2010). A disfunção diastólica parece ser mais prevalente em pacientes com maior comprometimento da função hepática (ZARDI et al., 2010; VALERIANO et al., 2000; Pozzi et al., 2005; Rabie et al., 2009).

4.3.3 Parâmetros ecocardiográficos nos pacientes com SIP (G1)

A prevalência de SIP, diagnosticada através da ETTc, na literatura oscila entre 15 e 82% (KIM et al., 2004; MIIMIDIS et al 1988; MACEDO; LOPES, 2009), semelhante à encontrada neste estudo. A ausência de pacientes com *shunt* de graus III/IV, associado a uma oximetria de pulso dentro de limites normais, caracteriza uma amostra de menor gravidade de doença hepática (SANTA-CRUZ et al., 2005; LENCI et al., 2009; ABRAMS et al., 1995; FERREIRA et al., 2009).

Em nosso estudo, os pacientes com SIP grau II apresentaram menor massa do VE do que os com grau I, achado este, sem explicação fisiopatológica adequada, podendo ser atribuída ao acaso. A disfunção diastólica avaliada através da ecocardiografia, faz parte dos critérios diagnósticos da CMC (ZARDI et al., 2010; MOLLER; HENRIKSEN, 2010). Em nossa casuística, a maior frequência de disfunção diastólica moderada nos pacientes com maior gravidade de SIP poderia inferir um maior dano miocárdico e/ou piora da evolução da doença. Entretanto, este achado, não está devidamente esclarecido na literatura.

4.4 LIMITAÇÕES

Tratar-se de um estudo transversal. Este estudo não avaliou o papel das medicações anti-hipertensivas e hipoglicemiantes nas alterações cardiovasculares. Não se foi avaliada a etnia dos pacientes por motivos da miscigenação da população brasileira. A grande maioria de nossos pacientes era de baixa renda, não se podendo os resultados serem validados para outras classes sócio econômicas. A graduação do shunt foi realizada de forma qualitativa através da quantificação visual.

4.5 CONCLUSÕES

O ETTc é um método não invasivo, seguro, eficaz e de fácil utilização. Deve ser recomendada na avaliação de rotina e seguimento evolutivo de pacientes com DHC e hipertensão portal, para identificação e rastreio de SIP, CMC e hipertensão portopulmonar, já que, na maioria das vezes, o diagnóstico dessas complicações ocorre nos pacientes em fila de transplante hepático.

A presença de SIP, assim como o grau II de SIP se correlacionaram com a disfunção diastólica moderada pelos métodos quantitativos avaliados. O significado clínico destes achados no prognóstico de pacientes com DHC em estágios iniciais aguarda estudos futuros.

Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes com SIP (G1) e sem SIP (GII)

Variáveis	G1 (n=72)	GII (n=96)	p*
Idade (Anos)	53,9±13,4	57,5±9,9	0,067
Mínimo – Máximo	19 - 89	29 - 75	
Sexo masculino (%)	42 (58,3%)	55 (57,3%)	0,892
Hipertensão Arterial (%)	38 18 (25,0%)	(39,6%)	0,047*
Diabetes (%)	11 (15,3%)	20 (20,8%)	0,358
Fumantes (%)	4 (5,6%)	11 (11,5%)	0,184
Ex-fumantes (%)	25 (34,7%)	31 (32,3%)	0,741
Pressão arterial sistólica (mmHg)	120,4±15,9	125,3±18,1	0,069

Pressão arterial			
diastólica (mmHg)	73,2±9,0	77,4±9,6	0,004*
Frequência cardíaca (bpm)	68,4±12,6	67,5±10,9	0,609
Superfície corporal (m ²)	1,7±0,2	1,7±0,2	0,925
Saturação O ₂ (%)	93,9±11,4	95,4±2,7	0,212

Dados expressos como média ± DP, exceto quando indicado. * p <0,05 foi considerado estatisticamente significante.

Fonte: Vitor Gomes Mota (2013)

Tabela 3 - Achados ecoDopplercardiográficos e disfunção diastólica em pacientes com SIP (G1) e sem SIP (GII)

Variáveis	G1 (n = 72)	GII (n = 96)	p*
DDVE (mm)	47,28 ± 4,36	47,48 ± 6,19	0,805
DSVE (mm)	27,75 ± 3,85	27,17 ± 4,64	0,375
FEVE (%)	71,44 ± 7,20	73,20 ± 7,17	0,121
Massa do VE (indexada pela SC)	101,42 ± 20,78	102,16 ± 29,21	0,847
AEd (mm)	37,17 ± 4,80	37,33 ± 4,43	0,818
VAE (ml)	58,56 ± 13,86	55,66 ± 13,83	0,181
VAE (ml/m ²)	34,36 ± 6,53	32,92 ± 7,63	0,201
VM relação E/A	1,19 ± 0,36	1,13 ± 0,38	0,324
E/Em (lateral)	6,07 ± 2,01	6,06 ± 20,01	0,974
PSAP (mmHg)	25,39 ± 10,85	25,34 ± 9,28	0,977
PSAP > 30 mmHg	25 (34,4%)	33 (34,7%)	0,963

Variáveis	GI (n = 72)	GII (n = 96)	p*
Disfunção diastólica			
Normal	27 (37,5%)	40 (41,7%)	0,699
Leve	21 (29,2%)	40 (41,7%)	0,132
Moderada	24 (33,3%)	16 (16,7%)	0,020*

Fonte: Vitor Gomes Mota (2013).

A, velocidade de enchimento após contração atrial; AE, átrio esquerdo; AEd, diâmetro do AE; DDVE, diâmetro diastólico do VE; DSVE, diâmetro sistólico do VE, E, velocidade de enchimento atrial inicial; Em, velocidade do ânulo mitral lateral ao Doppler tissular; FEVE, fração de ejeção do VE; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; SC: superfície corpórea; VAE, volume do AE; VE, ventrículo esquerdo; VM, valva mitral.

Dados expressos como média \pm DP, exceto quando indicado. * p <0,05 foi considerado estatisticamente significante.

Tabela 4 - Parâmetros ecocardiográficos e disfunção diastólica nos pacientes com SIP grau I vs. grau II

Variáveis	SIP grau I	SIP grau II	P*
Massa do VE (g)	180,97 \pm 47,88	159,18 \pm 39,75	0,040*
Em lateral (cm/s)	0,17 \pm 0,07	0,14 \pm 0,06	0,009*
Disfunção diastólica			
Normal	19 (48,7%)	8 (24,2%)	0,058
Leve	12 (30,8%)	9 (27,3%)	0,948
Moderada	8 (20,5%)	16 (48,5%)	0,024*

Fonte: Vitor Gomes Mota (2013).

Em, velocidade do ânulo mitral lateral ao Doppler tissular; VE, ventrículo esquerdo.

Dados expressos como média \pm DP, exceto quando indicado. * p <0,05 foi considerado estatisticamente significante.

5 CONCLUSÕES

De acordo com esta pesquisa, pode-se concluir que:

1. Em relação as características clínicas, houve maior frequência de HAS no grupo II quando comparado ao grupo I. Os pacientes com grau II de SIP apresentaram menor superfície corporal quando comparados aos com grau I. Não houve diferença estatisticamente significante quanto à idade, sexo, presença de DM, tabagismo, frequência cardíaca e à saturação de oxigênio avaliada pela oximetria de pulso.
2. A presença de SIP, assim como o grau II de SIP, se correlacionaram com a disfunção diastólica moderada pelo Eco. A disfunção diastólica moderada pareceu ter efeito preditor para aparecimento de SIP.

Verificamos nesta dissertação que a CMC é subdiagnosticada em pacientes com DHC, pois, na maioria das vezes, o diagnóstico só ocorre nas fases terminais da doença. Entre os critérios diagnósticos da CMC, a disfunção diastólica está estabelecida, principalmente, quando avaliada pelo Doppler Tissular e pulsátil, assim como o volume do átrio esquerdo.

