



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO- UFPE
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS (CCM)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE TRANSLACIONAL
CURSO DE MESTRADO

PAULO FERNANDO BRAGA E TRIGO QUÉRETTE

**ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE
HEPATOESPLÊNICA: UMA COMPARAÇÃO EVOLUTIVA**

Recife

2025

PAULO FERNANDO BRAGA E TRIGO QUÉRETTE

**ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE
HEPATOESPLÊNICA: UMA COMPARAÇÃO EVOLUTIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Translacional da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre.

Área de concentração: Saúde Translacional

Orientador: Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

Co-orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Liana Gonçalves de Macêdo Farsoun

Recife

2025

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Querette, Paulo Fernando Braga e Trigo.

Achados ecocardiográficos em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica: uma comparação evolutiva / Paulo Fernando Braga e Trigo Querette. - Recife, 2025.
90f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro do Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Saúde Translacional, 2025.

Orientação: Brivaldo Markman Filho.

Coorientação: Liana Gonçalves de Macêdo Farsoun.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Esquistossomose; 2. Hipertensão portal; 3. Cirrose hepática; 4. Fístula arteriovenosa; 5. Cardiomiopatias; 6. Ecocardiografia. I. Markman Filho, Brivaldo. II. Farsoun, Liana Gonçalves de Macêdo. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

PAULO FERNANDO BRAGA E TRIGO QUÉRETTE

**ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE
HEPATOESPLÊNICA: UMA COMPARAÇÃO EVOLUTIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Saúde Translacional da
Universidade Federal de Pernambuco, como
requisito parcial para a obtenção do título de
mestre.

Área de concentração: Saúde Translacional

Aprovado em: 06/02/2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando José Ribeiro Sales (examinador interno)

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof.^a. Dr.^a. Maria Inês Remigio De Aguiar (examinadora externa ao programa)

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof.^a. Dra. Liana Goncalves de Macedo Farsoun (examinadora externa à instituição)

Faculdade de Medicina – UNINASSAU

Dedico esta dissertação à minha querida avó Fernanda Quérette. Sua capacidade de superar obstáculos era inspiradora. Foi um privilégio fazer parte de sua vida como neto. Um dia nos encontraremos novamente! Saudades e muito obrigado por tudo!

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à Deus por tudo.

Agradeço à minha querida esposa Betina pela força e paciência durante esse período. Aos meus pequenos filhos, Murilo e Vicente, que renovam minhas forças todos os dias.

Agradeço aos meus pais, João Paulo e Maria das Graças, por me ensinarem que o conhecimento sempre é o melhor caminho.

Ao amigo Vítor Mota, que me fez entrar no curso de mestrado.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho e Prof.^a. Dr.^a. Liana Gonçalves de Macêdo Farsoun, por terem aceitado mais esse desafio e por todo o conhecimento e experiência a mim transmitidos durante essa jornada.

Aos colegas médicos do setor de ecocardiografia do HC-UFPE, Eveline Barros Calado, Roberto de Oliveira Buril e Mônica de Moraes Chaves Becker, pela ajuda sempre que precisei.

À Dra. Ana Lúcia Coutinho pela ajuda no desenvolvimento do trabalho e por sua disponibilidade, assim como também Dr. Carlos Luna que além de ajudar nas análises, esteve acessível e se dispôs a tirar todas as dúvidas.

A todos do setor de ecocardiografia do HC-UFPE, em especial a Maria Conceição de Aquino e Mércia Maria Gomes da Silva, pela paciência e disponibilidade.

Aos colegas de turma, em especial Rennatha Medeiros e Eduarda Lapenda. Obrigado por tornarem a jornada mais amena e pela palavra amiga nas horas difíceis.

À Universidade Federal de Pernambuco, representada pelo Programa de Pós-graduação em Saúde Translacional e todos os que contribuíram de alguma forma para o desenvolvimento do mestrado.

RESUMO

O *shunt* intrapulmonar (SIP) e a cardiomiopatia cirrótica (CMC) são manifestações que podem complicar a evolução de pacientes com cirrose hepática (CH) e/ou hipertensão portal (HP). O SIP provoca alteração da oxigenação pulmonar e predispõe ao desenvolvimento da síndrome hepatopulmonar, condição associada à pior evolução clínica e maior taxa de mortalidade, bem como pode levar a alterações estruturais cardíacas. A CMC tem impacto na evolução clínica pré e pós-transplante hepático (TxH), sendo causa de parte considerável da mortalidade após esse procedimento. Em ambas as condições, o ecocardiograma transtorácico (ETT) é o método de escolha para o diagnóstico. Entretanto, SIP e CMC são mais frequentemente descritos e estudados em pacientes com CH avançada em lista para TxH, havendo escassez de estudos que avaliaram essas enfermidades em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica (EHE), importante causa de HP não cirrótica no Brasil. Diante da lacuna no conhecimento em relação à ocorrência de SIP e CMC na EHE, este estudo teve como objetivo descrever os achados ecocardiográficos morfofuncionais e verificar a ocorrência de SIP e CMC em pacientes com EHE, com e sem CH adicional, após dez anos da investigação diagnóstica para presença de SIP em estudo transversal prévio. Foram avaliados 25 pacientes no período de maio de 2023 a janeiro de 2024 com ETT. Em 23 deles, o ETT foi realizado com contraste para a pesquisa de SIP. A média de idade foi de $63,44 \pm 11,49$ anos, sendo 11 (44%) do sexo masculino e oito (32%) tinham CH adicional à EHE. Em relação aos achados ecocardiográficos atuais, o SIP foi observado em nove pacientes (39,13%; IC: 19,71% – 61,46%) e houve associação significativa desse achado com o aumento da espessura do septo interventricular (SIV) ($p=0,021$). Os valores médios da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), *Global longitudinal strain* (GLS) e o volume do átrio esquerdo indexado (VAEi) foram de $60,5\% \pm 5,7\%$, $-18,48\% \pm 2,09\%$ e $42,1 \pm 12,1$ ml/m² respectivamente. A função diastólica foi alterada em dez indivíduos, com um pequeno predomínio de disfunção de grau II (24%). Treze pacientes (52%; IC: 31,31% – 72,20%) apresentaram critérios para CMC. Na comparação com os ETT prévios, observou-se redução significativa nos valores da FEVE ($p<0,001$), onda e' lateral ($p<0,001$), onda a' lateral ($p<0,001$) e relação E/e' lateral ($p<0,001$), e aumento significativo nos valores do diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo ($p<0,001$), SIV ($p<0,007$), VAEi ($p<0,001$) e pressão sistólica da artéria pulmonar ($p<0,014$). Este estudo, que avaliou pacientes com EHE, demonstrou ocorrência de SIP semelhante à encontrada nos estudos realizados em pacientes com CH. Verificou-se a presença de alterações ecocardiográficas compatíveis com CMC na amostra estudada, e piora evolutiva na estrutura e função cardíacas em comparação com os ETT

prévios. As alterações encontradas sugerem a possibilidade do desenvolvimento de CMC como complicação da HP decorrente de EHE. O grupo com SIP não apresentou pior evolução ecocardiográfica em relação ao grupo sem SIP.

Palavras-chave: Esquistossomose; Hipertensão portal; Cirrose hepática; Fístula arteriovenosa; Cardiomiopatias; Ecocardiografia

ABSTRACT

Intrapulmonary *shunt* (IPS) and cirrhotic cardiomyopathy (CCM) are manifestations that can complicate the evolution of patients with liver cirrhosis and/or portal hypertension (PH). IPS causes alterations in pulmonary oxygenation and predisposes to the development of hepatopulmonary syndrome, a condition associated with worse clinical evolution and higher mortality rate, as well as leading to cardiac structural alterations. CCM has an impact on the clinical evolution before and after liver transplantation (LT), being the cause of a considerable part of mortality after this procedure. In both conditions, transthoracic echocardiogram (TTE) is the method of choice for diagnosis. However, IPS and CCM are more frequently described and studied in patients with advanced liver cirrhosis in the list for LT, and there is a lack of studies evaluating these diseases in patients with hepatosplenic schistosomiasis (HSS), an important cause of non-cirrhotic PH in Brazil. In view of the gap in knowledge regarding the occurrence of IPS and CCM in HSS, this study aimed to describe the morphofunctional echocardiographic findings and verify the occurrence of IPS and CCM in patients with HSS, with and without additional liver cirrhosis, ten years after the diagnostic investigation for the presence of IPS in a previous cross-sectional study. A total of 25 patients with TTE were evaluated from May 2023 to January 2024. In 23 of them, the TTE was performed with contrast for SIP research. The mean age was 63.44 ± 11.49 years, 11 (44%) were male and eight (32%) had liver cirrhosis in addition to the HSS. Regarding the current echocardiographic findings, IPS was observed in nine patients (39.13%; CI: 19.71% – 61.46%) and there was a significant association of this finding with increased thickness of the interventricular septum (IVS) ($p=0.021$). The mean values of left ventricular ejection fraction (LVEF), Global longitudinal strain (GLS) and indexed left atrial volume (LAVi) were $60.5\% \pm 5.7\%$, $-18.48\% \pm 2.09\%$ and 42.1 ± 12.1 ml/m² respectively. Diastolic function was altered in ten individuals, with a small predominance of grade II dysfunction (24%). Thirteen patients (52%; CI: 31.31% – 72.20%) met criteria for CCM. In comparison with previous TTE, there was a significant reduction in LVEF ($p<0.001$), lateral e' wave ($p<0.001$), lateral a' wave ($p<0.001$) and lateral E/e' ratio ($p<0.001$), and a significant increase in the values of left ventricular end-systolic diameter ($p<0.001$), IVS ($p<0.007$), LAVi ($p<0.001$) and pulmonary artery systolic pressure ($p<0.014$). This study, which evaluated patients with HSE, demonstrated the occurrence of IPS similar to that found in studies conducted in patients with liver cirrhosis. The presence of echocardiographic alterations compatible with CCM was observed in the sample studied, and a worsening of cardiac structure and function in comparison with previous TTE. The alterations found suggest the possibility of the development

of CCM as a complication of PH due to HSS. The group with IPS did not have a worse echocardiographic outcome than the group without IPS.

Keywords: Schistosomiasis; Portal hypertension; Liver cirrhosis; Arteriovenous fistula; Cardiomyopathies; echocardiography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

DISSERTAÇÃO

Quadro 1 -	Definição de termos e categorização das variáveis.....
Figura 1 -	Mecanismos do SIP na DHC.....
Figura 2 -	Ecocardiograma transtorácico contrastado demonstrando a presença de <i>shunt</i> intrapulmonar.....
Figura 3 -	Ilustração do mapa polar obtido durante o cálculo do GLS.....
Figura 4 -	CrITÉRIOS diagnÓsticos revisados para cardiomiopatia cirrÓtica.....

ARTIGO

Gráfico 1-	Ocorrência de CMC de acordo com a causa a doença hepática, Recife-PE, 2024.....
Quadro 1-	Frequência da cardiomiopatia cirrÓtica de acordo com os critérios do <i>Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium</i>

LISTA DE TABELAS

DISSERTAÇÃO

Tabela 1 -	Valores de referência dos parâmetros ecocardiográficos.....
------------	---

ARTIGO

Tabela 1 -	Distribuição dos pacientes quanto às características sociodemográficas e clínicas, Recife-PE, 2024.....
Tabela 2 -	Achados ecocardiográficos morfofuncionais, Recife-PE, 2024.....
Tabela 3 -	Parâmetros ecocardiográficos utilizados para o diagnóstico de cardiomiopatia cirrótica, Recife-PE, 2024.....
Tabela 4 -	Achados ecocardiográficos morfofuncionais nos grupos com e sem <i>shunt</i> intrapulmonar, Recife-PE, 2024.....
Tabela 5 -	Avaliação da função diastólica nos grupos com e sem <i>shunt</i> intrapulmonar, Recife-PE, 2024.....
Tabela 6 -	Achados morfofuncionais ao ecocardiograma transtorácico nos estudos inicial e atual, Recife-PE, 2024.....
Tabela 7 -	Achados morfofuncionais ao ecocardiograma transtorácico nos estudos inicial e atual no grupo com <i>shunt</i> intrapulmonar, Recife-PE, 2024.....
Tabela 8 -	Achados morfofuncionais ao ecocardiograma transtorácico nos estudos inicial e atual no grupo sem <i>shunt</i> intrapulmonar, Recife-PE, 2024.....

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
ASE	<i>American Society Echocardiography</i>
CCC	<i>Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium</i>
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CTP	<i>Child-Turcott-Pugh score</i>
CH	Cirroze hepática
CMC	Cardiomiopatia Cirrótica
DDFVE	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DHC	Doença hepática crônica
DSFVE	Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
DVIP	Dilatações vasculares intrapulmonares
EHE	Esquistossomose hepatoesplênica
ETT	Ecocardiograma transtorácico
ETTc	Ecocardiograma transtorácico contrastado
FEVE	Fração de Ejeção do ventrículo esquerdo
FPP	Fibrose periportal
GA-aO ₂	Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio
GLS	<i>Global longitudinal strain</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC-UFPE	Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco
HP	Hipertensão portal
HPNC	HP de causa não cirrótica
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IC	Insuficiência cardíaca
mmHg.	Milímetros de mercúrio
MVE	Massa do ventrículo esquerdo
MVEi	Massa do ventrículo esquerdo indexada
PAD	Pressão do átrio direito
PE	Pernambuco
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar

SC	Superfície corpórea
SES-PE	Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco
SHP	Síndrome hepatopulmonar
SIM	Sistema de informação sobre mortalidade
SIP	<i>Shunt</i> intrapulmonar
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TxH	Transplante hepático
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
VAE	Volume do átrio esquerdo
VAEi	Volume do átrio esquerdo indexado
VCI	Veia cava inferior
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VTc	Velocidade máxima do refluxo tricuspídeo
WCG	<i>World Congress of Gastroenterology</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1	<i>SHUNT</i> INTRAPULMONAR: DEFINIÇÃO E PATOGENIA.....	17
2.2	CARDIOMIOPATIA CIRRÓTICA: DEFINIÇÃO E PATOGENIA.....	20
3	JUSTIFICATIVA.....	23
4	HIPÓTESE E PERGUNTA CONDUTORA.....	24
4.1	HIPÓTESE.....	24
4.2	PERGUNTA CONDUTORA	24
5	OBJETIVOS	25
5.1	OBJETIVO GERAL	25
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
6	MATERIAL E MÉTODOS.....	26
6.1	DESENHO DO ESTUDO.....	26
6.2	POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO.....	26
6.3	AMOSTRAGEM	26
6.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO	26
6.4.1	Critérios de inclusão.....	26
6.4.2	Critérios de exclusão	26
6.5	DEFINIÇÃO DE TERMOS E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	27
6.6	MÉTODOS DE COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS	28
6.7	PADRONIZAÇÃO DAS TÉCNICAS.....	28
6.7.1	Análise dos prontuários.....	28
6.7.2	Contato telefônico ou via mensagem eletrônica (incluindo o aplicativo <i>WhatsApp</i>).....	28
6.7.3	Realização do ETT.....	29
6.7.4	Estudo contrastado (ETTc)	32
6.8	ANÁLISE DE DADOS.....	32
6.9	ASPECTOS ÉTICOS.....	33
7	RESULTADOS.....	34
7.1	ARTIGO	34
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	52

9	LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS DO ESTUDO.....	52
	REFERÊNCIAS	53
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	60
	APÊNDICE B - ARTIGO NA VERSÃO EM INGLÊS	63
	ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	83
	ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO	90

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática crônica (DHC), manifesta na forma de cirrose hepática (CH) e/ou hipertensão portal (HP), evolui com acometimento sistêmico, levando ao surgimento de manifestações extra-hepáticas. Dentre estas, as alterações cardiopulmonares têm grande relevância clínica, em virtude da associação com o aumento da morbimortalidade (Krowka *et al.*, 1990; Zardi *et al.*, 2010).