No contexto do diagnóstico dos SIP, o exame ecocardiográfico com contraste é considerado atualmente o padrão ouro. Faz-se a ressalva de que, quando o ETTc for duvidoso ou a janela acústica insatisfatória, o ETEc é recomendado. Os resultados encontrados neste estudo são semelhantes a outras publicações que utilizaram protocolos avaliando a ECT na pesquisa de SIP e dos parâmetros ecoDopplercardiográficos.

O ecocardiograma deve fazer parte do rastreamento dos pacientes com DHC visto que os pacientes com disfunção sistólica e/ou diastólica e hipertensão portopulmonar têm maior morbimortalidade. Uma melhor compreensão dos achados ecocardiográficos, sobretudo a utilização do *strain* e da ecocardiografia 3D, nos pacientes com DHC poderão melhorar o manejo desses pacientes.

Estudos prospectivos com populações maiores poderão corroborar os achados desta pesquisa.

REFERÊNCIAS

- Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 1995;109(4):1283-8.
- Alexopoulou A, Papatheodoridis G, Pouriki S, Chrysohoou C, Raftopoulos L, Stefanidis C, et al. Diastolic myocardial dysfunction does not affect survival in patients with cirrhosis. *Transpl Int*. 2012; 25(11):1174-81.
- Aller R, Moya JL, Moreira V, Boixeda D, Cano A, Picher J, et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci*. 1999;44(6):1243-8.
- Auletta M, Oliviero U, Iasiuolo L, Scherillo G, Antoniello S. Pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis: an echocardiographic study. *Angiology*. 2000;51(12):1013-20.
- Biancofiore G, Mandell MS, Rocca G, Della. Perioperative considerations in patients with cirrhotic cardiomyopathy. *Current opinion in anaesthesiology*. 2010; 23(2): 128-32.
- Carvalho VT, Barbosa MM, Nunes MCP, Cardoso YS, De Sá Filho IM, Oliveira FR, et al. Early right cardiac dysfunction in patients with schistosomiasis mansoni. *Echocardiography*. 2011; 28(3):261-7.
- Cotton CL, Gandhi S, Vaitkus PT, Massad MG, Benedetti E, Mrtek RG, et al. Role of echocardiography in detecting portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver transplantation*. 2002; 8(11):1051-4.
- El-Shabrawi MH, Omran S, Wageeh S, Isa M, Okasha S, Mohsen NA, et al. (99m)Technetium-macroaggregated albumin perfusion lung scan versus contrast enhanced echocardiography in the diagnosis of the hepatopulmonary syndrome in children with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(8):1006-12.
- Ferreira MAP, Barreto SSM, Knorst MM, Silva MRA da, Pinotti AF. Semiquantitative echocardiographic evaluation of intrapulmonary vascular dilatations: correlation with evaluation of shunt levels and pulmonary function parameters. *J Bras Pneumol*. 2009;35(2):106-13
- Ferreira R de C, Domingues AL, Markman Filho B, Veras FH, Batista LJ, Albuquerque Filho ES. Hepatopulmonary syndrome in patients with Schistosoma mansoni periportal fibrosis. *Acta Tropica*. 2009;(2)119-24.
- Fischer CH, Campos O, Fernandes WB, Kondo M, Souza FL, De Andrade JL, et al. Role of contrast-enhanced transesophageal echocardiography for detection of and scoring intrapulmonary vascular dilatation. *Echocardiography*. 2010 ;27(10):1233-7.

Ford HJ, Aris RM, Andreoni K. Screening for portopulmonary hypertension with transthoracic echocardiography: implications for early mortality associated with liver transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 15;180(4):378–9.

Hind CR, Wong CM. Detection of pulmonary arteriovenous fistulae in patient with cirrhosis by contrast 2D echocardiography. *Gut.* 1981;22(12):1042–4.

Hua R, Sun Y-W, Wu Z-Y, Cheng W, Xu Q, Cao H, et al. Role of 2-dimensional Doppler echo-cardiography in screening portopulmonary hypertension in portal hypertension patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2009 ;8(2):157–61.

Hua R, Sun YW, Wu ZY, Cheng W, Xu Q, Cao H, et al. Role of 2-dimensional Doppler echo-cardiography in screening portopulmonary hypertension in portal hypertension patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2009;8(2):157-61.

Karabulut A, Iltumur K, Yalcin K, Toprak N. Hepatopulmonary syndrome and right ventricular diastolic functions: an echocardiographic examination. *Echocardiography.* 2006;23(4):271–8.

Kazankov K, Holland-Fischer P, Andersen NH, Torp P, Sloth E, Aagaard NK, et al. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging. *Liver Int.* 2011;31(4):534–40.

Keller H, Bezjak V, Stegaru B, Buss J, Holm E, Heene DL. Ventricular function in cirrhosis and portasystemic shunt: a two-dimensional echocardiographic study. *Hepatology.* 1988;8(3):658–62.

Kim BJ, Lee SC, Park SW, Choi MS, Koh KC, Paik SW, et al. Characteristics and prevalence of intrapulmonary shunt detected by contrast echocardiography with harmonic imaging in liver transplant candidates. *Am J Cardiol.* 2004;94(4):525-8.

Kim MY, Baik SK, Won CS, Park HJ, Jeon HK, Hong H II, et al. Dobutamine stress echocardiography for evaluating cirrhotic cardiomyopathy in liver cirrhosis. *Korean J Hepatol.* 2010;16(4):376–82.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiograph. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1440–63.

Lenci I, Alvieri A, Manzia TM, Toti L, Neuberger J, Steeds R. Saline contrast echocardiography in patients with hepatopulmonary syndrome awaiting liver transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 22(1):89–94.

Macedo LG, Lopes EP. Hepatopulmonary syndrome: an update. *São Paulo; Med J.* 2009;127(4):223-30.

Macedo LG, Lopes EP, De Albuquerque M. F, Markman-Filho B, Veras FH, De Araujo AC, et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis

- who are candidates for liver transplantation. *J Bras Pneumol.* 2010;36(4):432–40.
- Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol.* 2010; 53(1):179-90.
- Mimidis CKP, Vassilakos PI, Mastorakou AN, Spiropoulos KV, Lambropoulou-Karatza CA, Thomopoulos KC, et al. Evaluation of contrast echocardiography and lung perfusion scan in detecting intrapulmonary vascular dilatation in normoxemic patients with early liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 1988;45(24):2303-7.
- Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol.* 2010;53(1):179–90.
- Mota VG, Markman Filho, B. Echocardiography in Chronic Liver Disease: Systematic Review. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4):376–85.
- Mota VG, Markman BOF. EcoDopplercardiograma na doença hepática crônica : revisão sistemática. *Arq. Bras. Cardiol.* 2013; 100(4): 376-385. Abr.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert, TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(2): 107-33, Feb.
- Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Solà E, Guigou C, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol.* 2013;58(1):51-7.
- Nobre F, SP A, Saad CI, et al. VI Diretrizes Brasileiras. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 1-51.
- Nobili V, Carter-Kent C, Feldstein AE. The role of lifestyle changes in the management of chronic liver disease. *BMC Med.* 2011;5(2):365-70.
- Nobili V, Carter-Kent C, Feldstein AE. The role of lifestyle changes in the management of chronic liver disease. *BMC Med England.* 2011;9:70.
- Pavarino PR, Corbucci HA, Marchi CH, Mata PF, Godoy MF. Contrast echocardiography in the diagnosis of intrapulmonary vascular dilations in patients eligible for liver transplantation. *Arq Bras Cardiol.* 2004;82(4):327–36.
- Polat TB, Urgancı N, Yalcin Y, Akdeniz C, Zeybek C, Erdem A, et al. Evaluation of cardiac function by tissue Doppler imaging in children with chronic hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(2):222–7.
- Poliwczak AR, Białkowska J, Broncel M, Koziróg M, Dworniak K, Kotecka K, et al. Heart rhythm turbulence and NT-proBNP in decompensated liver cirrhosis—a pilot study. *Med Sci Monit.* 2011;17(6):5–11.
- Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology.* 1997;26(5):1131-7.

Pozzi M, Redaelli E, Ratti L, Poli G, Guidi C, Milanese M, et al. Time-course of diastolic dysfunction in different stages of chronic HCV related liver diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2005;51(2):179–86.

Rabie RN, Cazzaniga M, Salerno F, Wong F. The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(10):2458-66.

Ratti L, Redaelli E, Guidi C, Rivera R, Wong F, Pozzi M. Diastolic dysfunction in liver cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28(10):649-55.

Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herv P, Fallon MB, Committee ERSTFP-HVD (PHD) S. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004;24(2):861–80.

Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(7):685–713.

Sano A, Nishizawa S, Sasai K, Imanaka K, Tanaka K, Hashimura T, et al. Contrast echocardiography in detection of portopulmonary venous anastomosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;142(1):137–40.

Santa-Cruz RA, Pearson MD, Cohen MG, Shrestha R, Willis PW, Hinderliter A, et al. Clinical predictors and characteristics of patients with chronic liver disease and intrapulmonary shunts. *Clin Cardiol.* 2005; 28(9):437–41.

Swanson, K. L.; Wiesner, R. H.; Krowka, M. J. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology*, v. 41, n. 5, p. 1122-9, maio. 2005.

Thomas JD, Adams DB, Devries S, Ehler D, Greenberg N, Garcia M, et al. Guidelines and recommendations for digital echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:287–97.

Torregrosa M, Genesca J, Gonzalez A, Evangelista A, Mora A, Margarit C, et al. Role of Doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Transplantation.* 2001;71(4):572–4.

Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, Riggio O, Pulcinelli G, Fiore P, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3200-5.

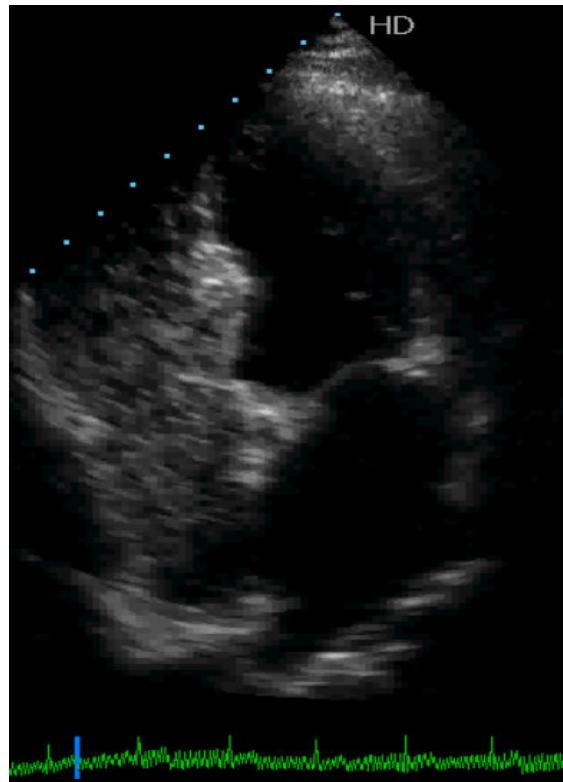
Varghese J, Ilias-basha H, Dhanasekaran R, Singh S, Venkataraman J. Hepatopulmonary syndrome - past to present. *Ann Hepatol.* 2007;6(3):135-42.

Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Trepo C, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest.* 1997;111(5):1236–40.

- Wong, F. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatol Int.* 2009; 3(3): 294-304 n. 1
- Zamirian M, Aslani A, Shahrzad S. Left atrial volume: a novel predictor of hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2007;102;(7)1392-6.
- Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassell BW, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(7):539-49.

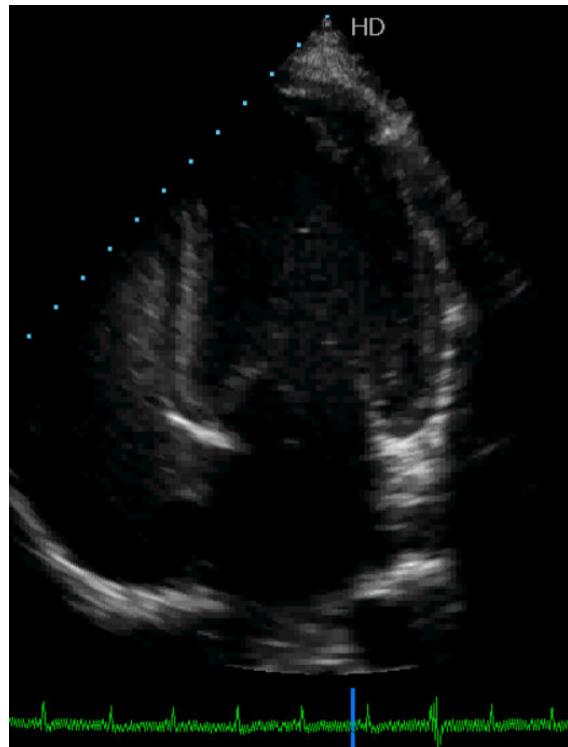
APÊNDICES

**APÊNDICE A – Paciente, masculino, 56 anos, portador de EM. Ao ETTc,
observa-se grau 0 de SIP**



Fonte: Vitor Gomes Mota (2013)

APÊNDICE B - Paciente, masculino, 55 anos, portador de cirrose alcoólica.
Ao ETTc, observa-se grau I de SIP.



Fonte: Vitor Gomes Mota (2013).

APÊNDICE C - Paciente, masculino, 57 anos, portador de EM associada à cirrose alcoólica. Ao ETTc, observa-se grau II de SIP



Fonte: Vitor Gomes Mota (2013).

ANEXOS

ANEXO A - Ficha utilizada para Ecocardiograma do Hospital das Clínicas



Eco Dopplercardiograma Transtorácico

Paciente :
 Registro :
 Data :
 Convênio : **SUS**

Solicitante :

Dados Clínicos : **DHC + HP + SHUNT INTRAPULMONAR?**

Idade (anos) :	Sexo :	Peso (Kg) :	Altura (cm) :
FC (bpm) : .			SC (m ²) : 0,00

1. MEDIDAS E CÁLCULOS

Ventrículo Esquerdo :

Diâmetro Diastólico Final	0 mm	Septo interventricular	mm
Diâmetro Sistólico Final	0 mm	Parede posterior	mm
Volume Diastólico Final	0 ml	Massa Ventricular	g
Volume Sistólico Final	0 ml	Índice de Massa	#### g/m ² SC
Fração de Ejeção	#####	Espessura Relativa	####
Átrio Esquerdo.....	mm	Aorta	mm

2. ANALISE DESCRIPTIVA

2.1 - CÂMARAS

Ventrículo Esquerdo:

Ventrículo Direito:

Átrio esquerdo:

Átrio direito:

2.2 - VALVAS

Valva Mitral.....

Valva Aórtica.....

Valva Tricúspide....

Valva Pulmonar.....

2.3 - VASOS:

Aorta

Pulmonar.....