Dentre as manifestações pulmonares, destaca-se o *shunt* intrapulmonar (SIP), alteração que predispõe ao desenvolvimento da síndrome hepatopulmonar (SHP), condição associada à pior evolução clínica e maior taxa de mortalidade em pacientes com CH (Raevens *et al.*, 2022).

Por outro lado, a cardiomiopatia cirrótica (CMC), termo utilizado para descrever as alterações cardiovasculares na DHC, vem ganhando maior importância nas últimas décadas em virtude do recente aumento no conhecimento sobre sua patogênese e demonstração do seu impacto na morbimortalidade dos pacientes com DHC (Mocarzel *et al.*, 2017).

Entretanto, tais condições são mais frequentemente descritas e estudadas em pacientes com CH avançada em lista para transplante hepático (TxH), havendo escassez de estudos que avaliaram essas enfermidades nos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica (EHE), doença endêmica e importante causa de HP não cirrótica (HPNC) no Brasil (Lambertucci, 2014).

Diante da lacuna no conhecimento em relação à evolução das manifestações cardiopulmonares em pacientes com HP por EHE, este estudo descreve as alterações ecocardiográficas de pacientes com EHE, isoladamente ou com CH adicional, que se apresentavam com e sem SIP, e as compara com os dados da avaliação ecocardiográfica prévia realizada nesses mesmos pacientes, os quais participaram de estudo transversal entre os anos de 2010 e 2012, em centro hospitalar de referência em Hepatologia.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

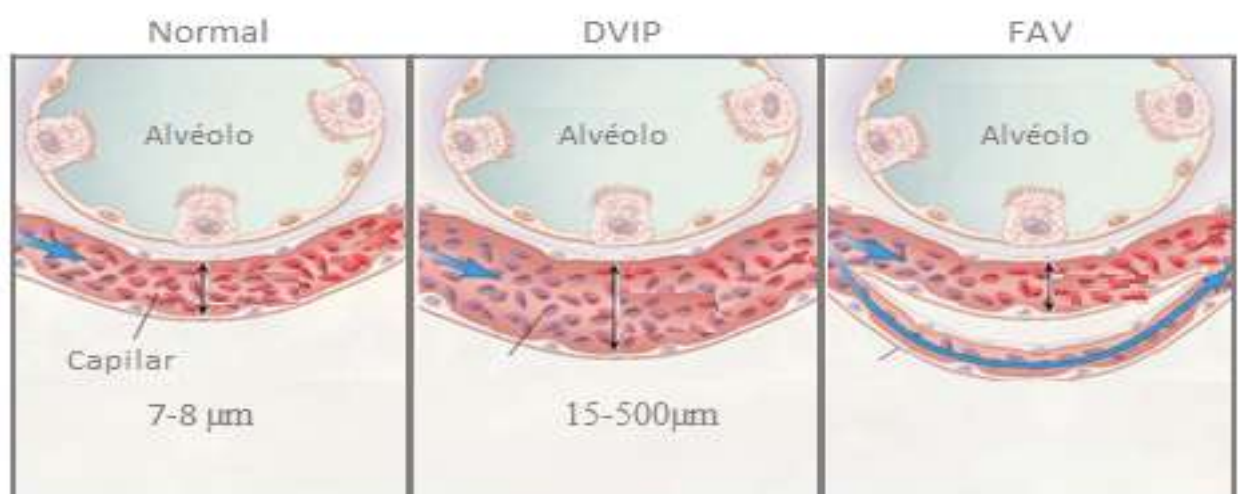
2.1 SHUNT INTRAPULMONAR

O *shunt* intrapulmonar (SIP) ocorre quando o sangue hipoxigenado que chega na pequena circulação através da artéria pulmonar, flui pelo leito capilar pulmonar, sem ser adequadamente oxigenado pelos alvéolos, ocasionando distúrbio ventilação-perfusão (V/Q), que resulta em oxigenação deficiente e pode levar à hipoxemia (McMullan; Rieme, 2015).

Na DHC, o SIP ocorre pelo desenvolvimento das dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP), alterações da microvasculatura pulmonar que se desenvolvem em estágios avançados da CH e/ou HP e que abrangem desde a dilatação dos vasos capilares até a ocorrência de angiogênese com o surgimento de malformações arteriovenosas verdadeiras (Figura 1). Tais alterações causam aumento desproporcional da perfusão em relação à ventilação alveolar (distúrbio V/Q) que leva ao desenvolvimento do SIP. Estima-se que 13 a 47% dos pacientes cirróticos candidatos a TxH apresentem este achado (Krowka *et al.*, 1990).

A etiopatogenia das DVIP ainda não está bem esclarecida, mas está relacionada com a fisiopatologia da HP que, em última análise, leva à hiperprodução local de substâncias vasodilatadoras como óxido nítrico (NO) e monóxido de carbono (CO), e do fator de crescimento endotelial vascular, que ativa a angiogênese pulmonar (Craciun *et al.*, 2022; Raevens *et al.*, 2022).

Figura 1: Mecanismos do SIP na DHC



Fonte: Adaptado de Kinane, 2004

DVIP: dilatações vasculares intrapulmonares; FAV: fístula arteriovenosa

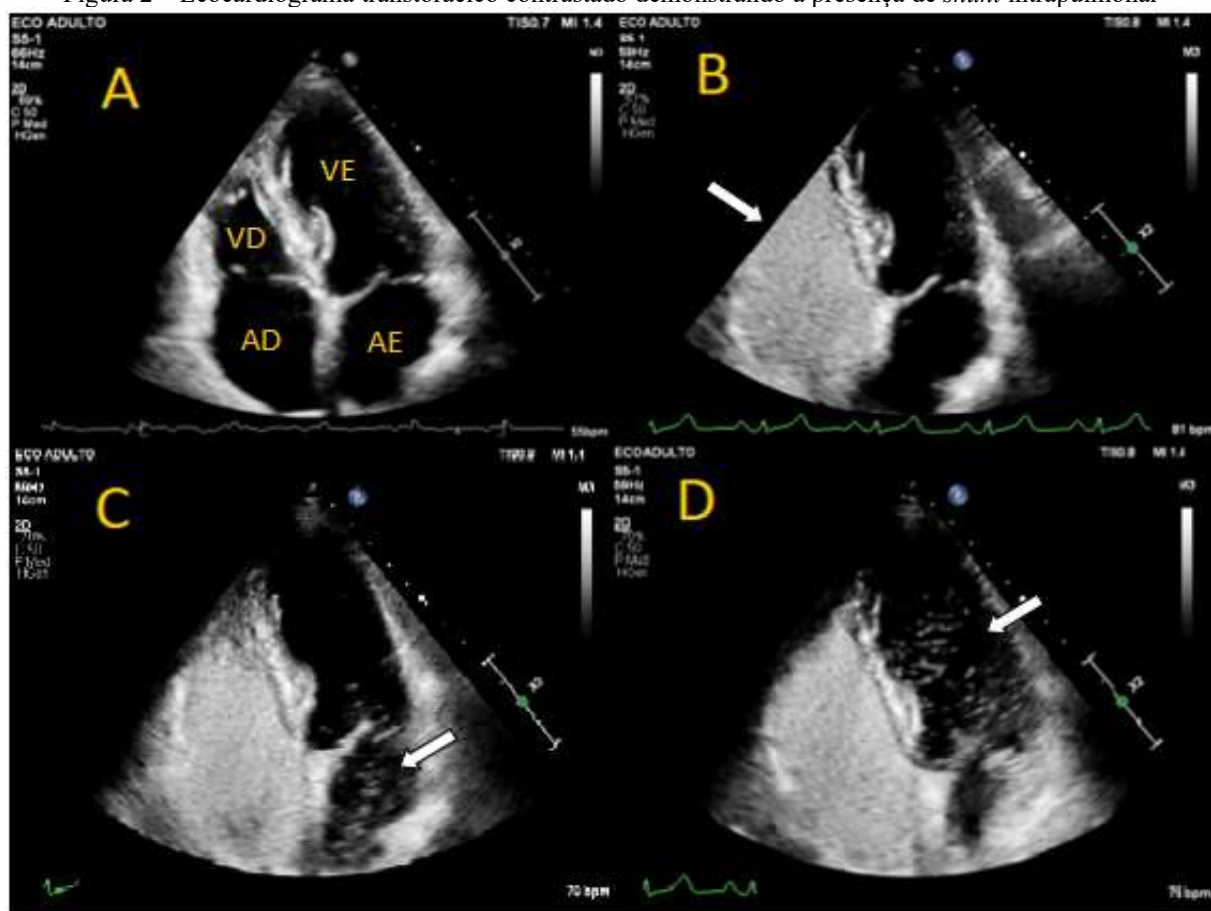
Estudos histopatológicos demonstraram que a microvasculatura pulmonar apresenta diâmetro médio de 7-8 μm . As DVIP ocorrem nos vasos pré e pós-capilares justaalveolares e apresentam diâmetros em torno de 15-500 μm e são mais frequentes que as comunicações arteriovenosas (Hervé *et al.*, 1998).

Na EHE, além do mecanismo etiopatogênico acima descrito, a presença dos ovos do *Schistosoma* na vasculatura pulmonar provoca reação granulomatosa com endarterite e necrose, que levam à formação de fistulas arteriovenosas (Faria *et al.*, 1959).

A associação entre a presença e o grau do SIP com a gravidade da doença hepática, avaliada pelo *Child-Turcott-Pugh score* (CTP) foi demonstrada em alguns estudos (Kim *et al.*, 2004; Santa-Cruz, 2005).

A presença de SIP pode ser inferida através do ecocardiograma transtorácico contrastado (ETTc) com o uso de soro fisiológico, considerado o exame de escolha para o diagnóstico (Mimidis *et al.*, 1998). A agitação manual da solução salina induz à formação de bolhas com diâmetro médio de 16-38 μm , maior que o diâmetro dos capilares pulmonares normais e que, portanto, não atravessam o leito pulmonar normal (Hogg *et al.*, 1994). A observação da chegada do contraste no átrio esquerdo (AE), após quatro a seis ciclos cardíacos da sua visualização em câmaras direitas, tem sido utilizada para definir presença de SIP (Figura 2). A graduação do SIP é feita de forma semiquantitativa, através da estimativa do número de bolhas observadas no AE, de forma que quanto maior o número observado, maior a intensidade e gravidade do *shunt* (Vendrinne *et al.*, 1997). Quando o contraste é observado em câmaras esquerdas precocemente, antes do 3º ciclo cardíaco após o contraste de câmaras direitas, provavelmente trata-se comunicação intracardíaca (Abrams *et al.*, 1995).

Figura 2 – Ecocardiograma transtorácico contrastado demonstrando a presença de *shunt* intrapulmonar



Fonte: O Autor (2024)

Legenda: A: AD e VD antes da chegada do contraste; B: AD e VD preenchidos com contraste (seta); C: chegada do contraste em AE (seta) após 4º ciclo cardíaco; D: chegada do contraste em VE (seta).

ETTC: ecocardiograma transtorácico contrastado; SIP: *shunt* intrapulmonar; AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo;

Ainda que a maior parte dos pacientes com SIP se mantenha assintomática (Argawal *et al*, 2013), a sua presença está associada a complicações clínicas decorrentes tanto do comprometimento da função de oxigenação quanto da função de filtração exercidas pelos capilares pulmonares, consequente ao desvio de parte do volume sanguíneo oriundo das artérias pulmonares diretamente para as veias pulmonares e câmaras cardíacas esquerdas. As complicações decorrentes de problemas na oxigenação se apresentam inicialmente com o alargamento inicial do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (GA-aO₂) e podem evoluir até graus variados de hipoxemia (Gonçalves-Macedo *et al*, 2017).

A tríade composta por doença hepática, presença de DVIP e oxigenação arterial anormal caracteriza a síndrome hepatopulmonar (SHP), considerada uma complicação vascular pulmonar grave, cuja presença piora o prognóstico e aumenta a mortalidade de pacientes com DHC em lista de TxH (Premkumar *et al.*, 2022).

Outras complicações clínicas, embora menos frequentemente investigadas, são aquelas consequentes ao prejuízo da função de filtração capilar pulmonar sobre o volume de sangue desviado, promovendo embolização paradoxal e a possibilidade de ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral e abscesso cerebral, descritos principalmente nos casos de SIP de graus mais intensos (Velthuis *et al*, 2015).

Adicionalmente, os pacientes com SIP podem apresentar alterações na morfologia e função das câmaras cardíacas, como o aumento de diâmetro de átrio esquerdo e disfunção diastólica, detectados através do ecocardiograma transtorácico (ETT). Em estudo realizado no serviço de Cardiologia do HC-UFPE para o diagnóstico de SIP em pacientes com EHE, com e sem CH, os autores encontraram frequência significativamente maior de disfunção diastólica naqueles com graus mais graves de SIP, porém não observaram aumento do diâmetro de câmaras cardíacas (Mota *et al.*, 2015). Contudo, estudo anterior a este e que avaliou pacientes com HP por CH, identificou frequência significativamente maior de aumento do volume do átrio esquerdo (VAE) no grupo com SIP (Zamirian *et al.*, 2007).

Até o momento não existe relato de tratamento específico para a presença isolada de SIP. Em casos de evolução para a SHP, a oxigenoterapia é considerada tratamento paliativo, sendo indicada quando há hipoxemia grave em repouso, e o TxH é o único tratamento comprovadamente eficaz, obtendo uma taxa de resolução da SHP de até 90% (Gandhi *et al.*, 2021).

2.2 CARDIOMIOPATIA CIRRÓTICA

A cardiomiopatia cirrótica (CMC) é definida como uma disfunção cardíaca em pacientes com CH e/ou HP, caracterizada pela queda da resposta miocárdica contrátil ao estresse (físico, patológico, cirúrgico ou farmacológico) e/ou por relaxamento diastólico alterado com anormalidades eletrofisiológicas, na ausência de outra doença cardíaca conhecida. Frequentemente, a contratilidade miocárdica e o débito cardíaco são normais em repouso (Zardi *et al.*, 2010).

Os dados epidemiológicos e o conhecimento sobre a história natural da CMC são limitados porque a função cardíaca costuma ser normal em repouso, com os pacientes mantendo-se assintomáticos por longo período, o que torna esta condição bastante subdiagnosticada na prática clínica (Moller *et al*, 2013). No entanto, dados da literatura sobre o tema mostram que pacientes cirróticos apresentam uma prevalência de até 50% de sinais de disfunção cardíaca, um risco cinco vezes maior de desenvolver insuficiência cardíaca (IC) e

que 7-24% da mortalidade precoce pós-TxH se deve a IC (Zardi et al, 2016; Chuzi *et al*, 2023; Sonny *et al*, 2016)

Do ponto de vista fisiopatológico, a HP leva a um estado de circulação hiperdinâmica que ocorre em consequência de vasodilatação sistêmica predominantemente arterial, com diminuição da resistência vascular periférica e do volume arterial circulante efetivo. Estas alterações induzem à ativação de vários sistemas neuro-humorais que incluem o sistema nervoso autônomo (hiperestimulação simpática), sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e liberação de vasopressina, para que se preserve a função circulatória e a perfusão tecidual. Esse padrão circulatório hiperdinâmico leva ao aumento relativo do débito cardíaco em repouso pela elevação da frequência cardíaca e redução da pós-carga (Zardi *et al.*, 2010).