2.4 - PERICÁRDIO:

3. OBSERVAÇÕES

PONTUAÇÃO DO SHUNT (1 OBSERVADOR):

(2 OBSERVADOR):

4. CONCLUSÃO

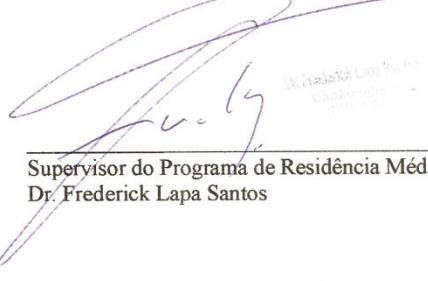
ANEXO B - Carta de Anuênciā

CARTA DE ANUÊNCIA

Ao
Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE

Informo que estou ciente dos procedimentos que envolvem este Serviço e que são necessários ao estudo intitulado **“Achados ecocardiográficos em pacientes com doença hepática crônica”** e concordo com sua realização neste Serviço como parte da investigação diagnóstica de shunt intrapulmonar.

De acordo,


Supervisor do Programa de Residência Médica de Cardiologia do HC-UFPE
Dr. Frederick Lapa Santos

Recife, 04 de maio de 2011.

ANEXO C – Registro no Comitê de Ética



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa**

Of. Nº. 578/2011 - CEP/CCS/UFPE

Recife, 08 de setembro de 2011

Registro do SISNEP FR – 433206

CAAE – 0308.0.172.000-11

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 329/11

Titulo: "Achados ecocardiográficos em pacientes com doença hepática crônica."

Pesquisador Responsável: Vitor Gomes Mota

Senhor (a) Pesquisador (a):

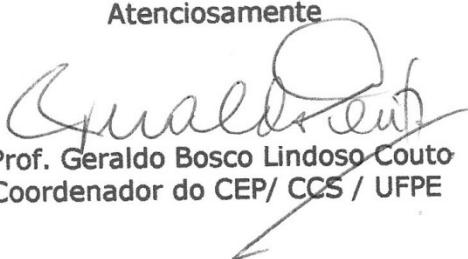
Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, liberando-o para início da coleta de dados em 06 de setembro de 2011.

Ressaltamos que a aprovação definitiva do projeto será dada após a entrega do relatório final, conforme as seguintes orientações:

- a) Projetos com, no máximo, 06 (seis) meses para conclusão: o pesquisador deverá enviar apenas um relatório final;
- b) Projetos com períodos maiores de 06 (seis) meses: o pesquisador deverá enviar relatórios semestrais.

Dessa forma, o ofício de aprovação somente será entregue após a análise do relatório final.

Atenciosamente


Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto

Coordenador do CEP/ CCS / UFPE

Ao (Á) Pesquisador (a)

Vitor Gomes Mota

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Curso de Mestrado- CCS/UFPE

ANEXO D - Arquivos Brasileiros de Cardiologia: Normas para Publicação

1. Os *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (Arq Bras Cardiol) são uma publicação mensal da Sociedade Brasileira de Cardiologia, indexada no Cumulated Index Medicus da National Library of Medicine e nos bancos de dados do MEDLINE, EMBASE, LILACS, Scopus e da SciELO com citação no PubMed (United States National Library of Medicine) em inglês e português. Integrado ao sistema do Thomson Scientific, o periódico terá seu primeiro fator de impacto publicado em 2010 e, atualmente, está classificado como Qualis B3, pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (Capes) – Medicina.

2. Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade de o trabalho não ter sido previamente publicado e nem estar sendo analisado por outra revista. Todas as contribuições científicas são revisadas pelo Editor-Chefe, pelo Supervisor-Editorial e pelos Membros do Conselho Editorial. Só são encaminhados aos revisores os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas. Os trabalhos também são submetidos à revisão estatística, sempre que necessário. A aceitação será feita na originalidade, significância e contribuição científica para o conhecimento da área.

3. Seções:

3.1. Editorial: todos os editoriais dos *Arquivos* são feitos através de convite. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.

3.2. Carta ao Editor: correspondências de conteúdo científico relacionadas a artigos publicados na revista nos dois meses anteriores serão avaliadas para publicação. Os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

3.3. Artigo Original: Os *Arquivos* aceitam todos os tipos de pesquisa original na área cardiovascular, incluindo pesquisas em seres humanos e pesquisa experimental.

3.4. Revisões: os editores formulam convites para a maioria das revisões. No entanto, trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão bem-vindos. Não serão aceitos, nessa seção, trabalhos cujo autor principal não tenha vasto currículo acadêmico ou de publicações, verificado através do sistema Lattes (CNPQ), Pubmed ou SciELO. Eventualmente, revisões submetidas espontaneamente poderão ser re-

classificadas como “Atualização Clínica” e publicadas nas páginas eletrônicas, na internet (ver adiante).

3.5. Comunicação Breve: experiências originais, cuja relevância para o conhecimento do tema justifique a apresentação de dados iniciais de pequenas séries, ou dados parciais de ensaios clínicos, serão aceitos para avaliação.

3.6. Páginas Eletrônicas: Esse formato envolve a publicação de artigos na página da revista na internet, devidamente diagramados no padrão da revista, com as mesmas indexações e valor acadêmico. Todos os artigos fazem parte do sumário da revista impressa, porém só poderão ser acessados via internet, onde poderão ser impressos.

3.7. Correlação Anátomo-Clínica: apresentação de um caso clínico e discussão de aspectos de interesse relacionados aos conteúdos clínico, laboratorial e anátomo-patológico.

3.8. Correlação Clínico-Radiográfica: apresentação de um caso de cardiopatia congênita, salientando a importância dos elementos radiográficos e/ou clínicos para a consequente correlação com os outros exames, que comprovam o diagnóstico. Ultima-se daí a conduta adotada.

3.9. Atualização Clínica: Essa seção busca focar temas de interesse clínico, porém com potencial de impacto mais restrito. Trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão aceitos para revisão.

3.10. Relato de Caso: casos que incluem descrições originais de observações clínicas, ou que representem originalidade de um diagnóstico ou tratamento, ou que ilustrem situações pouco freqüentes na prática clínica e que mereçam uma maior compreensão e atenção por parte dos cardiologistas serão aceitos para avaliação.

3.11. Imagem Cardiovascular: imagens clínicas ou de pesquisa básica, ou de exames complementares que ilustrem aspectos interessantes de métodos de imagem, que esclareçam mecanismos de doenças cardiovasculares, que ressaltem pontos relevantes da fisiopatologia, diagnóstico ou tratamento serão consideradas para publicação.

3.12. Ponto de Vista: apresenta uma posição ou opinião dos autores a respeito de um tema científico específico. Esta posição ou opinião deve estar adequadamente

fundamentada na literatura ou em sua experiência pessoal, aspectos que irão ser a base do parecer a ser emitido.

4. Processo de submissão: os manuscritos deverão ser enviados via internet, seguindo as instruções disponíveis no endereço: <http://www.arquivosonline.com.br> do portal da SBC.

5. Todos os manuscritos são avaliados para publicação no menor prazo possível, porém, trabalhos que mereçam avaliação especial para publicação acelerada (“fast-track”) devem ser indicados na carta ao editor.

6. Os textos devem ser editados em word e as figuras, fotos, tabelas e ilustrações devem vir após o texto, ou em arquivos separados. Figuras devem ter extensão JPEG e resolução mínima de 300 DPI. As Normas para Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos encontram-se em http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/informacoes_autores.asp.

7. Todos os artigos devem vir acompanhados por uma carta de submissão ao editor, indicando a seção em que o artigo deva ser incluído (vide lista acima), declaração do autor de que todos os co-autores estão de acordo com o conteúdo expresso no trabalho, explicitando ou não conflitos de interesse* e a inexistência de problemas éticos relacionados.

8. Conflito de interesses: Quando existe alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que pode derivar algum conflito de interesse, essa possibilidade deve ser comunicada e será informada no final do artigo.

9. Ética:

9.1. Os autores devem informar, no texto, se a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua instituição em consoante à Declaração de Helsinki.

9.2. Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, as normas estabelecidas no “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D. C. 1996) e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) devem ser respeitados.

10. Citações bibliográficas: Os *Arquivos* adotam as Normas de Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal (www.icmje.org).