Outros mecanismos fisiopatológicos estão envolvidos na gênese da disfunção cardíaca do paciente com CMC, como o estado inflamatório subclínico que ocorre pela translocação bacteriana (com endotoxemia e hiperprodução de citocinas) e a insuficiência hepatocelular, que leva à deficiência na metabolização de substâncias vasodilatadoras (Yumusaka; Doulberis, 2024).

Os mecanismos moleculares envolvidos na patogênese da disfunção sistólica envolvem o dano aos cardiomiócitos, provocado pelos elevados níveis de catecolaminas, citocinas, moléculas vasoativas e cardiodepressoras (óxido nítrico, monóxido de carbono e endocanabinóides). Ocorre disfunção dos canais de cálcio com alteração no acoplamento eletromecânico, redução e dessensibilização dos receptores beta-adrenérgicos levando à diminuição da produção de AMPc. O resultado é a redução da contratilidade miocárdica (Yumusaka; Doulberis, 2024). A patogênese da disfunção diastólica também decorre dos mecanismos neuro-humorais-inflamatórios anteriormente descritos. As alterações histomorfológicas observadas são hipertrofia, edema subendotelial e fibrose, que levam, em última análise, ao aumento da rigidez parietal (Mota; Markman, 2013).

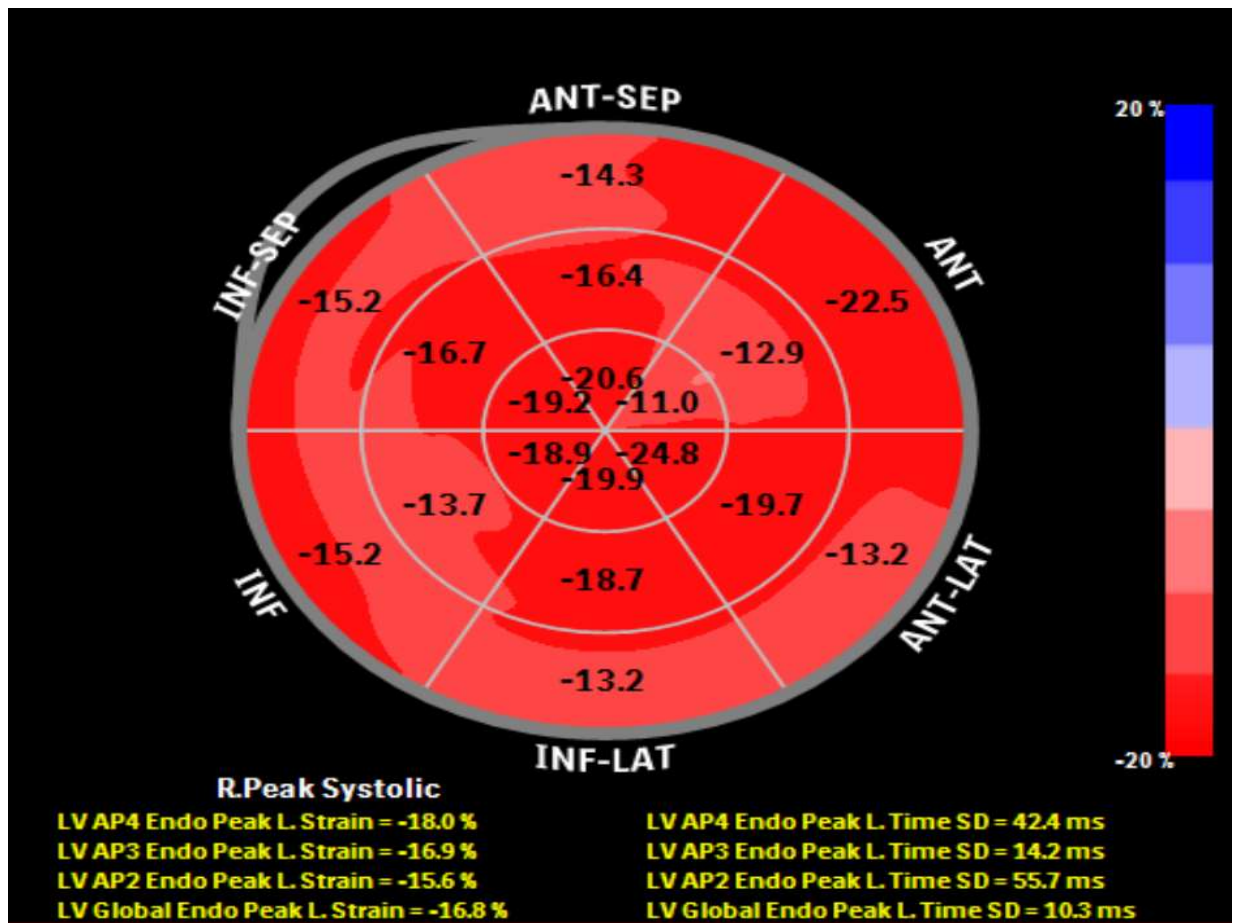
A disfunção diastólica costuma preceder a sistólica, sendo essa última observada em situações de aumento da demanda do débito cardíaco associado à diminuição da contratilidade miocárdica, como nas situações de estresse miocárdico e/ou hemodinâmico – processos infecciosos, exercícios físicos, uso de determinados medicamentos e cirurgias. Em fases mais avançadas, ocorre a progressão para a cardiomiopatia dilatada com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e sinais francos de IC (Barbosa *et al.*, 2016).

Dentre os métodos diagnósticos utilizados para avaliar presença de CMC, o ETT tem se mantido como método de escolha por ser não invasivo, ter baixo custo, ampla disponibilidade,

boa segurança e, principalmente, pelos recentes avanços tecnológicos na avaliação da função cardíaca relacionados a esse método (Moller *et al*, 2019)

Os achados patológicos morfofuncionais observados ao ETT se correlacionam com o grau de disfunção hepática. A alteração da função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) é evidenciada pela redução da fração de ejeção (FEVE) e/ou do valor absoluto do *global longitudinal strain* (GLS) (Figura 3). Para avaliar a presença de disfunção diastólica são utilizados o volume atrial esquerdo indexado (VAEi) e parâmetros do estudo com Doppler como a velocidade máxima do refluxo tricuspídeo (VTc), da onda e' septal e da onda E (Izzy; Vanwagner, 2021).

Figura 3 – Ilustração do mapa polar obtido durante o cálculo do *Global longitudinal strain*.



Fonte: O Autor (2024)

O diagnóstico atual de CMC é dado pela demonstração ecocardiográfica de disfunção sistólica e/ou diastólica de acordo com os critérios elaborados pelo *Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium* (CCC), que foram revisados em 2019 e publicados em 2020 (figura 4).

Figura 4: Critérios Diagnósticos Revisados para cardiomiopatia cirrótica

CCC (2020)
Disfunção Sistólica
FEVE < 55% ou GLS com valor absoluto < 18%
Disfunção diastólica (≥ 3 dos seguintes)
Onda e' septal < 7 cm/s Relação E/ e' septal ≥ 15 VAEi > 34ml/m² VTc > 2,8 m/s

Fonte: Izzy; Vanwagner (2021).

CCC: *Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium*; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GLS: *global longitudinal strain*; VAEi: volume atrial esquerdo indexado; VTc: velocidade máxima do refluxo tricuspídeo.

Até o presente momento, não há tratamento específico para a CMC, sendo o principal objetivo, o manejo e o controle da IC com o mesmo arsenal terapêutico utilizado no tratamento das demais cardiopatias (Barbosa *et al.*, 2016). O TxH pode contribuir para a melhora da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e da função ventricular sisto-diastólica, mas ainda não foi validado como tratamento específico para a CMC (Moller *et al*, 2019; Yumusaka; Doulberis, 2024).

3 JUSTIFICATIVA

Diante do exposto, verifica-se que o desenvolvimento de SIP e CMC têm relevância clínica, pois estão associadas ao aumento da morbimortalidade em pacientes com DHC. No entanto, estas manifestações extra-hepáticas têm sido menos frequentemente estudadas em pacientes com HP por EHE e a maioria dos artigos publicados até o momento foram realizados em pacientes com CH.

Pacientes com EHE geralmente têm menor comprometimento da função hepática e estão fora da lista para TxH, o que leva a menores índices de realização de *screening* cardiopulmonar e realização de ETTc (Macêdo *et al.*, 2010). Ainda mais escassos são os estudos sobre a CMC nesse grupo de pacientes.

Avaliar a ocorrência de SIP e CMC em pacientes com EHE pode contribuir para um melhor entendimento das repercussões cardiológicas morfofuncionais decorrentes da HP por EHE e auxiliar na elaboração de condutas diagnósticas futuras para esses pacientes.

4 HIPÓTESE E PERGUNTA CONDUTORA

4.1 HIPÓTESE

- 4.1.1 Em pacientes com EHE, a presença de SIP está associada a alterações ecocardiográficas e/ou a uma evolução mais desfavorável dos achados ecocardiográficos quando comparada à ausência de SIP.
- 4.1.2 Pacientes com EHE podem evoluir com CMC.

4.2 PERGUNTA CONDUTORA

- 4.2.1 Em pacientes com EHE os achados ecocardiográficos evoluem mais desfavoravelmente nos pacientes com *shunt* intrapulmonar quando comparado a pacientes sem *shunt* intrapulmonar?
- 4.2.2 Pode haver o desenvolvimento de CMC na história natural de pacientes com EHE?

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os achados ecocardiográficos morfofuncionais e a verificar a ocorrência de SIP e a presença de critérios para CMC em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, após dez anos da investigação diagnóstica para presença de SIP (estudo transversal inicial); verificar se existe associação da presença e do grau do SIP com as variáveis ecocardiográficas e comparar a evolução destas em relação ao estudo transversal inicial.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Verificar a ocorrência e quantificar o grau de SIP de pacientes com EHE.
2. Descrever os achados ecocardiográficos morfofuncionais de pacientes com EHE e verificar a ocorrência de CMC.
3. Analisar os achados ecocardiográficos morfofuncionais de pacientes com EHE em relação à presença de SIP.
4. Comparar os achados ecocardiográficos morfofuncionais de pacientes com EHE em relação aos achados ecocardiográficos do estudo transversal inicial, de acordo com a presença e ausência de SIP.

6 MATERIAL E MÉTODOS

6.1 DESENHO DO ESTUDO

Série de casos prospectiva, com caráter analítico.

6.2 POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO

Foram incluídos pacientes que participaram de estudo transversal inicial realizado no período de abril de 2010 a dezembro de 2012 para o diagnóstico de SIP (Mota *et al.*, 2015) e acompanhados no Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Recife-PE.

6.3 AMOSTRAGEM

A amostra foi de conveniência, não probabilística, composta por 25 pacientes provenientes da população citada no item 6.2.

6.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

6.4.1 Critérios de inclusão

Ter participado do estudo transversal inicial citado no item 6.2.

6.4.2 Critérios de exclusão

Limitação de janela acústica com impedimento da avaliação da FEVE pelo método de *Simpson* ou da função diastólica pelos critérios das últimas diretrizes da ASE.

Presença de doença valvar significativa

6.5 DEFINIÇÃO DE TERMOS E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS DEFINIÇÃO DE TERMOS E DAS VARIÁVEIS DESFECHO

A seguir serão descritos os termos e categorizadas as variáveis utilizadas no estudo (Quadro 1).

Quadro 1 - Definição de termos e categorização das variáveis

Termos e Variáveis	Definição / Caracterização	Categorização
Sexo	Conjunto de características biológicas observadas ao nascimento. Caracterizado por: feminino ou masculino.	Variável categórica dicotômica: feminino ou masculino.
Idade	Calculada em anos a partir da data de nascimento, até a data do óbito ou até a data final do estudo, para os sobreviventes.	Variável numérica contínua.
Esquistossomose hepatoesplênica	Diagnóstico baseado em história de contato com água em uma área endêmica para <i>S. mansoni</i> , juntamente com achados ultrassonográficos de fibrose hepática periportal (fibrose de <i>Symmers</i>) e esplenomegalia (Richter <i>et al.</i> 2001).	Não se aplica
Esquistossomose hepatoesplênica e cirrose hepática adicional	O diagnóstico adicional de cirrose hepática em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica foi baseado em achados clínicos, resultados de testes de função hepática e achados de ultrassom consistentes com um diagnóstico de cirrose hepática (nodularidade da superfície hepática, avaliada por ultrassom no lobo esquerdo do fígado), bem como na histologia hepática quando uma biópsia foi realizada (Bosch <i>et al.</i> 2008, Berzigotti <i>et al.</i> 2010).	Não se aplica
Shunt Intrapulmonar	Variável dependente definida como a observação do contraste no AE após o 4º ciclo cardíaco da sua observação no AD, durante a realização de ETTc.	Variável categórica dicotômica: Sim e não

Cardiomiopatia Cirrótica	Variável desfecho definida como o acometimento cardíaco decorrente das alterações hemodinâmicas e metabólicas causadas pela DHC.	Variável categórica dicotômica: Sim e não
-------------------------------------	--	---

6.6 MÉTODOS DE COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

Inicialmente foi realizada busca, em prontuário, pelo(s) contato(s) telefônico(s) ou por registro de óbito. Para aqueles em que não havia registro do óbito, foram realizadas tentativas de contato por chamada de voz seguida de mensagem de texto (incluindo o uso do aplicativo *WhatsApp*), nas quais os pacientes foram informados sobre a pesquisa e convidados a participar da mesma. Em seguida, foram orientados a comparecer ao setor de Ecocardiografia do HC-UFPE para leitura e assinatura do TCLE e realização do ETT/ETTc.

O Banco de dados foi confeccionado em planilha do programa Excel com todas as variáveis estudadas no ETT/ETTc e armazenado no computador do pesquisador principal, sob sua responsabilidade. Esses dados ficarão armazenados pelo período mínimo de cinco anos.

6.7 PADRONIZAÇÃO DAS TÉCNICAS

6.7.1 Análise dos prontuários

Foram analisados os prontuários físicos e eletrônicos dos pacientes que participaram do estudo inicial (Mota *et al.*, 2015) para a busca de dados telefônicos, endereço residencial e os achados do estudo inicial.

6.7.2 Contato telefônico ou via mensagem eletrônica (incluindo o aplicativo *WhatsApp*)

A primeira tentativa de contato com os pacientes foi através de ligação por chamada de voz para o número telefônico constante no prontuário dos pacientes, sendo realizadas, no mínimo, três tentativas de contato em dias diferentes.

Aos pacientes que não responderam à ligação telefônica foi realizado contato através do envio de mensagem textual disponibilizado pela operadora de telefonia ou pelo aplicativo *WhatsApp*.

6.7.3 Realização do ETT

Os exames foram realizados no serviço de Ecocardiografia do HC-UFPE durante os meses de maio de 2023 a janeiro de 2024 em ecocardiógrafo da marca *Philips Epic 7™*, com o transdutor setorial modelo S5-1. As imagens foram obtidas na modalidade bidimensional e a avaliação, graduação e interpretação das variáveis ecocardiográficas descritas seguiram as recomendações da *American Society Echocardiography* (ASE) (Lang *et al.*, 2015; Nagueh *et al.*, 2016). Os valores de referência dos parâmetros utilizados neste estudo encontram-se dispostos na tabela 2.