11. Idioma: os artigos devem ser redigidos em português (com a ortografia vigente) e/ou inglês.

11.1. Para os trabalhos que não possuírem versão em inglês ou que essa seja julgada inadequada pelo Conselho Editorial, a revista providenciará a tradução sem ônus para o(s) autor(es).

11.2 Caso já tenha a versão em inglês, a mesma deve ser enviada para agilizar a publicação.

11.3 As versões inglês e português serão disponibilizadas na íntegra no endereço eletrônico da SBC (<http://www.arquivosonline.com.br>) e da SciELO (www.scielo.br), permanecendo à disposição da comunidade internacional.

12. Avaliação pelos Pares (peer review): Todos os trabalhos enviados aos ABC serão submetidos à avaliação inicial dos editores, que decidirão, ou não, pelo envio para revisão por pares (peer review), todos eles pesquisadores com publicação regular em

revistas indexadas e cardiologistas com alta qualificação (Corpo de Revisores dos ABC

<http://www.arquivosonline.com.br/conselhoderevisores/>).

12.1. Os autores podem indicar até cinco membros do Conselho de Revisores que gostariam que analisassem o artigo, assim como podem indicar até cinco revisores que não gostariam que participassem do processo.

12.2. Os revisores farão comentários gerais sobre o trabalho e decidirão se ele deve ser publicado, corrigido segundo as recomendações ou rejeitado.

12.3. Os editores, de posse dos comentários dos revisores, tomarão a decisão final. Em caso de discrepâncias entre os revisores, poderá ser solicitada uma nova opinião para melhor julgamento.

12.4. Quando forem sugeridas modificações, essas serão encaminhadas ao autor principal para resposta e, em seguida, aos revisores para que verifiquem se as exigências foram satisfeitas.

12.5. Em casos excepcionais, quando o assunto do manuscrito assim o exigir, o Editor poderá solicitar a colaboração de um profissional que não conste do Corpo de Revisores.

12.6. Os autores têm o prazo de quinze dias para proceder às modificações solicitadas pelos revisores e submeter novamente o artigo. A não-observância desse prazo implicará na retirada do artigo do processo de revisão.

12.7. A decisão sobre a recusa sem encaminhamento para os revisores ocorrerá em até cinco dias; sendo aceito para revisão, o parecer inicial dos revisores deverá ser produzido, sempre que possível, no prazo de cinco semanas, e o parecer final em até oito semanas, a contar da data de seu recebimento.

12.8. As decisões serão comunicadas por correio eletrônico.

12.9. Os editores não discutirão as decisões por telefone, nem pessoalmente. Todas as réplicas deverão ser submetidas por escrito para a revista.

12.10. Direitos Autorais: Os autores dos artigos aprovados deverão encaminhar para os *Arquivos* previamente à publicação, a declaração de transferência de direitos autorais, assinada por todos os co-autores (imprimir e preencher a carta no

link:

http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/Transferencia_de_Direitos_Autorais.pdf

12.11. Limites de texto: A contagem eletrônica de palavras deve incluir a página inicial, resumo, texto, referências e legenda de figuras. IMPORTANTE: OS ARTIGOS SERÃO DEVOLVIDOS AUTOMATICAMENTE SEM ENVIO PARA REVISÃO CASO NÃO ESTEJAM DENTRO DOS PADRÕES DA REVISTA.

	Artigo Original	Editorial	Artigo de Revisão Atualização Clínica	Relato de Caso	Comunicação Breve Ponto de Vista	Carta ao Editor	Imagen	Correlações
Nº máx. de autores	10	2	4	6	8	3	2	4
Título (caracteres incluindo espaços)	100	80	100	80	80	80	80	80
Título reduzido (caracteres incluindo espaços)	50	50	50	50	50	50	50	50
Resumo (nº máx. de palavras)	250	----	250	100	250	----	----	----
Nº máx. de palavras (incluindo referências)	5000	1000	6500	1500	1500	400	100	800
Nº máx. de referências	40	10	80	10	10	5	----	10
Nº máx. de tabelas + figuras	8	2	8	2	2	--	1	1

13 Os artigos deverão seguir a seguinte ordem:

13.1. Página de título

13.2. Texto

13.3. Agradecimentos

13.4. Legendas de figuras

13.5. Tabelas

13.6. Figuras

13.7. Referências

13.8. Primeira Página:

- Deve conter o título completo do trabalho de maneira concisa e descriptiva, em português e inglês, assim como um título resumido (inferior a 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo;
- Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para as key words (descriptors). Os descritores devem ser consultados nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês;

13.9. Segunda Página:

- Resumo: O resumo deve ser estruturado em cinco seções, evitando abreviações e observando o número máximo de palavras. Nos Relatos de Casos, o resumo deve ser não estruturado (informativo). Não cite referências no resumo:
 - Fundamento (racional para o estudo);
 - Objetivos;
 - Métodos (breve descrição da metodologia empregada);
 - Resultados (apenas os principais e mais significativos);
 - Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados).

13.10. Texto: Deve ser dividido em introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.

13.10.1. Introdução:

- Não ultrapassar mais que 350 palavras.
- Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura.

13.10.2. Métodos: Descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver), incluindo idade e sexo.

- A definição de raças só deve ser utilizada quando for possível de ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado.

- Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizadas de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados.
- Justifique o emprego dos seus métodos e avalie possíveis limitações.
- Descreva todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração.
- Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística).
- Em caso de estudos em seres humanos indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa e se os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.
- Ao final da sessão de métodos, indicar as fontes de financiamento do estudo.

13.10.3. Resultados: sempre que possível, subdivididos em itens para maior clareza de exposição e apoiados em número não excessivo de gráficos, tabelas, quadros e figuras. Orienta-se evitar superposição dos dados como texto e tabela.

13.10.4. Discussão: relacionada diretamente ao tema a luz da literatura, salientando os aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. O último período deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.

13.10.5. Conclusões

14. Agradecimentos: devem vir após o texto. Nesta seção é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais.

14.1. Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões.

14.2. Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

15. Referências: Os Arquivos seguem as Normas de Vancouver.

15.1. As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto, formatadas sobrescritas.

15.2. Se forem citadas mais de duas referências em seqüência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (Exemplo: 5-8).

15.3. Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto.

15.5. As referências não podem ter o parágrafo justificado e sim alinhado à esquerda.

15.6. Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado.

15.7. Citar os autores da obra se forem seis ou menos ou apenas os seis primeiros seguidos de et al, se forem mais de seis.

15.8. As abreviações das revistas devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline – na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou através do site <http://www.nlm.nih.gov/pubs/libprog.html> at <http://locatorplus.gov>.

15.9. Só serão aceitas citações de revistas indexadas, ou, em caso de livros, que possuam registro ISBN (International Standard Book Number).

15.10. Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “abstract”.

16. Política de valorização: Os editores estimulam a citação de artigos publicados nos *Arquivos*.

17. Tabelas: devem ser apresentadas quando necessárias para a efetiva compreensão do trabalho, não contendo informações redundantes já citadas no texto e numeradas por ordem de aparecimento. Indicar os marcadores de rodapé na seguinte ordem: *, †, ‡, §, //, ¶, #, **, ††, etc. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço: <http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/normas/pdf/Manual-de-Formatacao-ABC.pdf>.

18. Figuras: para a submissão, as figuras devem ter boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. As legendas das figuras devem ser formatadas em espaço duplo, estar em páginas numeradas e separadas, ordenadas após as Referências. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de

Artigos à Revista ABC está no endereço:
<http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/normas/pdf/Manualde-Formatacao-ABC.pdf>

19. Imagens (online): Para os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados como imagens em movimento no formato AVI ou MPEG para serem disponibilizados no site <http://www.arquivosonline.com.br>.