A fração de ejeção do VE (FEVE) foi calculada através do método de *Simpson* nas janelas apicais de duas e quatro câmaras, de forma semiautomática, na qual o programa faz os traçados da borda endocárdica e o operador, se necessário, ajusta estes traçados.

Os diâmetros cavitários esquerdos foram medidos na diástole máxima (DDFVE) e na sístole máxima (DSFVE) na janela paraesternal longitudinal.

O GLS é uma medida que avalia a deformação miocárdica (*strain*), realizada através da técnica do *speckle tracking*, que demarca segmentos longitudinais específicos do miocárdio. O somatório do cálculo do *strain* de cada segmento fornece o valor global utilizado na prática clínica. Foi calculado de forma semiautomática utilizando-se o *software* QLAB 7.1 da marca *Philips®*.

As espessuras do septo interventricular (SIV) e da parede posterior do VE (PP) foram medidas em diástole máxima na janela paraesternal longitudinal.

A massa do VE indexada (MVEi) foi calculada pelo quociente entre a massa do VE, medida pelo método linear utilizando-se a fórmula do cubo ($MVE = 0,8 \times 1,04 \times [(SIV + DDFVE + PP)^3 - DDFVE^3] + 0,6$) e a superfície corpórea (SC) medida pela fórmula de *Dubois e Dubois* ($SC = 0.007184 \times \text{Altura}^{0.725} \times \text{Peso}^{0.425}$).

O VAEi foi calculado pelo quociente entre o volume do átrio esquerdo, obtido pelo método dos discos nas janelas apicais de duas e quatro câmaras, e a SC.

A velocidade máxima do refluxo tricuspídeo (VTc) foi medida pelo Doppler contínuo com o posicionamento do cursor o mais paralelamente possível em relação ao jato de refluxo; foi considerado o maior valor obtido dentre as janelas acústicas em que foi possível analisar o refluxo tricuspídeo.

A pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) foi calculada através da medida do gradiente VD-AD ($= 4 \times VTc^2$) somada à pressão do átrio direito (PAD). Esta, por sua vez, foi estimada através da análise do diâmetro e grau de colabamento da veia cava inferior (VCI)

(diâmetro da VCI < 2.1 cm que colapsa >50% com a inspiração teve a PAD estimada em 3 mmHg; diâmetro da VCI > 2.1 cm que colapsa < 50% com a inspiração teve a PAD estimada em 15 mmHg; nos demais casos que não se encaixam nesses critérios, a PAD foi estimada em 8 mmHg.

As velocidades de influxo mitral (onda E e onda A) foram medidas através do Doppler pulsátil com a amostra-volume posicionada no topo das cúspides da valva mitral na janela apical de quatro câmaras durante a diástole. Destas medidas deriva-se a relação E/A. Tais parâmetros não apresentam valores de normalidade definidos. As velocidades de deslocamento do anel mitral (onda e' e onda a') foram medidas através do Doppler tecidual com a amostra-volume posicionada no anel mitral em suas regiões, septal e lateral, na janela apical de quatro câmaras.

A função diastólica (FD) foi avaliada segundo as diretrizes atuais da ASE sobre o tema, de acordo com os algoritmos expostos na figura 2 (Nagueh *et al*, 2016). Para o diagnóstico de CMC utilizaram-se os critérios do CCC descritos anteriormente (Figura 1).

Tabela 1- Valores de referência dos parâmetros ecocardiográficos

PARÂMETRO	SEXO MASCULINO	SEXO FEMININO
FEVE (%)	52–72	54–74
GLS (%)	< -20	< -20
DDFVE (mm)	42–58	38–52
DSFVE (mm)	25–40	22–35
SIV (mm)	06–10	06–09
PP (mm)	06–10	06–09
MVEi (g/m ²)	49–115	43–95
VAEi (ml/m ²)	16–34	16–34
VTc (m/s)	< 2,8	< 2,8
PSAP (mmHg)	< 35	< 35
Onda e' septal (cm/s)	> 7	> 7
Onda e' lateral (cm/s)	> 10	> 10

Fonte: (Lang, 2015; Nagueh, 2016)

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GLS: *Global longitudinal strain* ; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; SIV: septo interventricular; PPVE: espessura da parede posterior do VE; MVEi: massa do ventrículo esquerdo indexada; VAEi: volume do átrio esquerdo indexado; VTc: velocidade máxima do refluxo tricuspídeo; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

6.7.4 Realização do ETTc.

O estudo contrastado foi realizado de forma adicional ao ETT. Como contraste utilizou-se soro fisiológico a 0,9%, infundido em veia periférica do membro superior direito (MSD) através de punção com agulha de tamanho variável, conectada a um equipo de três vias,

adaptado a duas seringas de 10 ml, contendo, uma destas, 10 ml da solução salina. As bolhas foram produzidas manualmente através da agitação da solução entre as duas seringas, por 10 vezes e injetadas, rapidamente, a seguir. O transdutor de ultrassom foi posicionado na região apical de quatro câmaras, com o paciente em decúbito lateral esquerdo e as imagens ecocardiográficas configuradas em segunda harmônica. Este procedimento foi repetido até três vezes em cada paciente, com o cuidado de se esperar que as câmaras cardíacas ficassem totalmente sem o contraste antes da nova injeção. As imagens foram analisadas por dois ecocardiografistas. O pesquisador principal interpretou e gravou as imagens no momento da realização do estudo. Posteriormente, outro investigador que não teve acesso à interpretação inicial analisou as imagens e teve que haver concordância entre ambos quanto ao resultado. O exame foi considerado indicativo de SIP quando foram detectadas bolhas no AE após quatro a seis ciclos cardíacos da observação de contraste no AD, em pelo menos uma das injeções (Vedrinne *et al.*, 1997). A detecção de bolhas no AE antes do 3º batimento foi considerada *shunt* intracardíaco. A graduação do SIP seguiu a metodologia semiquantitativa levando em consideração a quantidade bolhas observadas no VE: grau 1 – poucas bolhas; grau 2 – moderada quantidade de bolhas; grau 3 – numerosas bolhas, mas sem delimitação da borda endocárdica; grau 4 - numerosas bolhas com clara delimitação da borda endocárdica (Hopkins *et al*, 1992).

6.8 ANÁLISE DE DADOS

Foi realizada análise descritiva com apresentação e distribuição das variáveis mensuradas em números absolutos e relativos, média e desvio padrão. Para a análise das variáveis qualitativas foi aplicado o teste Qui-quadrado ou exato de *Fisher*, quando necessário. Para testar a suposição de normalidade das variáveis ecocardiográficas morfofuncionais foi aplicado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Para a análise das variáveis quantitativas (ecocardiográficas morfofuncionais) segundo a presença de *shunt*, foi aplicado o *t-student* para amostras independentes. E para a análise comparativa das variáveis ecocardiográficas morfofuncionais (antes e depois), foi aplicado o *t-student* para amostras pareadas (Zar, 1996). Para comparar presença e ausência de SIP entre estudo prévio e atual, utilizou-se o índice *kappa*. Todas as conclusões foram tomadas ao nível de significância de 5%. Os softwares utilizados foram o Excel v16.31 e o SPSS v25.0.

6.9 ASPECTOS ÉTICOS

A realização da pesquisa obedeceu aos preceitos éticos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. A coleta de dados somente foi iniciada após a aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP do Centro de Ciências da Saúde da UFPE (CAAE 67532923.5.0000.5208, parecer 6.026.192) concedido em 27 de abril de 2023.

Para todos os contatos, o pesquisador principal se identificou e foi informado o motivo do contato. Para cada paciente que aceitou comparecer ao setor de Ecocardiografia, foi lido o TCLE, explicando minuciosamente os termos do estudo para o completo entendimento do paciente, bem como os riscos e benefícios decorrentes da sua participação, além dos procedimentos a serem utilizados para minimização dos riscos. Para aqueles que aceitaram fazer parte do estudo, foi solicitada a assinatura do TCLE. Após a realização de cada exame, os dados coletados foram armazenados em arquivos no computador pessoal do pesquisador principal e ficarão sob sua responsabilidade. Adicionalmente, foi assegurado pelo pesquisador, através de declaração ao CEP, que as informações desta pesquisa não serão publicadas com o nome do paciente ou com qualquer dado que o identifique individualmente, sendo respeitada a sua privacidade.

7 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados na forma de artigo.

7.1 ARTIGO

ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA: UMA COMPARAÇÃO EVOLUTIVA

Introdução

A doença hepática crônica (DHC,) manifesta na forma de cirrose hepática (CH) e/ou hipertensão portal (HP), frequentemente evolui com complicações sistêmicas, destacando-se a cardiomiopatia cirrótica (CMC) e o *shunt* intrapulmonar (SIP), pela relevância clínica e aumento da morbimortalidade associado a estas condições. Ambas as condições são diagnosticadas através do ecocardiograma transtorácico (ETT) que, para pesquisa de SIP, é acrescido do uso de contraste (ETTC)^{1,2}.

O SIP é decorrente das DVIP e pode provocar alteração da oxigenação pulmonar e predispor ao desenvolvimento da SHP, condição associada à pior evolução clínica e maior taxa de mortalidade bem como levar a alterações estruturais cardíacas^{3,4}.

A CMC tem impacto na evolução clínica pré e pós-TxH e tem-se buscado uma melhor compreensão da sua patogênese e maior refinamento dos exames e critérios utilizados para a sua detecção, visando a implementação de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais precoces e para reduzir a morbimortalidade dos pacientes^{5,6}.

Entretanto, o SIP e a CMC são usualmente descritas em pacientes com CH em fase avançada ou em lista para TxH, havendo escassez de estudos que avaliaram essas enfermidades em pacientes com EHE, importante causa de HPNC no Brasil⁷.

Este estudo descreveu os achados ecocardiográficos de pacientes que apresentavam EHE, com e sem SIP, e os comparou com os achados de estudo transversal inicial desse mesmo grupo de pacientes, realizado entre os anos de 2010 e 2012, em centro hospitalar de referência em Hepatologia⁸.

Material e métodos

Desenho do estudo

Série de casos prospectiva com caráter analítico.

Seleção dos pacientes

Foram incluídos pacientes que participaram de estudo transversal inicial realizado no período de abril de 2010 a dezembro de 2012, para o diagnóstico de SIP.

Realização do ETT e ETTc

Os pacientes foram submetidos à realização de ETT/ETTc no serviço de Ecocardiografia do HC-UFPE no período de maio de 2023 a janeiro de 2024. Foi utilizado ecocardiógrafo da marca *Philips Epic 7™*, com o transdutor setorial modelo S5-1. As imagens foram obtidas na modalidade bidimensional e a avaliação, graduação e interpretação das variáveis ecocardiográficas seguiram as recomendações da ASE^{9,10}. Para o exame contrastado utilizou-se soro fisiológico a 0,9%, infundido em veia periférica do membro superior direito (MSD) através de punção com agulha de tamanho variável, conectada a um equipo de três vias adaptado a duas seringas de 10 ml, contendo uma destas, 10 ml da solução salina. As bolhas foram produzidas manualmente através da agitação da solução entre as duas seringas e injetadas, rapidamente, a seguir. O transdutor de ultrassom foi posicionado na região apical de quatro câmaras, com o paciente em decúbito lateral esquerdo e as imagens ecocardiográficas configuradas em segunda harmônica. Este procedimento foi repetido até três vezes em cada paciente e as imagens foram analisadas por dois ecocardiografistas em momentos diferentes, devendo haver concordância entre ambos quanto ao resultado. O exame foi considerado indicativo de SIP quando foram detectadas bolhas no AE após quatro a seis ciclos cardíacos da observação de contraste no AD em pelo menos uma das injeções. A graduação do SIP seguiu a metodologia semiquantitativa levando em consideração a quantidade de bolhas observadas no VE: grau 1 – poucas bolhas; grau 2 – moderada quantidade de bolhas; grau 3 – numerosas bolhas, mas sem delimitação da borda endocárdica; grau 4 - numerosas bolhas com clara delimitação da borda endocárdica¹¹.

Análise dos dados

Foi realizada análise descritiva com apresentação e distribuição das variáveis mensuradas em números absolutos e relativos, média e desvio padrão. Para a análise das

variáveis qualitativas foi aplicado o teste Qui-quadrado ou exato de *Fisher*, quando necessário. Para testar a suposição de normalidade das variáveis ecocardiográficas morfofuncionais foi aplicado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Para a análise das variáveis quantitativas (ecocardiográficas morfofuncionais) segundo a presença de *shunt*, foi aplicado o *t-student* para amostras independentes. E para a análise comparativa das variáveis ecocardiográficas morfofuncionais (antes e depois), foi aplicado o *t-student* para amostras pareadas. Todas as conclusões foram tomadas ao nível de significância de 5%. Os softwares utilizados foram o Excel v16.31 e o SPSS v25.0.

Aspectos éticos

Este estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE 67532923.5.0000.5208, parecer 6.026.192) concedido em 27 de abril de 2023. Todos os pacientes foram informados sobre o objetivo da pesquisa, consentiram em participar e assinaram o TCLE.

Resultados

A tabela 1 apresenta a distribuição dos pacientes com EHE quanto às características sociodemográficas e clínicas. A amostra em estudo foi composta por 25 indivíduos, com idade média de $63,44 \pm 11,49$ anos, sendo onze (44%) homens. Oito (32%) apresentavam CH adicionalmente à EHE. Em dois pacientes não se conseguiu a punção venosa por dificuldade técnica, o que impossibilitou a avaliação com contraste. Foi evidenciado SIP em nove dos 23 pacientes que realizaram o ETTc (39,13%; IC: 19,71% – 61,46%) e destes, sete apresentavam grau 1 e dois, grau 2 (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes quanto às características sociodemográficas e clínicas, Recife-PE, 2024.

Características sociodemográficas e clínicas	N	%
Faixa etária		
Até 60	8	32,0
61 a 70	9	36,0
≥ 71	8	32,0
Sexo		
Masculino	11	44,0
Feminino	14	56,0
Causa da doença hepática		
EHE	17	68,0
EHE / CH	8	32,0

SIP¹		
Sim	9	39,1
Não	14	61,0
Grau de SIP¹		
1	7	78
2	2	22
Óbito		
Sim	1	4,0
Não	24	96,0

Fonte: O Autor (2024)

CMC: cardiomiopatia cirrótica; EHE: esquistossomose hepatoesplênica; CH: cirrose hepática; SIP: shunt intrapulmonar;

¹Dois pacientes não realizaram ETtc.

Os achados ecocardiográficos morfofuncionais observados estão expostos na tabela 2.

Tabela 2 - Achados ecocardiográficos morfofuncionais, Recife-PE, 2024.

	N	Mínimo	Máximo	Média	DP
FEVE	25	48,00	70,00	60,50	5,67
GLS	25	-22,40	-14,70	-18,48	2,09
DDFVE	25	40,00	60,00	46,80	4,74
DSFVE	25	27,00	45,00	31,67	4,97
SIV	25	7,00	16,00	10,14	1,73
PPVE	25	7,00	11,00	9,10	0,96
MVEi	25	60,00	137,00	92,80	21,54
VAEi	25	18,20	60,00	42,05	12,06
PSAP [#]	24	19,00	63,00	30,50	11,14
Onda E	25	48,00	136,00	83,13	21,19
Onda A	25	38,00	133,00	77,04	24,40
Relação E/A	25	0,54	2,37	1,17	0,43
Onda e' lateral	25	4,42	18,00	9,84	3,15
Onda a' lateral	25	4,00	15,40	9,46	2,77
E/e' lateral	25	3,00	19,00	8,92	4,07
Onda e' septal	25	2,87	11,80	7,64	2,21
Onda a' septal	25	4,00	10,80	8,39	1,77
Onda e' média	25	3,65	14,90	8,74	2,49
E/e' média	25	3,00	19,00	9,93	4,17
VTc [#]	24	2,00	3,81	2,57	0,48

Fonte: O Autor (2024)

DP: desvio Padrão; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GLS: *global longitudinal strain*; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; SIV: septo interventricular; PPVE: espessura da parede posterior do VE; MVEi: massa do ventrículo esquerdo indexada; VAEi - volume do átrio esquerdo indexado; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VTc: velocidade máxima do refluxo tricuspídeo.

[#] Em um paciente não possível da obtenção da VTc e da PSAP.

A função diastólica foi normal em 13 pacientes (52%). Dois pacientes apresentaram resultado indeterminado. Dos dez pacientes com disfunção, quatro apresentaram grau leve (40%) e seis, grau moderado (60%).

Verificou-se que 13 pacientes (52%; IC: 31,31% – 72,20%) apresentavam critérios para CMC (na tabela 3). A ocorrência de CMC de acordo com a causa a doença hepática está exposta no gráfico 1.

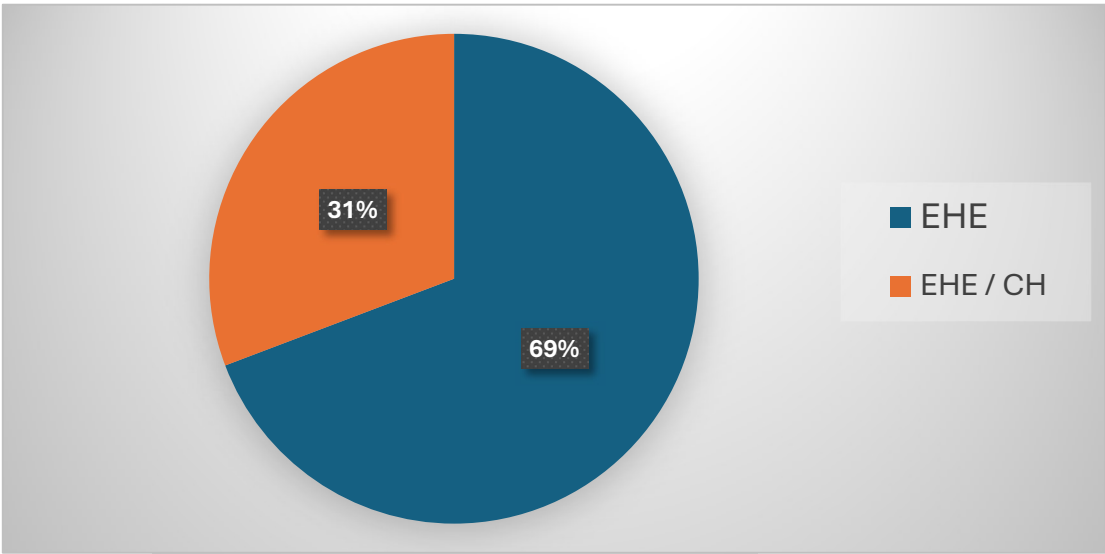
Tabela 3 - Parâmetros ecocardiográficos utilizados para o diagnóstico de CMC, Recife-PE, 2024.

	FEVE	GLS	DS	VAEi	E	e' sep.	E/e' sep.	VTc	DD
1	0,62	16,80	SIM	29,34	48	11	4	2,12	SIM
2	0,70	17,20	SIM	50	101	8	12	3,39	SIM
3	0,60	16,70	SIM	41,5	100	10	10	x	INC
4	0,59	18,20	NÃO	60	136	7,5	18	3,37	SIM
5	0,48	17,10	SIM	49	69	5	15	2,12	SIM
6	0,48	15,40	SIM	32	78	4	19	2,50	SIM
7	0,54	16,30	SIM	48,7	75	8	9	2,24	NÃO
8	0,68	17,90	SIM	22,2	62	7	9	2,22	NÃO
9	0,60	16,20	SIM	35	72	3	25	2,70	SIM
10	0,64	14,70	SIM	58	99	5	18	2,66	SIM
11	0,53	16,20	SIM	56,5	63	6	10	2,93	SIM
12	0,56	17,00	SIM	28	56	12	4	2,26	NÃO
13	0,64	22,40	NÃO	55	110	6	18	3,81	SIM

Fonte: O Autor (2024)

CMC: cardiomiopatia cirrótica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GLS: *global longitudinal strain*; VAEi :volume do átrio esquerdo indexado; VTc: velocidade máxima do refluxo tricuspídeo; DS: disfunção sistólica; DD: disfunção diastólica; INC: inconclusivo.

Gráfico 1: Ocorrência de CMC de acordo com a causa a doença hepática, Recife-PE, 2024.



Fonte: O Autor (2024)

CMC: cardiomiopatia cirrótica; EHE: esquistossomose hepatoesplênica; CH: cirrose hepática.

Os achados ecocardiográficos foram analisados comparando-se os grupos com e sem SIP (tabelas 4 e 5). O grupo com SIP apresentou maior espessura da parede septal do VE comparado ao grupo sem SIP (p-valor = 0,021). Não houve diferenças significativas em relação às demais variáveis.

Tabela 4 - Achados ecocardiográficos morfofuncionais nos grupos com e sem SIP, Recife-PE, 2024.

Tabela 7 - Resultados secundários: grandes monofuncionais nos grupos com e sem SIP, Recheio F, 2021.						
	N*	Mínimo	Máximo	Média	DP	p-valor
FEVE						
Com SIP	9	55,50	67,00	61,89	3,25	0,304
Sem SIP	14	48,00	70,00	59,31	6,80	
GLS						
Com SIP	9	-22,40	-14,70	-18,56	2,58	0,628
Sem SIP	14	-21,00	-15,40	-18,11	1,75	
DDFVE						
Com SIP	9	41,00	48,00	45,00	2,24	0,092
Sem SIP	14	40,00	60,00	48,07	5,84	
DSFVE						
Com SIP	9	28,00	31,50	29,83	1,15	0,084
Sem SIP	14	27,00	45,00	33,05	6,33	
SIV						
Com SIP	9	9,00	16,00	11,22	2,11	0,021
Sem SIP	14	7,00	11,00	9,50	1,22	
PPVE						
Com SIP	9	8,00	11,00	9,33	1,00	0,263
Sem SIP	14	7,00	10,00	8,86	0,95	
MVEi						
Com SIP	9	68,00	133,00	96,11	24,48	0,572
Sem SIP	14	60,00	137,00	90,50	21,78	
VAEi						
Com SIP	9	28,00	58,00	43,25	11,33	0,714
Sem SIP	14	18,20	60,00	41,22	13,62	
PSAP[#]						
Com SIP	9	19,00	63,00	31,33	13,31	0,818
Sem SIP	13	19,00	51,00	30,15	10,39	
Onda E						
Com SIP	9	48,00	121,00	82,22	24,38	0,864
Sem SIP	14	62,00	136,00	83,86	20,66	
Onda A						
Com SIP	9	38,00	133,00	82,00	29,47	0,502
Sem SIP	14	47,00	118,00	75,00	19,88	
Relação E/A						
Com SIP	9	0,54	2,37	1,12	0,54	0,760
Sem SIP	14	0,66	2,12	1,17	0,38	

Onda e' lateral						
Com SIP	9	4,42	18,00	10,36	4,66	
Sem SIP	14	6,60	13,00	9,77	1,90	0,725
Onda a' lateral						
Com SIP	9	4,50	13,70	9,59	2,85	
Sem SIP	14	5,20	12,40	9,34	2,04	0,805
Onda e' septal						
Com SIP	9	2,87	11,80	8,21	3,02	
Sem SIP	14	4,00	10,00	7,25	1,73	0,338
Onda a' septal						
Com SIP	9	6,08	10,80	9,18	1,56	
Sem SIP	14	5,20	10,10	8,10	1,47	0,106
Onda e' média						
Com SIP	9	3,65	14,90	9,29	3,63	
Sem SIP	14	5,30	11,05	8,51	1,67	0,559
Relação E/e' média						
Com SIP	9	3,00	19,00	10,37	6,03	
Sem SIP	14	7,00	18,00	9,63	3,06	0,739
VTc[#]						
Com SIP	9	2,00	3,81	2,62	0,54	
Sem SIP	13	2,00	3,39	2,55	0,47	0,734

Fonte: O Autor (2024)

DP: desvio Padrão; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GLS: *global longitudinal strain*; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; SIV: septo interventricular; PPVE: espessura da parede posterior do VE; MVEi: massa do ventrículo esquerdo indexada; VAEi - volume do átrio esquerdo indexado; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; VTc: velocidade máxima do refluxo tricuspídeo.

* O N da amostra na tabela é de 23 pois não possível a pesquisa de SIP em dois pacientes.

Em um paciente não foi possível obter a medida da PSAP e VTc

Tabela 5 - Avaliação da função diastólica nos grupos com e sem SIP, Recife-PE, 2024.

Função diastólica do VE	p-valor			
	Com SIP		Sem SIP	
	N*	%	N*	%
Indeterminada	1	50,0	1	50,0
Normal	4	33,3	8	66,7
Disfunção leve	2	50,0	2	50,0
Disfunção moderada	2	40,0	3	60%

Fonte: O Autor (2024)

* O N é de 23 pacientes pois não foi realizado ETTc em dois pacientes.

Na análise comparativa com o estudo inicial, não houve diferenças significativas em relação à ocorrência de SIP ($p = 0,400$) nos 23 pacientes estudados. Destaca-se que três pacientes que não apresentavam SIP no estudo inicial passaram a apresentar no estudo atual, enquanto que em seis pacientes o SIP previamente observado se tornou não detectado.

Quando comparados os achados ecocardiográficos entre os estudos, inicial e atual, observou-se que no estudo atual houve redução significativa nos valores da FE, onda e' lateral, onda a' lateral e relação E/e' lateral e aumento significativo nos valores da DDSVE, SIV, VAEi e PSAP (Tabela 6).

Tabela 6 - Achados morfofuncionais ao ETT nos estudos inicial e atual, Recife-PE, 2024.

	N	Mínimo	Máximo	Média	DP	p-valor
FEVE						
Inicial	25	60,00	86,00	71,92	7,11	
Atual	25	48,00	70,00	60,50	5,67	<0,001
DDFVE						
Inicial	25	36,00	60,00	46,96	5,40	
Atual	25	40,00	60,00	46,80	4,74	0,866
DSFVE						
Inicial	25	20,00	39,00	27,56	5,04	
Atual	25	27,00	45,00	31,67	4,97	<0,001
SIV						
Inicial	25	7,00	12,00	9,04	1,27	
Atual	25	7,00	16,00	10,14	1,73	0,007
PPVE						
Inicial	25	7,00	10,00	8,56	0,82	
Atual	25	7,00	11,00	9,10	0,96	0,058
MVEi						
Inicial	25	55,00	158,00	96,44	21,68	
Atual	25	60,00	137,00	92,80	21,54	0,474
VAEi						
Inicial	25	21,00	44,00	31,00	5,82	
Atual	25	18,20	60,00	42,05	12,06	<0,001
PSAP[#]						
Inicial	24	15,00	46,00	24,58	10,27	
Atual	24	19,00	63,00	30,50	11,14	0,014
Onda E						
Inicial	25	55,80	129,00	83,43	18,40	
Atual	25	48,00	136,00	83,13	21,19	0,946
Onda A						
Inicial	25	45,50	130,00	76,08	20,32	
Atual	25	38,00	133,00	77,04	24,40	0,770
Relação E/A						
Inicial	25	0,65	1,94	1,16	0,35	
Atual	25	0,54	2,37	1,17	0,43	0,950
Onda e' lateral						
Inicial	25	9,00	38,90	17,92	7,07	
Atual	25	4,42	18,00	9,84	3,15	<0,001
Onda a' lateral						
Inicial	25	6,70	25,80	15,15	4,80	
Atual	25	4,00	15,40	9,46	2,77	<0,001

Relação E/e' lateral

Inicial	25	2,62	9,47	5,18	1,95	
Atual	25	3,00	19,00	8,92	4,07	<0,001

Fonte: O Autor (2024)

DP: desvio Padrão; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GLS: *global longitudinal strain*; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; SIV: septo interventricular; PPVE: espessura da parede posterior do VE; MVEi: massa do ventrículo esquerdo indexada; VAEi - volume do átrio esquerdo indexado; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

Em um paciente não foi possível obter a medida da PSAP.

Entre os pacientes com SIP realizou-se análise comparativa dos estudos, inicial e atual, em relação aos achados ecocardiográficos. Verificou-se redução significativa no estudo atual dos valores da média da FE, onda e' lateral e onda a' lateral, e aumento significativo na média dos parâmetros DSFVE, SIV, VAEi e relação E/e' lateral (Tabela 7).

Tabela 7 -Achados morfofuncionais ao ETT nos estudos inicial e atual no grupo com SIP, Recife-PE, 2024.

	N	Mínimo	Máximo	Média	DP	p-valor
FEVE						
Inicial	9	64,00	86,00	74,67	7,25	
Atual	9	55,50	67,00	61,89	3,25	0,001
DDFVE						
Inicial	9	36,00	51,00	45,67	4,24	
Atual	9	41,00	48,00	45,00	2,24	0,733
DSFVE						
Inicial	9	20,00	33,00	25,56	4,22	
Atual	9	28,00	31,50	29,83	1,15	0,024
SIV						
Inicial	9	8,00	10,00	9,11	0,60	
Atual	9	9,00	16,00	11,22	2,11	0,014
PPVE						
Inicial	9	8,00	9,00	8,67	0,50	
Atual	9	8,00	11,00	9,33	1,00	0,169
MVEi						
Inicial	9	67,00	127,00	96,33	17,64	
Atual	9	68,00	133,00	96,11	24,48	0,985
VAEi						
Inicial	9	25,52	44,00	33,45	6,66	
Atual	9	28,00	58,00	43,25	11,33	0,040
PSAP[#]						
Inicial	9	15,00	46,00	32,22	11,37	
Atual	9	19,00	63,00	31,33	13,31	0,827
Onda E						
Inicial	9	77,40	129,00	92,20	15,46	
Atual	9	48,00	121,00	82,22	24,38	0,166

Onda A						
Inicial	9	58,60	119,00	74,33	18,94	
Atual	9	38,00	133,00	82,00	29,47	0,316
Relação E/A						
Inicial	9	0,72	1,58	1,29	0,27	
Atual	9	0,54	2,37	1,12	0,54	0,350
Onda e' lateral						
Inicial	9	9,00	34,90	20,47	7,38	
Atual	9	4,42	18,00	10,36	4,66	<0,001
Onda a' lateral						
Inicial	9	8,30	18,80	13,41	3,47	
Atual	9	4,50	13,70	9,59	2,85	0,042
Relação E/e' lateral						
Inicial	9	2,78	9,47	5,08	2,10	
Atual	9	3,00	17,00	9,33	5,48	0,012

Fonte: O Autor (2024)

DP: desvio Padrão; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GLS: *global longitudinal strain*; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; SIV: septo interventricular; PPVE: espessura da parede posterior do VE; MVEi: massa do ventrículo esquerdo indexada; VAEi - volume do átrio esquerdo indexado; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

Em um paciente não foi possível obter a medida da PSAP.