ANEXO E - Cardiovascular Ultrasound: Normas para Publicação

Instructions for authors

Research articles

Submission process

Manuscripts must be submitted by one of the authors of the manuscript, and should not be submitted by anyone on their behalf. The submitting author takes responsibility for the article during submission and peer review.

Please note that *Cardiovascular Ultrasound* levies an article-processing charge on all accepted Research articles; if the submitting author's institution is a [BioMed Central member](#) the cost of the article-processing charge may be covered by the membership (see [About](#) page for detail). Please note that the membership is only automatically recognised on submission if the submitting author is based at the member institution.

To facilitate rapid publication and to minimize administrative costs, *Cardiovascular Ultrasound* accepts only [online submission](#).

Files can be submitted as a batch, or one by one. The submission process can be interrupted at any time; when users return to the site, they can carry on where they left off.

See below for examples of [word processor](#) and [graphics file formats](#) that can be accepted for the main manuscript document by the online submission system. Additional files of any type, such as[movies](#), animations, or [original data files](#), can also be submitted as part of the manuscript.

During submission you will be asked to provide a cover letter. Use this to explain why your manuscript should be published in the journal, to elaborate on any issues relating to our editorial policies in the '[About Cardiovascular Ultrasound](#)' page, and to declare any potential competing interests. You will be also asked to provide the contact details (including email addresses) of potential peer reviewers for your manuscript. These should be experts in their field, who will be able to provide an objective assessment of the manuscript. Any suggested peer reviewers should not have published with any of the authors of the manuscript within the past five years, should not be current collaborators, and should not be members of the same

research institution. Suggested reviewers will be considered alongside potential reviewers recommended by the Editor-in-Chief and/or Editorial Board members.

Assistance with the process of manuscript preparation and submission is available from [BioMed Central customer support team](#).

We also provide a collection of links to useful tools and resources for scientific authors on our [Useful Tools](#) page.

File formats

The following word processor file formats are acceptable for the main manuscript document:

- Microsoft word (DOC, DOCX)
- Rich text format (RTF)
- Portable document format (PDF)
- TeX/LaTeX (use [BioMed Central's TeX template](#))
- DeVice Independent format (DVI)

Users of other word processing packages should save or convert their files to RTF before uploading. Many free tools are available which ease this process.

TeX/LaTeX users: We recommend using [BioMed Central's TeX template and BibTeX stylefile](#). If you use this standard format, you can submit your manuscript in TeX format. If you have used another template for your manuscript, or if you do not wish to use BibTeX, then please submit your manuscript as a DVI file. We do not recommend converting to RTF.

Note that [figures](#) must be submitted as separate image files, not as part of the submitted manuscript file.

Preparing main manuscript text

General guidelines of the journal's style and language are given [below](#).

Overview of manuscript sections for Research articles

Manuscripts for Research articles submitted to *Cardiovascular Ultrasound* should be divided into the following sections (in this order):

- [Title page](#)
- [Abstract](#)
- [Keywords](#)
- [Background](#)
- [Methods](#)
- [Results and discussion](#)

- [Conclusions](#)
- [List of abbreviations used](#) (if any)
- [Competing interests](#)
- [Authors' contributions](#)
- [Authors' information](#)
- [Acknowledgements](#)
- [Endnotes](#)
- [References](#)
- [Illustrations and figures](#) (if any)
- [Tables and captions](#)
- [Preparing additional files](#)

The Accession Numbers of any nucleic acid sequences, protein sequences or atomic coordinates cited in the manuscript should be provided, in square brackets and include the corresponding database name; for example, [EMBL:AB026295, EMBL:AC137000, DDBJ:AE000812, GenBank:U49845, PDB:1BFM, Swiss-Prot:Q96KQ7, PIR:S66116].

The databases for which we can provide direct links are: EMBL Nucleotide Sequence Database ([EMBL](#)), DNA Data Bank of Japan ([DDBJ](#)), GenBank at the NCBI ([GenBank](#)), Protein Data Bank ([PDB](#)), Protein Information Resource ([PIR](#)) and the Swiss-Prot Protein Database ([Swiss-Prot](#)).

You can [download a template](#) (Mac and Windows compatible; Microsoft Word 98/2000) for your article.

For reporting standards please see the information in the [About](#) section.

Title page

The title page should:

- provide the title of the article
- list the full names, institutional addresses and email addresses for all authors
- indicate the corresponding author

Please note:

- the title should include the study design, for example "A versus B in the treatment of C: a randomized controlled trial X is a risk factor for Y: a case control study"
- abbreviations within the title should be avoided

Abstract

The Abstract of the manuscript should not exceed 350 words and must be structured into separate sections: Background, the context and purpose of the study; Methods, how the study was performed and statistical tests used; Results, the main findings; Conclusions, brief summary and potential implications. Please minimize the use of abbreviations and do not cite references in the abstract. Trial registration, if your research reports the results of a controlled health care intervention, please list your trial registry, along with the unique identifying number (e.g. Trial registration: Current Controlled Trials ISRCTN73824458). Please note that there should be no space between the letters and numbers of your trial registration number. We recommend manuscripts that report randomized controlled trials follow the [CONSORT extension for abstracts](#).

Keywords

Three to ten keywords representing the main content of the article.

Background

The Background section should be written in a way that is accessible to researchers without specialist knowledge in that area and must clearly state - and, if helpful, illustrate - the background to the research and its aims. Reports of clinical research should, where appropriate, include a summary of a search of the literature to indicate why this study was necessary and what it aimed to contribute to the field. The section should end with a brief statement of what is being reported in the article.

Methods

The methods section should include the design of the study, the setting, the type of participants or materials involved, a clear description of all interventions and comparisons, and the type of analysis used, including a power calculation if appropriate. Generic drug names should generally be used. When proprietary brands are used in research, include the brand names in parentheses in the Methods section.

For studies involving human participants a statement detailing ethical approval and consent should be included in the methods section. For further details of the journal's editorial policies and ethical guidelines see '[About this journal](#)'.

For further details of the journal's data-release policy, see the policy section in '[About this journal](#)'.

Results and discussion

The Results and discussion may be combined into a single section or presented separately. Results of statistical analysis should include, where appropriate, relative and absolute risks or risk reductions, and confidence intervals. The Results and discussion sections may also be broken into subsections with short, informative headings.

Conclusions

This should state clearly the main conclusions of the research and give a clear explanation of their importance and relevance. Summary illustrations may be included.

List of abbreviations

If abbreviations are used in the text they should be defined in the text at first use, and a list of abbreviations can be provided, which should precede the competing interests and authors' contributions.

Competing interests

A competing interest exists when your interpretation of data or presentation of information may be influenced by your personal or financial relationship with other people or organizations. Authors must disclose any financial competing interests; they should also reveal any non-financial competing interests that may cause them embarrassment were they to become public after the publication of the manuscript.

Authors are required to complete a declaration of competing interests. All competing interests that are declared will be listed at the end of published articles. Where an author gives no competing interests, the listing will read 'The author(s) declare that they have no competing interests'.

When completing your declaration, please consider the following questions:

Financial competing interests

- In the past five years have you received reimbursements, fees, funding, or salary from an organization that may in any way gain or lose financially from the publication of this manuscript, either now or in the future? Is such an organization financing this manuscript (including the article-processing charge)? If so, please specify.
- Do you hold any stocks or shares in an organization that may in any way gain or lose financially from the publication of this manuscript, either now or in the future? If so, please specify.
- Do you hold or are you currently applying for any patents relating to the content of the manuscript? Have you received reimbursements, fees, funding, or salary from an organization that holds or has applied for patents relating to the content of the manuscript? If so, please specify.
- Do you have any other financial competing interests? If so, please specify.

Non-financial competing interests

Are there any non-financial competing interests (political, personal, religious, ideological, academic, intellectual, commercial or any other) to declare in relation to this manuscript? If so, please specify.

If you are unsure as to whether you, or one your co-authors, has a competing interest please discuss it with the editorial office.

Authors' contributions

In order to give appropriate credit to each author of a paper, the individual contributions of authors to the manuscript should be specified in this section.

An 'author' is generally considered to be someone who has made substantive intellectual contributions to a published study. To qualify as an author one should 1) have made substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) have been involved in drafting the

manuscript or revising it critically for important intellectual content; and 3) have given final approval of the version to be published. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group, alone, does not justify authorship.

We suggest the following kind of format (please use initials to refer to each author's contribution): AB carried out the molecular genetic studies, participated in the sequence alignment and drafted the manuscript. JY carried out the immunoassays. MT participated in the sequence alignment. ES participated in the design of the study and performed the statistical analysis. FG conceived of the study, and participated in its design and coordination and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help , writing assistance, or a department chair who provided only general support.

Authors' information

You may choose to use this section to include any relevant information about the author(s) that may aid the reader's interpretation of the article, and understand the standpoint of the author(s). This may include details about the authors' qualifications, current positions they hold at institutions or societies, or any other relevant background information. Please refer to authors using their initials. Note this section should not be used to describe any competing interests.

Acknowledgements

Please acknowledge anyone who contributed towards the article by making substantial contributions to conception, design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data, or who was involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content, but who does not meet the criteria for authorship. Please also include the source(s) of funding for each author, and for the manuscript preparation. Authors must describe the role of the funding body, if

any, in design, in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication. Please also acknowledge anyone who contributed materials essential for the study. If a language editor has made significant revision of the manuscript, we recommend that you acknowledge the editor by name, where possible.

The role of a scientific (medical) writer must be included in the acknowledgements section, including their source(s) of funding. We suggest wording such as 'We thank Jane Doe who provided medical writing services on behalf of XYZ Pharmaceuticals Ltd.'

Authors should obtain permission to acknowledge from all those mentioned in the Acknowledgements section.

Endnotes

Endnotes should be designated within the text using a superscript lowercase letter and all notes (along with their corresponding letter) should be included in the Endnotes section. Please format this section in a paragraph rather than a list.

References

All references, including URLs, must be numbered consecutively, in square brackets, in the order in which they are cited in the text, followed by any in tables or legends. Each reference must have an individual reference number. Please avoid excessive referencing. If automatic numbering systems are used, the reference numbers must be finalized and the bibliography must be fully formatted before submission.

Only articles, datasets, clinical trial registration records and abstracts that have been published or are in press, or are available through public e-print/preprint servers, may be cited; unpublished abstracts, unpublished data and personal communications should not be included in the reference list, but may be included in the text and referred to as "unpublished observations" or "personal communications" giving the names of the involved researchers. Obtaining permission to quote personal communications and unpublished data from the cited colleagues is the responsibility of the author. Footnotes are not allowed, but endnotes are permitted. Journal abbreviations follow Index Medicus/MEDLINE.

Citations in the reference list should include all named authors, up to the first 30 before adding 'et al.'.

Any *in press* articles cited within the references and necessary for the reviewers' assessment of the manuscript should be made available if requested by the editorial office.

Style files are available for use with popular bibliographic management software:

- [BibTeX](#)
 - [EndNote style file](#)
 - [Reference Manager](#)
 - [Zotero](#)

Examples of the *Cardiovascular Ultrasound* reference style are shown [below](#).

Please ensure that the reference style is followed precisely; if the references are not in the correct style they may have to be retyped and carefully proofread.

All web links and URLs, including links to the authors' own websites, should be given a reference number and included in the reference list rather than within the text of the manuscript. They should be provided in full, including both the title of the site and the URL, in the following format: The Mouse Tumor Biology Database [<http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>]. If an author or group of authors can clearly be associated with a web link, such as for weblogs, then they should be included in the reference.

Examples of the *Cardiovascular Ultrasound* reference style

Article *within* *a* *journal*
Koonin EV, Altschul SF, Bork P: BRCA1 protein products: functional motifs. *Nat Genet* 1996, 13:266-267.

Article within a journal supplement
Orengo CA, Bray JE, Hubbard T, LoConte L, Sillitoe I: Analysis and assessment of ab initio three-dimensional prediction, secondary structure, and contacts prediction. *Proteins* 1999, 43(Suppl 3):149-170.

In press *article*
Kharitonov SA, Barnes PJ: Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir J*, in press.

<i>Published</i>	<i>abstract</i>
Zvaifler NJ, Burger JA, Marinova-Mutafchieva L, Taylor P, Maini RN: Mesenchymal cells, stromal derived factor-1 and rheumatoid arthritis [abstract]. <i>Arthritis Rheum</i> 1999, 42:s250.	
<i>Article within conference proceedings</i>	
Jones X: Zeolites and synthetic mechanisms. In <i>Proceedings of the First National Conference on Porous Sieves: 27-30 June 1996; Baltimore</i> . Edited by Smith Y. Stoneham: Butterworth-Heinemann; 1996:16-27.	
<i>Book chapter, or article within a book</i>	
Schnepf E: From prey via endosymbiont to plastids: comparative studies in dinoflagellates. In <i>Origins of Plastids. Volume 2</i> . 2nd edition. Edited by Lewin RA. New York: Chapman and Hall; 1993:53-76.	
<i>Whole issue of journal</i>	
Ponder B, Johnston S, Chodosh L (Eds): Innovative oncology. In <i>Breast Cancer Res</i> 1998, 10:1-72.	
<i>Whole conference proceedings</i>	
Smith Y (Ed): <i>Proceedings of the First National Conference on Porous Sieves: 27-30 June 1996; Baltimore</i> . Stoneham: Butterworth-Heinemann; 1996.	
<i>Complete book</i>	
Margulis L: <i>Origin of Eukaryotic Cells</i> . New Haven: Yale University Press; 1970.	
<i>Monograph or book in a series</i>	
Hunninghake GW, Gadek JE: The alveolar macrophage. In <i>Cultured Human Cells and Tissues</i> . Edited by Harris TJR. New York: Academic Press; 1995:54-56.	
[Stoner G (Series Editor): <i>Methods and Perspectives in Cell Biology</i> , vol 1.]	
<i>Book with institutional author</i>	
Advisory Committee on Genetic Modification: <i>Annual Report</i> . London; 1999.	
<i>PhD thesis</i>	
Kohavi R: Wrappers for performance enhancement and oblivious decision graphs. <i>PhD thesis</i> . Stanford University, Computer Science Department; 1995.	
<i>Link / URL</i>	
The Mouse Tumor Database [http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do]	Biology

<i>Link</i>	<i>/</i>	<i>URL</i>	<i>with</i>	<i>author(s)</i>
Corpas M: The Crowdfunding Genome Project: a personal genomics community with open source values	[http://blogs.biomedcentral.com/bmcblog/2012/07/16/the-crowdfunding-genome-project-a-personal-genomics-community-with-open-source-values/]			
<i>Dataset</i>	<i>with</i>		<i>persistent</i>	<i>identifier</i>
Zheng, L-Y; Guo, X-S; He, B; Sun, L-J; Peng, Y; Dong, S-S; Liu, T-F; Jiang, S; Ramachandran, S; Liu, C-M; Jing, H-C (2011): Genome data from sweet and grain sorghum (<i>Sorghum bicolor</i>). <i>GigaScience</i> . http://dx.doi.org/10.5524/100012 .				
<i>Clinical trial registration record</i>	<i>with</i>		<i>persistent</i>	<i>identifier</i>
Mendelow, AD (2006): Surgical Trial in Lobar Intracerebral Haemorrhage. <i>Current Controlled Trials</i> . http://dx.doi.org/10.1186/ISRCTN22153967				

Preparing illustrations and figures

Illustrations should be provided as separate files, not embedded in the text file. Each figure should include a single illustration and should fit on a single page in portrait format. If a figure consists of separate parts, it is important that a single composite illustration file be submitted which contains all parts of the figure. There is no charge for the use of color figures.