Na tabela 8 foram comparadas, no grupo sem SIP, as características ecocardiográficas dos estudos inicial e atual. Observou-se que no estudo atual houve redução significativa valores da FE, onda e' lateral e onda a' lateral, e aumento significativo nos valores dos parâmetros de DSFVE, VAEi, PSAP, e relação E/e' lateral.

Tabela 8 - Achados morfofuncionais ao ETT nos estudos inicial e atual no grupo sem SIP, Recife-PE, 2024.						
	N	Mínimo	Máximo	Média	DP	p-valor
FEVE						
Inicial	14	60,00	81,00	69,43	6,71	
Atual	14	48,00	70,00	59,31	6,80	<0,001
DDFVE						
Inicial	14	39,00	60,00	47,64	6,39	
Atual	14	40,00	60,00	48,07	5,84	0,724
DSFVE						
Inicial	14	21,00	39,00	29,07	5,50	
Atual	14	27,00	45,00	33,05	6,33	0,004
SIV						
Inicial	14	7,00	12,00	9,21	1,53	
Atual	14	7,00	11,00	9,50	1,22	0,500

PPVE						
Inicial	14	7,00	10,00	8,71	0,83	
Atual	14	7,00	10,00	8,86	0,95	0,655
MVEi						
Inicial	14	55,00	158,00	98,93	24,99	
Atual	14	60,00	137,00	90,50	21,78	0,119
VAEi						
Inicial	14	21,00	39,01	29,65	5,00	
Atual	14	18,20	60,00	41,22	13,62	0,001
PSAP[#]						
Inicial	13	15,00	34,00	19,92	6,37	
Atual	13	19,00	51,00	30,15	10,39	0,001
Onda E						
Inicial	14	55,80	108,00	77,79	18,53	
Atual	14	62,00	136,00	83,86	20,66	0,340
Onda A						
Inicial	14	46,80	130,00	79,14	21,36	
Atual	14	47,00	118,00	75,00	19,88	0,157
Relação E/A						
Inicial	14	0,65	1,94	1,05	0,40	
Atual	14	0,66	2,12	1,17	0,38	0,170
Onda e' lateral						
Inicial	14	9,30	38,90	16,43	7,02	
Atual	14	6,60	13,00	9,77	1,90	0,006
Onda a' lateral						
Inicial	14	6,70	25,80	16,89	5,19	
Atual	14	5,20	12,40	9,34	2,04	<0,001
Relação E/e' lateral						
Inicial	14	2,62	8,41	5,20	1,87	
Atual	14	6,00	19,00	8,50	3,39	<0,001

Fonte: O Autor (2024)

DP: desvio Padrão; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GLS: *global longitudinal strain*; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; SIV: septo interventricular; PPVE: espessura da parede posterior do VE; MVEi: massa do ventrículo esquerdo indexada; VAEi - volume do átrio esquerdo indexado; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

[#] Em um paciente não foi possível obter a medida da PSAP.

Discussão

Esse é o primeiro estudo que avaliou prospectivamente, após dez anos da avaliação inicial, os aspectos ecocardiográficos morfofuncionais e a presença e grau de SIP em pacientes com HP por EHE, com e sem CH adicional.

A ocorrência de SIP na nossa amostra foi de 39% (9/23 pacientes), concordante com estudos prévios que reportaram uma prevalência deste achado de 13-64%^{1,12,13,14,15}, apesar da etiologia da HP neste estudo ter sido diferente em relação aos estudos citados, que avaliaram pacientes com CH. De acordo com a literatura, a maior parte dos trabalhos não evidenciou associação entre a etiologia específica da doença hepática com a presença (ou ausência) de SIP¹⁶, ainda que pese o fato da escassez de pesquisas que incluíram pacientes com EHE.

Em relação à avaliação dos parâmetros ecocardiográficos morfofuncionais destaca-se que a FEVE foi normal na quase totalidade da amostra e o GLS alterado em 44% (11/25) dos pacientes, com valor médio de -18,48% ($\pm 2,09\%$). Ressalta-se que o GLS somente foi incorporado mais recentemente na prática ecocardiográfica. Esse parâmetro é capaz de detectar redução na função sistólica ventricular esquerda quando a FEVE ainda está normal¹⁷. Estudos sobre a utilização do GLS na avaliação ecocardiográfica de pacientes com DHC são esparsos e com resultados contraditórios¹⁸. O resultado deste estudo difere de estudo anterior recente em que o valor médio do GLS foi normal ($24.2\% \pm 2.7\%$) numa amostra de 33 pacientes com CH listados para TxH¹⁹. Até o presente momento, não foram encontrados estudos que utilizaram o GLS na avaliação ecocardiográfica de pacientes com EHE. A função diastólica foi normal em 52% dos pacientes, sendo que dez indivíduos apresentaram DD, com um pequeno predomínio do grau II (moderado). Pode-se justificar o achado de grau mais avançado de disfunção diastólica pela evolução progressiva do remodelamento cardíaco adicionalmente ao prolongado tempo de evolução da doença nestes pacientes. Nenhum paciente apresentou grau III (grave).

A aplicação dos achados ecocardiográficos para o diagnóstico da CMC neste estudo, através da análise conjunta das disfunções sistólica e diastólica, revelou que mais da metade da amostra (52%) preencheu os critérios diagnósticos. Esse valor foi mais elevado que o demonstrado na maioria dos estudos que avaliaram pacientes com CH em lista de TxH (Quadro 2), mesmo considerando o valor mínimo de 31% do IC desse estudo. Até o presente momento, não foram encontrados estudos que aplicaram os critérios diagnósticos de CMC em pacientes com HP por EHE.

Quadro 2: Prevalência de CMC de acordo com os critérios do CCC

Autores	CMC	Tipo de estudo e tamanho da amostra
Estudo atual, 2024	52%	Série de casos longitudinal com reavaliação após 10 anos do estudo inicial - 25 pacientes
Skouloudi <i>et al</i> ²⁰	8,1%	Série de casos longitudinal - 135 pacientes
Razpotnik <i>et al</i> ²¹	19%	Série de casos longitudinal - 122 pacientes
Köckritz <i>et al</i> ²²	27,5%	Estudo retrospectivo transversal – 80 pacientes
Cesari <i>et al</i> ²³	29%	Série de casos longitudinal - 83 pacientes
Spann <i>et al</i> ²⁴	30%	Estudo retrospectivo transversal - 210 pacientes
Izzy <i>et al</i> ²⁵	34,8%	Série de casos longitudinal - 141 pacientes
Singh <i>et al</i> ²⁶	85,6%	Estudo retrospectivo transversal - 278 pacientes

Fonte: O Autor (2024)

CMC: cardiomiopatia cirrótica; CCC: *Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium*

O VAEi, importante parâmetro ecocardiográfico devido ao seu valor prognóstico independente, estava aumentado em 76% dos participantes. Este achado está relacionado a fatores como disfunção diastólica, como consequência da elevação das pressões de enchimento do VE, e ao aumento do volume sanguíneo circulante que ocorre na HP^{27,28,10}. As demais variáveis ecocardiográficas tiveram seus níveis médios dentro da normalidade.

Ao se avaliar a relação da presença de SIP com as alterações do ETT, identificou-se associação significativa do SIP com o aumento da espessura do SIV (p-valor = 0,021). Este achado não foi descrito previamente na literatura. Sabe-se que a exposição dos cardiomiócitos às moléculas envolvidas na fisiopatologia da HP tem ações deletérias e a HVE, que leva ao aumento da espessura do SIV, é uma das alterações cardíacas que podem decorrer desse processo. A hipótese de uma maior exposição do miocárdio a esses mediadores em pacientes com SIP poderia ser aventada.

No trabalho inicial cuja amostra serviu de base para o presente estudo, foi encontrada maior prevalência de DD grau II em pacientes com SIP⁸. No entanto, esse resultado não foi reproduzido no presente estudo, o que provavelmente se deveu ao pequeno tamanho da amostra atual. Adicionalmente, estudos que avaliaram pacientes com CH em lista de TxH apresentaram resultados contraditórios quanto à associação do aumento do AE e a presença de SIP^{13,4}.

A comparação dos ETTc dos 23 pacientes atuais com seus respectivos exames anteriores, quanto à presença de SIP, revelou coeficiente de concordância baixo (kappa = 0,225), com discrepância em nove resultados: três (27,3%) não tinham SIP previamente e passaram a ter, enquanto que seis deles (50%) tinham SIP no exame anterior e não apresentaram no estudo atual (tabela 6). Para além da discordância interobservador prévio e atual, é possível que a melhor resolução de imagem dos equipamentos utilizados na atualidade favoreça a diferenciação entre bolhas e artefatos, reduzindo os falso-positivos. Por outro lado, pacientes

que passaram a apresentar o SIP podem ter evoluído com aumento nos níveis de hipertensão portal pela evolução natural da doença.

Quando avaliada a função ventricular esquerda, na comparação dos ETT inicial e atual, verificou-se deterioração significativa da função sistólica do VE, evidenciada pela queda do valor médio da FEVE. A FD não foi comparada entre os estudos, inicial e atual, pois houve mudança nos algoritmos diagnósticos neste intervalo de tempo¹⁰. No entanto, a redução da onda e' lateral, o aumento da relação E/e' lateral e do VAEi permitem inferir que houve piora evolutiva da FD. De fato, apesar das mudanças nos algoritmos de avaliação da FD, observou-se aumento na ocorrência de DD grau II no estudo atual (24% vs. 12%) em relação ao anterior (dados não apresentados). As alterações na função ventricular esquerda foram observadas nos grupos com e sem SIP, sem diferenças significativas entre eles.

Os achados ecocardiográficos observados — e que demonstram deterioração evolutiva das funções sistólica e diastólica do VE — são compatíveis com a descrição da história natural da CMC. Contudo, deve-se mencionar que as alterações evolutivas podem ter ocorrido pela progressão da idade e/ou pela concomitância de fatores que não puderam ser avaliados como ingestão alcoólica e acometimento cardíaco de outras etiologias. Vale salientar, entretanto, que maioria dos estudos sobre a CMC não excluiu a doença hepática alcoólica²⁹.

Por fim, o grupo sem SIP apresentou aumento significativo da PSAP na comparação evolutiva, o que não ocorreu entre aqueles com SIP. Do ponto de vista fisiopatológico, isso poderia ser explicado pelo predomínio dos estímulos vasodilatadores na vasculatura pulmonar no grupo com SIP.

Conclusões

De acordo com o presente estudo pode-se concluir:

1. O SIP teve prevalência relevante em pacientes com EHE e sua presença foi associada ao aumento da espessura SIV, mas não a uma maior progressão da disfunção cardíaca em relação aos pacientes sem SIP.
2. É possível que pacientes com EHE possam evoluir com CMC e/ou alteração progressiva da estrutura e função cardíacas, independentemente da presença de SIP. São necessários mais estudos para confirmar essa hipótese. Tal informação é relevante tendo em vista a magnitude da EHE no Brasil e a piora de prognóstico associada à CMC, condição frequentemente subdiagnosticada na prática clínica.

Referências

1. KROWKA M.; *et al.* Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in liver transplant candidates. Screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. **Chest**, v. 97, n. 5, p. 1165-1170, 1990.
<https://doi:10.1378/chest.97.5.1165>
2. ZARDI, E.M.; *et al.* Cirrhotic cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol [S.I.]**, v. 56, n. 7, p. 539-49, Aug 2010.
<https://doi:10.1016/j.jacc.2009.12.075>
3. RAEVENS, S.; *et al.* Hepatopulmonary syndrome. **JHEP Reports**, v. 4, n. 9, p. 1-8, 2022.
<https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100527>
4. ZAMIRIAN M. *et al.* Left atrial volume: A novel predictor of hepatopulmonary syndrome. **Am J Gastroenterol.**, v. 102, n. 7, p. 1392-1396, 2007.
<https://doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01228.x>
5. ZARDI, E.M.; *et al.* Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and postliver transplantation phase. **J Cardiol** 2016;67(2):125–30
<https://doi:10.1016/j.jjcc.2015.04.016>
6. MOCARZEL L.; *et al.* Cardiomiopatia Cirrótica: Um Novo Fenótipo Clínico. **Arq Bras Cardiol.**, v. 108, n. 6, p. 564-568, 2017.
<https://doi.org/10.5935/abc.20170066>
7. GONÇALVES-MACEDO L.; *et al.* Pulmonary shunts in severe hepatosplenic schistosomiasis: Diagnosis by contrast echocardiography and their relationship with abdominal ultrasound findings. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 4, p. 1-11, 2017.
<https://doi:10.1371/journal.pntd.0005417>
8. MOTA V. G.; *et al.* Comparison of Doppler Echocardiographic Findings in Patients with Chronic Liver Disease with and without Intrapulmonary Shunt. **Cardiology and Angiology: An International Journal**, v. 4, n. 3, p. 127-134, Sep 2015.

<https://doi:10.9734/ca/2015/20427>

9. LANG R.M. *et al.* Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **J Am Soc Echocardiography**, v. 28, n. 1, p. 1-39, 2015.
<https://doi:10.1016/j.echo.2014.10.003>

10. NAGUEH S.F.; *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 29, n.4, p. 277-314, 2016.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>

11. VEDRINNE, J. M.; *et al.* Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. **Chest**, v. 111, n. 5, p. 1236-1240, 1997.
<https://doi:10.1378/chest.111.5.1236>

12. ABRAMS G.A.; *et al.* Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. **Gastroenterology**, v. 109, n. 4, p. 1283-1288, 1995
[https://doi:10.1016/0016-5085\(95\)90589-8](https://doi:10.1016/0016-5085(95)90589-8)

13. PAVARINO, P. R. *et al.* Contrast echocardiography in the diagnosis of intrapulmonary vascular dilations in patients eligible for liver transplantation. **Arq Bras Cardiol**, v. 82, n. 4, p. 327-336, 2004.
[https:// doi:10.1590/s0066-782x2004000600004](https://doi:10.1590/s0066-782x2004000600004)

14. FERREIRA, P. P. *et al.* Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with decompensated chronic liver disease and its impact on short-term survival. **Arq Gastroenterol [S.I.]**, v. 45, n. 1, p. 34-37, 2008.
<https://doi.org/10.1590/S0004-28032008000100007>

15. AGARWAL, P.D.; *et al.* The clinical significance of intrapulmonary vascular dilations in liver transplant candidates. **Clinical Transplantation**, v. 27. n. 1, p. 148–153, 2013
<https://doi-org.ez16.periodicos.capes.gov.br/10.1111/ctr.12033>

16. RAMACHOTTE, Kamilla Alice de Lima. Dilatação vascular intrapulmonar: características clínicas, capacidade funcional e qualidade de vida em indivíduos a espera de transplante de fígado em um hospital universitário. 2021. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.
<https://doi.org/10.11606/D.17.2021.tde-07022022-145100>

17. POTTER E, MARWICK TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. **JACC Cardiovasc Imaging**, 11(2 Pt 1), p. 260-274, 2018.
<https://doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017>. PMID: 29413646.

18. YUMUSAKA O.; DOULBERIS M. Update on cirrhotic cardiomyopathy: from etiopathogenesis to treatment. **Annals of Gastroenterology (2024)** 37, 1-11
<https://doi.org/10.20524/aog.2024.0885>

19. KIM H.; *et al.* Myocardial structural and functional changes in patients with liver cirrhosis awaiting liver transplantation: a comprehensive cardiovascular magnetic resonance and echocardiographic study. **J Cardiovasc Magn Reson.** v. 22, n. 1, p. 25, 2020
<https://doi:10.1186/s12968-020-00622-2>.

20. SKOULOUDI M.; *et al.* Left atrial strain and ventricular global longitudinal strain in cirrhotic patients using the new criteria of Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium. **Liver Int** 2023;**43**:2727-2742.
<https://doi: 10.1111/liv.15714>

21. RAZPOTNIK M.; *et al.* The prevalence of cirrhotic cardiomyopathy according to different diagnostic criteria. **Liver Int** 2021;**41**:1058-1069.
<https://doi: 10.1111/liv.14769>

22. KÖCKRITZ F.; *et al.* Speckle Tracking Analysis Reveals Altered Left Atrial and Ventricular Myocardial Deformation in Patients with End-Stage Liver Disease. *J Clin Med* 2021;**10**:89.
<https://doi.org/10.3390/jcm10050897>

23. CESARI M.; *et al.* Prevalence and prognostic value of cirrhotic cardiomyopathy as defined according to the proposed new classification. **Clin Exp Hepatol.**; v. 7, p. 270-277, 2021
<https://doi.org/10.5114/ceh.2021.108708>

24. SPANN A.; *et al.* Cirrhotic cardiomyopathy: appraisal of the original and revised criteria in predicting posttransplant cardiac outcomes. **Liver Transpl**, 2022;**28**:1321-1331.
<https://doi.org/10.1002/lt.26460>

25. IZZY M.; *et al.* Cirrhotic cardiomyopathy predicts post-transplant cardiovascular disease: revelations of the new diagnostic criteria. **Liver Transpl** 2021;**27**:876-886.
<https://doi.org/10.1002/lt.26000>

26. SINGH A.D.; *et al.* Impact of cirrhotic cardiomyopathy diagnosed according to different criteria on patients with cirrhosis awaiting liver transplantation: a retrospective cohort study. **Dig Dis Sci** 2022;**67**:5315-5326.
<https://doi.org/10.1007/s10620-022-07412-z>

27. RECTOR W. *et al.* Atrial volume in cirrhosis: relationship to blood volume and plasma concentration of atrial natriuretic factor. **Gastroenterology** 1990;**99**:766-770.
[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)90966-5](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90966-5)

28. POZZI, M. *et al.* Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. **Hepatology [S.I.]**, v. 26, n. 5, p. 1131-7, Nov 1997.
<https://doi.org/10.1002/hep.510260507>

29. MOTA V. G.; MARKMAN B. Echocardiography in chronic liver disease: systematic review. **Arq Bras Cardiol.**, v. 100, n. 4, p. 376-385, 2013.
<https://doi.org/10.5935/abc.20130068>

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista a alta prevalência e relevância clínico-epidemiológica da EHE no Brasil, principalmente em nossa região, sugerimos que pacientes com esta condição sejam avaliados periodicamente com ecocardiograma transtorácico para a pesquisa de CMC e SIP. Mais estudos são necessários para um maior entendimento das alterações cardiopulmonares em pacientes com EHE e para que se possa determinar melhor o papel do ecocardiograma transtorácico no acompanhamento clínico destes pacientes.

9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Conforme evidenciado na discussão dos resultados, o pequeno tamanho da amostra foi a principal limitação deste trabalho e ocorreu, sobretudo, pela dificuldade de recrutamento dos pacientes, principalmente devido ao deslocamento adicional daqueles que residem no interior do Estado para realização dos exames.

Alguns fatores podem ter contribuído para as diferenças encontradas entre os estudos inicial e atual. O ETTc, por ser um exame operador-dependente, apresenta variação inter-observador, o que pode ter contribuído para as diferenças encontradas entre os estudos inicial e atual. Tentou-se minimizar essa limitação através da avaliação do segundo observador, o qual participou do estudo inicial, além de reavaliação das imagens em caso de discordância dos achados entre os observadores do estudo atual.

A diferença dos ecocardiógrafos utilizados para a realização do ETTc, em que pese a crescente evolução tecnológica em relação à resolução e qualidade das imagens, também pode ter contribuído para as diferenças encontradas na comparação entre os estudos, principalmente no que tange à avaliação de SIP, tendo em vista que a confirmação ou exclusão deste achado é fortemente dependente da qualidade da imagem.

A escassez de estudos prévios envolvendo pacientes com EHE e a investigação de CMC limitaram a comparação desse estudo com resultados de estudos anteriores.

REFERÊNCIAS

- ABRAMS G.A.; *et al.* Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. **Gastroenterology**, v. 109, n. 4, p. 1283-1288, 1995
[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90589-8](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90589-8)
- AGARWAL, P.D.; *et al.* The clinical significance of intrapulmonary vascular dilations in liver transplant candidates. **Clinical Transplantation**, v. 27. n. 1, p. 148–153, 2013
<https://doi-org.ez16.periodicos.capes.gov.br/10.1111/ctr.12033>
- BARBOSA, M.; *et al.* Cirrhotic cardiomyopathy: Isn't stress evaluation always required for the diagnosis? **World Journal of Hepatology**, v. 8, n. 3, p. 200-206, 2016.
<https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i3.200>
- BERZIGOTTI A.; *et al.* Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. **Gastroenterology**. 2013; 144(1): 102-111.e1.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.001>
- BOSCH J.; *et al.* The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. **J Hepatol**. 2008; 48(Suppl. 1): S68-92.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.021>
- CESARI M.; *et al.* Prevalence and prognostic value of cirrhotic cardiomyopathy as defined according to the proposed new classification. **Clin Exp Hepatol**. 2021;7:270-277.
<https://doi.org/10.5114/ceh.2021.108708>
- CHUZI, S. *et al.* Association between end-stage liver disease and incident heart failure in an integrated health system. **J Gen Intern Med** 2023;38:2445-2452.
<https://doi.org/10.1007/s11606-023-08199-z>
- FALLON, M. B.; *et al.* The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome, **Gastroenterology**, Volume 113, Issue 2, 1997, Pages 606-614
<https://doi.org/10.1053/gast.1997.v113.pm9247483>

FARIA J. L.; *et al.* Pulmonary schistosomatic arteriovenous fistulas producing a new cyanotic syndrome in Manson's Schistosomiasis. **Am. Heart J.** 1959 Oct;58(4):556-67.

[https://doi.org/10.1016/0002-8703\(59\)90090-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(59)90090-0)

FERREIRA, P. P. *et al.* Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with decompensated chronic liver disease and its impact on short-term survival. **Arq Gastroenterol [S.I.]**, v. 45, n. 1, p. 34-37, 2008.

<https://doi.org/10.1590/S0004-28032008000100007>

GANDHI, K.; *et al.* Hepatopulmonary syndrome: An update. **World Journal of Hepatology**, v. 13, n. 11, p. 1699-1706, 2021.

<https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i11.1699>

GONÇALVES-MACEDO, L.; *et al.* 2017. Schistosomiasis and hepatopulmonary syndrome: the role of concomitant liver cirrhosis. **Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz**, 112(7), 469–473, 2017

<https://doi.org/10.1590/0074-02760160383>.

GONÇALVES, L.M.; DOMINGUES, A.L.; *et al.* Pulmonary shunts in severe hepatosplenic schistosomiasis: Diagnosis by contrast echocardiography and their relationship with abdominal ultrasound findings. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 4, p. 1-11, 2017.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005417>

HERVÉ P.; *et al.* Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. **Eur Respir J**, v. 11, n. 5, p. 1153-1166, 1998.

<https://doi.org/10.1183/09031936.98.11051153>

HOPKINS W.E. *et al.* Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. **Am J Cardiol**, v. 70, n.4, p. 516-519, 1992

[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)91200-n](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)91200-n)

HOGG J.C.; *et al.* Erythrocyte and polymorphonuclear cell transit time and concentration in human pulmonary capillaries. **Journal of Applied Physiology**, v. 77, n. 4, p. 1795-1800, 1994.

<https://doi.org/10.1152/jappl.1994.77.4.1795>

IZZY MJ, VANWAGNER LB. Current Concepts of Cirrhotic Cardiomyopathy. **Clin Liver Dis.** 2021 May;25(2):471-481.

<https://doi.org/10.1016/j.cld.2021.01.012>

KIM B.; *et al.* Characteristics and prevalence of intrapulmonary shunt detected by contrast echocardiography with harmonic imaging in liver transplant candidates. **Am J Cardiol.**, v. 94, n. 4, p. 525-8, 2004.

<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.04.074>

KIM H.; *et al.* Myocardial structural and functional changes in patients with liver cirrhosis awaiting liver transplantation: a comprehensive cardiovascular magnetic resonance and echocardiographic study. **J Cardiovasc Magn Reson.** v. 22, n. 1, p. 25, 2020

<https://doi.org/10.1186/s12968-020-00622-2>.

KÖCKRITZ F.; *et al.* Speckle Tracking Analysis Reveals Altered Left Atrial and Ventricular Myocardial Deformation in Patients with End-Stage Liver Disease. *J Clin Med* 2021;**10**:89.

<https://doi.org/10.3390/jcm10050897>

KROWKA M.; *et al.* Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in liver transplant candidates. Screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. **Chest**, v. 97, n. 5, p. 1165-1170, 1990.

<https://doi.org/10.1378/chest.97.5.1165>

LAMBERTUCCI J.R. Revisiting the concept of hepatosplenic schistosomiasis and its challenges using traditional and new tools. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 2, p. 130-136, 2014.

<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0186-2013>

LANG R.M. *et al.* Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **J Am Soc Echocardiography**, v. 28, n. 1, p. 1-39, 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>

MACEDO, L.G.; *et al.* Ocorrência de síndrome hepatopulmonar em pacientes cirróticos candidatos a transplante de fígado. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 4, p. 432-440, 2010.

<https://doi.org/10.1590/S1806-37132010000400007>

MCMULLAN, D.M; RIEMER R.K. Embryology and anatomy of intrapulmonary shunts. **Echocardiography**; 2015; 32 Suppl 3:S190-4.

<https://doi:10.1111/echo.12888>.

MIMIDIS K. P.; *et al.* Evaluation of contrast echocardiography and lung perfusion scan in detecting intrapulmonary vascular dilatation in normoxemic patients with early liver cirrhosis. **Hepatogastroenterology**, v. 45, n. 24, p. 2303-7, 1998.

MOCARZEL L.; *et al.* Cardiomiopatia Cirrótica: Um Novo Fenótipo Clínico. **Arq Bras Cardiol.**, v. 108, n. 6, p. 564-568, 2017.

<https://doi.org/10.5935/abc.20170066>

MOLLER S. *et al.* New insights into cirrhotic cardiomyopathy. **Int J Cardiol.** 2013 Aug 20;167(4):1101-8.

<https://doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.089>

MOLLER S. *et al.* An update on cirrhotic cardiomyopathy. **Expert Rev Gastroenterol Hepatol.** 2019 May;13(5):497-505.

<https://doi:10.1080/17474124.2019.1587293>

MOTA V. G.; MARKMAN B. Echocardiography in chronic liver disease: systematic review. **Arq Bras Cardiol.**, v. 100, n. 4, p. 376-385, 2013.

<https://doi:10.5935/abc.20130068>

MOTA V. G.; *et al.* Comparison of Doppler Echocardiographic Findings in Patients with Chronic Liver Disease with and without Intrapulmonary Shunt. **Cardiology and Angiology: An International Journal**, v. 4, n. 3, p. 127-134, Sep 2015.

<https://doi:10.9734/ca/2015/20427>

NAGUEH S.F.; *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 29, n.4, p. 277-314, 2016.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>

PAVARINO, P. R. *et al.* Contrast echocardiography in the diagnosis of intrapulmonary vascular dilations in patients eligible for liver transplantation. **Arq Bras Cardiol**, v. 82, n. 4, p. 327-336, 2004.

<https://doi.org/10.1590/s0066-782x2004000600004>

PREMKUMAR, M.; *et al.* Overview of Complications in Cirrhosis. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, v. 12, n.6, p. 1150-1174, 2022.

<https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.04.021>.

POZZI, M. *et al.* Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. **Hepatology [S.I.]**, v. 26, n. 5, p. 1131-7, Nov 1997.

<https://doi.org/10.1002/hep.510260507>

RAEVEN, S.; *et al.* Hepatopulmonary syndrome. **JHEP Reports**, v. 4, n. 9, p. 1-8, 2022.

<https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100527>

RAMACHOTTE, Kamilla Alice de Lima. Dilatação vascular intrapulmonar: características clínicas, capacidade funcional e qualidade de vida em indivíduos a espera de transplante de fígado em um hospital universitário. 2021. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021. doi:10.11606/D.17.2021.tde-07022022-145100. Acesso em: 2024-07-31.

<https://doi.org/10.11606/D.17.2021.tde-07022022-145100>

RAZPOTNIK M.; *et al.* The prevalence of cirrhotic cardiomyopathy according to different diagnostic criteria. **Liver Int** 2021;**41**:1058-1069.

<https://doi.org/10.1111/liv.14769>

RECTOR W. *et al.* Atrial volume in cirrhosis: relationship to blood volume and plasma concentration of atrial natriuretic factor. **Gastroenterology** 1990;99:766-770.

[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)90966-5](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90966-5)

RICHTER J.; *et al.* Report of the second satellite symposium on ultrasound in schistosomiasis. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 2001; 96(Suppl.):151-6.

<https://doi.org/10.1590/S0074-02762001000900023>

SAMPAIO F.; *et al.* Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: A tissue- Doppler and speckle tracking echocardiography study. **Liver Int.**, v. 33, n. 8, p. 1158-1165, 2013.

<https://doi: 10.1111/liv.12187>

SANTA-CRUZ R. A.; *et al.* Clinical predictors and characteristics of patients with chronic liver disease and intrapulmonary shunts. **Clin Cardiol**. 2005;28(9):437-41.

<https://doi:10.1002/clc.4960280910>

SINGH A.D.; *et al.* Impact of cirrhotic cardiomyopathy diagnosed according to different criteria on patients with cirrhosis awaiting liver transplantation: a retrospective cohort study. **Dig Dis Sci** 2022;67:5315-5326.

<https://doi: 10.1007/s10620-022-07412-z>

SKOULOUDI M.; *et al.* Left atrial strain and ventricular global longitudinal strain in cirrhotic patients using the new criteria of Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium. **Liver Int** 2023;**43**:2727-2742.

<https://doi: 10.1111/liv.15714>

SONNY A.; *et al.* Impact and persistence of cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation. **Clin Transplant** 2016;30(9):986–93.

<https://doi:10.1111/ctr.12778>

SPANN A.; *et al.* Cirrhotic cardiomyopathy: appraisal of the original and revised criteria in predicting posttransplant cardiac outcomes. **Liver Transpl**, 2022;**28**:1321-1331.

<https://doi:10.1002/lt.26460>

VEDRINNE, J. M.; *et al.* Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. **Chest**, v. 111, n. 5, p. 1236-1240, 1997.