Please read our [figure preparation guidelines](#) for detailed instructions on maximising the quality of your [figures](#).

Formats

The following file formats can be accepted:

- PDF (preferred format for diagrams)
- DOCX/DOC (single page only)
- PPTX/PPT (single slide only)
- EPS
- PNG (preferred format for photos or images)
- TIFF
- JPEG
- BMP

Figure legends

The legends should be included in the main manuscript text file at the end of the document, rather than being a part of the figure file. For each figure, the following information should be provided: Figure number (in sequence, using Arabic numerals - i.e. Figure 1, 2, 3 etc); short title of figure (maximum 15 words); detailed legend, up to 300 words.

Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures or tables that have previously been published elsewhere.

Preparing a personal cover page

If you wish to do so, you may submit an image which, in the event of publication, will be used to create a cover page for the PDF version of your article. The cover page will also display the journal logo, article title and citation details. The image may either be a figure from your manuscript or another relevant image. You must have permission from the copyright to reproduce the image. Images that do not meet our requirements will not be used.

Images must be 300dpi and 155mm square (1831 x 1831 pixels for a raster image).

Allowable formats - EPS, PDF (for line drawings), PNG, TIFF (for photographs and screen dumps), JPEG, BMP, DOC, PPT, CDX, TGF (ISIS/Draw).

Preparing tables

Each table should be numbered and cited in sequence using Arabic numerals (i.e. Table 1, 2, 3 etc.). Tables should also have a title (above the table) that summarizes the whole table; it should be no longer than 15 words. Detailed legends may then follow, but they should be concise. Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.

Smaller tables considered to be integral to the manuscript can be pasted into the end of the document text file, in A4 portrait or landscape format. These will be typeset and displayed in the final published form of the article. Such tables should be formatted using the 'Table object' in a word processing program to ensure that columns of data are kept aligned when the file is sent electronically for review; this will not always be the case if columns are generated by simply using tabs to separate text. Columns and rows of data should be made visibly distinct by

ensuring that the borders of each cell display as black lines. Commas should not be used to indicate numerical values. Color and shading may not be used; parts of the table can be highlighted using symbols or bold text, the meaning of which should be explained in a table legend. Tables should not be embedded as figures or spreadsheet files.

Larger datasets or tables too wide for a landscape page can be uploaded separately as additional files. Additional files will not be displayed in the final, laid-out PDF of the article, but a link will be provided to the files as supplied by the author.

Tabular data provided as additional files can be uploaded as an Excel spreadsheet (.xls) or comma separated values (.csv). As with all files, please use the standard file extensions.

Preparing additional files

Although *Cardiovascular Ultrasound* does not restrict the length and quantity of data included in an article, we encourage authors to provide datasets, tables, movies, or other information as additional files.

Please note: All Additional files will be published along with the article. Do not include files such as patient consent forms, certificates of language editing, or revised versions of the main manuscript document with tracked changes. Such files should be sent by email to rosas@ifc.cnr.it, quoting the Manuscript ID number.

Results that would otherwise be indicated as "data not shown" can and should be included as additional files. Since many weblinks and URLs rapidly become broken, *Cardiovascular Ultrasound* requires that supporting data are included as additional files, or deposited in a recognized repository. Please do not link to data on a personal/departmental website. The maximum file size for additional files is 20 MB each, and files will be virus-scanned on submission.

Additional files can be in any format, and will be downloadable from the final published article as supplied by the author. reuse. e.g. We recommend CSV rather than PDF for tabular data.

Certain supported files formats are recognized and can be displayed to the user in the browser. These include most movie formats (for users with the Quicktime

plugin), mini-websites prepared according to our guidelines, chemical structure files (MOL, PDB), geographic data files (KML).

If additional material is provided, please list the following information in a separate section of the manuscript text:

- File name (e.g. Additional file 1)
- File format including the correct file extension for example .pdf, .xls, .txt, .pptx (including name and a URL of an appropriate viewer if format is unusual)
- Title of data
- Description of data

Additional files should be named "Additional file 1" and so on and should be referenced explicitly by file name within the body of the article, e.g. 'An additional movie file shows this in more detail [see Additional file 1]'.

Additional file formats

Ideally, file formats for additional files should not be platform-specific, and should be viewable using free or widely available tools. The following are examples of suitable formats.

- Additional documentation
 - PDF (Adobe Acrobat)
- Animations
 - SWF (Shockwave Flash)
- Movies
 - MP4 (MPEG 4)
 - MOV (Quicktime)
- Tabular data
 - XLS, XLSX (Excel Spreadsheet)
 - CSV (Comma separated values)

As with figure files, files should be given the standard file extensions.

Mini-websites

Small self-contained websites can be submitted as additional files, in such a way that they will be browsable from within the full text HTML version of the article. In order to do this, please follow these instructions:

1. Create a folder containing a starting file called index.html (or index.htm) in the root.

2. Put all files necessary for viewing the mini-website within the folder, or sub-folders.
3. Ensure that all links are relative (ie "images/picture.jpg" rather than "/images/picture.jpg" or "http://yourdomain.net/images/picture.jpg" or "C:\Documents and Settings\username\My Documents\mini-website\images\picture.jpg") and no link is longer than 255 characters.
4. Access the index.html file and browse around the mini-website, to ensure that the most commonly used browsers (Internet Explorer and Firefox) are able to view all parts of the mini-website without problems, it is ideal to check this on a different machine.
5. Compress the folder into a ZIP, check the file size is under 20 MB, ensure that index.html is in the root of the ZIP, and that the file has .zip extension, then submit as an additional file with your article.

Style and language

General

Currently, *Cardiovascular Ultrasound* can only accept manuscripts written in English. Spelling should be US English or British English, but not a mixture.

There is no explicit limit on the length of articles submitted, but authors are encouraged to be concise.

Cardiovascular Ultrasound will not edit submitted manuscripts for style or language; reviewers may advise rejection of a manuscript if it is compromised by grammatical errors. Authors are advised to write clearly and simply, and to have their article checked by colleagues before submission. In-house copyediting will be minimal. Non-native speakers of English may choose to make use of a copyediting service.

Language editing

For authors who wish to have the language in their manuscript edited by a native-English speaker with scientific expertise, BioMed Central recommends [Edanz](#). BioMed Central has arranged a 10% discount to the fee charged to BioMed Central authors by Edanz. Use of an editing service is neither a requirement nor a guarantee of acceptance for publication. Please contact [Edanz](#) directly to make arrangements for editing, and for pricing and payment details.

Help and advice on scientific writing

The abstract is one of the most important parts of a manuscript. For guidance, please visit our page on [Writing titles and abstracts for scientific articles](#).

Tim Albert has produced for BioMed Central a [list of tips](#) for writing a scientific manuscript. [American Scientist](#) also provides a list of resources for science writing.

For more detailed guidance on preparing a manuscript and writing in English, please visit the [BioMed Central author academy](#).

Abbreviations

Abbreviations should be used as sparingly as possible. They should be defined when first used and a list of abbreviations can be provided following the main manuscript text.

Typography

- Please use double line spacing.
- Type the text unjustified, without hyphenating words at line breaks.
- Use hard returns only to end headings and paragraphs, not to rearrange lines.
- Capitalize only the first word, and proper nouns, in the title.
- All pages should be numbered.
- Use the *Cardiovascular Ultrasound* [reference format](#).
- Footnotes are not allowed, but endnotes are permitted.
- Please do not format the text in multiple columns.
- Greek and other special characters may be included. If you are unable to reproduce a particular special character, please type out the name of the symbol in full. Please ensure that all special characters used are embedded in the text, otherwise they will be lost during conversion to PDF.

Units

SI units should be used throughout (liter and molar are permitted, however).