<https://doi.org/10.1378/chest.111.5.1236>

VELTHUIS S.; *et al.* Clinical implications of pulmonary shunting on saline contrast echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr.**, v. 28, n. 3, p. 255-263, 2015

<https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.12.008>

YUMUSAKA O.; DOULBERIS M. Update on cirrhotic cardiomyopathy: from etiopathogenesis to treatment. **Annals of Gastroenterology (2024) 37, 1-11**

<https://doi.org/10.20524/aog.2024.0885>

ZARDI, E.M.; *et al.* Cirrhotic cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol [S.I.]**, v. 56, n. 7, p. 539-49, Aug 2010.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.075>

ZARDI, E.M.; *et al.* Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and postliver transplantation phase. **J Cardiol** 2016;67(2):125–30

<https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.04.016>

ZAMIRIAN M. *et al.* Left atrial volume: A novel predictor of hepatopulmonary syndrome. **Am J Gastroenterol.**, v. 102, n. 7, p. 1392-1396, 2007.

<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01228.x>

APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **ACHADOS ECODOPPLERCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA COM *SHUNT* INTRAPULMONAR QUANDO COMPARADOS AOS SEM *SHUNT***, que está sob a responsabilidade do pesquisador PAULO FERNANDO QUERETTE, com endereço em Av. Prof. Moraes Rego, S/N- Cidade Universitária, CEP:50670-420, Serviço de Ecocardiografia do HC-UFPE, telefone: (81) 2126-3847; celular: (81) 971086919; e-mail: paulo.querette@ufpe.br.

Também participam desta pesquisa o(s) pesquisadore(s): Dra. Liana Gonçalves de Macêdo Farsoun, telefone: (81) 99696-5911 e está sob a orientação de: Prof. Dr. Brivaldo Markmann Filho, telefone: (81) 99975546, e-mail: brivaldomarkman@uol.com.br

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

O (a) senhor (a) estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Prezado Sr(a)., esta pesquisa pretende avaliar como está o funcionamento do seu coração após 10 anos da sua avaliação cardiológica inicial. O objetivo é verificar se houve surgimento de novas alterações ou progressão de alterações cardiovasculares previamente existentes.

Essa avaliação será feita com um ecocardiograma transtorácico (“ultrassom” do coração) a ser realizado no Serviço de Ecocardiografia do HC-UFPE mediante agendamento prévio. Para realização desse exame, será necessário que seja puncionada uma veia no braço direito para infusão de soro fisiológico. A duração aproximada desse exame é de 40 min e é realizado com o paciente acordado, não havendo necessidade de anestesia e/ou sedação.

O ecocardiograma transtorácico é um exame que não apresenta riscos. No entanto, a punção da veia no braço pode ocasionar dor, inflamação, inchaço ou hematoma no local de introdução da agulha. Serão tomadas todas as medidas necessárias para diminuir o risco dessas

complicações como a boa limpeza da região, evitar puncionar várias vezes o mesmo local, checar se o cateter venoso está corretamente inserido na veia e com boa fixação na pele.

Como benefícios em participar desta pesquisa, o Sr(a) terá acesso a avaliações, clínica e ecocardiográfica, detalhadas sobre o funcionamento do coração e receberá orientação de tratamento se houver necessidade. Também poderá tirar dúvidas sobre o estudo e o resultado do exame em qualquer momento e também depois que o estudo estiver terminado, porque todas as informações estarão no seu prontuário e poderão ser vistas por seu médico no ambulatório onde o Sr.(a) normalmente é atendido(a).

Não haverá benefícios diretos por se tratar de um estudo observacional. Poderá haver benefícios indiretos, como a obtenção do laudo do ETTc, além de uma possível antecipação na posição em lista para realização de transplante hepático a depender do caso. Poderá haver ainda benefícios para sociedade com o incremento dos conhecimentos científicos a respeito do tema em estudo.

Esclarecemos que os participantes dessa pesquisa têm plena liberdade de se recusar a participar do estudo e que esta decisão não acarretará penalização por parte dos pesquisadores. Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. As imagens do ecocardiograma e os laudos escritos ficarão armazenados em pastas no computador pessoal do pesquisador, no endereço acima informado pelo período de mínimo 5 anos após o término da pesquisa.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, o (a) senhor (a) poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 – Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br).**

Pesquisador Responsável: Dr. Paulo Fernando Querette

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **ACHADOS ECODOPPLERCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA COM *SHUNT* INTRAPULMONAR QUANDO COMPARADOS AOS SEM *SHUNT*** como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Impressão
digital
(opcional)

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar.

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE B - ARTIGO NA VERSÃO EM INGLÊS

Echocardiographic Findings in Patients with Hepatosplenic Schistosomiasis: An Evolutionary Comparison

Paulo Querette¹, Liana Gonçalves-Macedo Farsoun², Melissa de Moura Rolim², Edmundo Pessoa Lopes³, Ana Lúcia Coutinho Domingues³, Brivaldo Markman-Filho^{1,4}.

¹ Postgraduate Program in Translational Health, Center of Medical Sciences, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, 50670-420, Brazil.

² Postgraduate Program in Tropical Medicine, Center of Medical Sciences, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, 50670901, Brazil.

³ Gastroenterology Division, Hospital das Clínicas/EBSERH - Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, 50670901, Brazil.

⁴ Cardiology Division, Hospital das Clínicas/EBSERH - Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, 50670901, Brazil.

Corresponding author: Paulo Fernando Querette, MD, Postgraduate Program in Translational Health, Prof. Moraes Rego Avenue, 1235, Federal University of Pernambuco, Recife -PE, Brazil. ZIP Code: 50670-420.

Email: paulo.querette@ufpe.br

Telephone: +55 81 2126-8517

ABSTRACT

Background

Intrapulmonary shunt (IPS) and cirrhotic cardiomyopathy (CCM) are complications that impact the clinical course of patients with liver cirrhosis (LC) and/or portal hypertension (PH), with significant clinical relevance due to the associated increase in mortality. These conditions are less frequently investigated in patients with hepatosplenic schistosomiasis (HSS), a major cause of non-cirrhotic PH in Brazil. This study aimed to describe echocardiographic findings and investigate IPS and CCM in patients with HSS ten years after the initial IPS assessment.

Methods

A total of 25 patients underwent transthoracic echocardiography (TTE). In 23 patients, the examination was performed with contrast.

Results

IPS was identified in nine patients (39%) and was significantly associated with increased interventricular septal (IVS) thickness ($p=0.021$). Mean values for left ventricular ejection fraction (LVEF), global longitudinal strain (GLS), and left atrial volume index (LAVi) were 60.5%, -18.48%, and 42 ml/m², respectively. Diastolic function was impaired in ten patients, predominantly with grade II dysfunction (60%). Thirteen patients (52%) met the diagnostic criteria for CCM. Compared to previous TTE, a significant reduction was observed in LVEF and lateral E/e' ratio ($p<0.001$), alongside a significant increase in IVS thickness ($p<0.007$), LAVi ($p<0.001$), and pulmonary artery systolic pressure ($p<0.014$).

Conclusion

The occurrence of IPS was comparable to that reported in studies of patients with LC and it was associated with an increase in IVS thickness. Progressive decline of cardiac function consistent with CCM was observed, suggesting that such a condition may develop in patients with HSS.

Keywords: Schistosomiasis; Portal hypertension; Intrapulmonary vascular dilations; Cardiomyopathy; Echocardiography

Introduction

Chronic liver disease (CLD), manifested as cirrhosis (LC) and/or portal hypertension (PH), often progresses with systemic complications, notably cirrhotic cardiomyopathy (CCM) and intrapulmonary shunt (IPS), due to the clinical relevance and increased morbidity and mortality associated with these conditions. Both conditions are diagnosed through transthoracic echocardiography (TTE), with contrast echocardiography (cTTE) added for the investigation of IPS (Krowka et al., 1990; Zardi et al., 2010).

IPS results from intrapulmonary vascular dilations (IPVD) and can lead to pulmonary oxygenation alterations, predisposing to the development of portal hypertension syndrome (PHS), a condition associated with worse clinical outcomes and higher mortality rates, as well as causing structural cardiac changes (Raevens et al., 2022; Zamirian et al., 2007).

CCM impacts clinical progression before and after liver transplantation (LT), and there has been a drive to better understand its pathogenesis, refine the tests and criteria used for its detection, and implement earlier diagnostic and therapeutic strategies to reduce morbidity and mortality in patients (Zardi et al., 2016; Mocarzel et al., 2017).

However, IPS and CCM are usually described in patients with advanced cirrhosis or those on the liver transplant list, with few studies evaluating these conditions in patients with hepatosplenic schistosomiasis (HSS), a major cause of non-cirrhotic portal hypertension (NCPH) in Brazil (Gonçalves-Macedo *et al.*, 2017).

This study described the echocardiographic findings of patients with HSS, with and without IPS, and compared them with the findings from an initial cross-sectional study of the same group of patients, conducted between 2010 and 2012, at a reference Hepatology hospital center (Mota *et al.*, 2015).

Material and Methods

Study Design

Prospective case series with an analytical approach.

Patient Selection

Patients who participated in the initial cross-sectional study conducted between April 2010 and December 2012 for the diagnosis of IPS were included.

Performance of TTE and cTTE

The patients underwent TTE/cTTE at the Echocardiography service of HC-UFPE from May 2023 to January 2024. A Philips Epic 7™ echocardiography device was used, with the S5-1 sectoral transducer. Images were obtained in the two-dimensional mode, and the evaluation, grading, and interpretation of the echocardiographic variables followed the ASE recommendations (Lang *et al.*, 2015; Nagueh *et al.*, 2016). For the contrast examination, a 0.9% saline solution was infused into a peripheral vein in the right upper limb (RUL) using a needle of varying size, connected to a three-way set adapted to two 10 ml syringes, one of which contained 10 ml of saline solution. The bubbles were manually produced by shaking the solution between the two syringes and injected quickly afterward. The ultrasound transducer was positioned at the apical four-chamber view, with the patient in the left lateral decubitus position, and the echocardiographic images were set to the second harmonic mode. This procedure was repeated up to three times for each patient, and the images were analyzed by two echocardiographer's at separate times, with agreement required between them regarding the results. The examination was considered indicative of IPS when bubbles were detected in the left atrium (LA) after four to six cardiac cycles of contrast observation in the right atrium (RA)

in at least one of the injections. The grading of IPS followed a semi-quantitative methodology considering the number of bubbles observed in the left ventricle (LV): grade 1 – few bubbles; grade 2 – moderate number of bubbles; grade 3 – numerous bubbles but without endocardial border definition; grade 4 – numerous bubbles with clear endocardial border definition (Vedrinne et al., 1997).

Data Analysis

A descriptive analysis was performed with the presentation and distribution of the measured variables in absolute and relative numbers, mean, and standard deviation. For the analysis of qualitative variables, the chi-square test or Fisher's exact test was applied when necessary. To evaluate the assumption of normality of the morphofunctional echocardiographic variables, the Kolmogorov-Smirnov test was applied. For the analysis of quantitative variables (morphofunctional echocardiographic) according to the presence of shunt, the independent t-test was used. For the comparative analysis of morphofunctional echocardiographic variables (before and after), the paired t-test was used (Zar, 1996). All conclusions were made at a significance level of 5%. The software used were Excel v16.31 and SPSS v25.0.

Ethical Aspects

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Center for Health Sciences at the Federal University of Pernambuco (CAAE 67532923.5.0000.5208, opinion 6.026.192) granted on April 27, 2023. All patients were informed about the research objective, consented to participate, and signed the Informed Consent Form (ICF).

Results

The study sample consisted of 25 individuals, with a mean age of 63.44 ± 11.49 years. Table 1 shows the distribution of patients according to sociodemographic and clinical characteristics. In two patients, venous puncture was not achieved due to technical difficulties, which precluded the use of contrast for evaluation. IPS was observed in nine of the 23 patients who underwent cTTE (39.13%; CI: 19.71% – 61.46%), with seven of these patients presenting grade 1 and two, grade 2 (Table 1).

Table 1 – Distribution of Patients by Sociodemographic and Clinical Characteristics, Recife-PE, 2024

Sociodemographic and clinical Characteristics	N	%
Age group		
Up to 60	8	32,0
61 to 70	9	36,0
≥ 71	8	32,0
Sex		
Male	11	44,0
Female	14	56,0
Cause of liver disease		
HSS	17	68,0
HSS / LC	8	32,0
IPS¹		
Yes	9	39,1
No	14	61,0
Grade of IPS¹		
1	7	78
2	2	22
Death		
Yes	1	4,0
No	24	96,0

Source: Author (2024)

CCM: cirrhotic cardiomyopathy; HSS: hepatosplenic schistosomiasis; LC: liver cirrhosis; IPS: intrapulmonary shunt;

¹Two patients did not undergo cTTE.

The morphofunctional echocardiographic findings are shown in Table 2.

Table 2 - Morphofunctional Echocardiographic Findings, Recife-PE, 2024

	N	Minimal	Maximum	Mean	SD
LVEF	25	48,00	70,00	60,50	5,67
GLS	25	-22,40	-14,70	-18,48	2,09
LVEDD	25	40,00	60,00	46,80	4,74
LVESD	25	27,00	45,00	31,67	4,97
IVS	25	7,00	16,00	10,14	1,73
LVPW	25	7,00	11,00	9,10	0,96
LVMi	25	60,00	137,00	92,80	21,54
LAVi	25	18,20	60,00	42,05	12,06
PASP#	24	19,00	63,00	30,50	11,14
E wave	25	48,00	136,00	83,13	21,19
A wave	25	38,00	133,00	77,04	24,40
E/A ratio	25	0,54	2,37	1,17	0,43
Lateral e' wave	25	4,42	18,00	9,84	3,15
Lateral a' wave	25	4,00	15,40	9,46	2,77
Lateral E/e'	25	3,00	19,00	8,92	4,07
Septal e' wave	25	2,87	11,80	7,64	2,21
Septal a' wave	25	4,00	10,80	8,39	1,77

Mean e' wave	25	3,65	14,90	8,74	2,49
Mean E/e'	25	3,00	19,00	9,93	4,17
TRV#	24	2,00	3,81	2,57	0,48

Source: Author (2024)

SD: standard deviation; LVEF: left ventricular ejection fraction; GLS: global longitudinal strain; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVESD: left ventricular end-systolic diameter; IVS: interventricular septum; LVPW: left ventricular posterior wall thickness; LVMI: left ventricular mass index; LAVi: left atrial volume index; PASP: pulmonary artery systolic pressure; TRV: tricuspid regurgitation peak velocity.

TRV and PASP measurements were not obtained in one patient.

Diastolic function was normal in 13 patients (52%). Among those with diastolic dysfunction, four had mild dysfunction (16%) and six had moderate dysfunction (24%). Two patients had an indeterminate result.

It was found that 13 patients (52%; CI: 31.31% – 72.20%) met criteria for CCM (shown in Table 3). Of these, nine (69%) had isolated HSS.

Table 3 - Echocardiographic Parameters Used for the Diagnosis of CCM, Recife-PE, 2024

	LVEF	GLS	SD	LAVi	E	e'	E/e'	TRV	DD	CLD
1	0,62	16,80	+	29,34	48	11	4	2,12	+	HSS / LC
2	0,70	17,20	+	50	101	8	12	3,39	+	HSS
3	0,60	16,70	+	41,5	100	10	10	X	INC	HSS
4	0,59	18,20	-	60	136	7,5	18	3,37	+	HSS
5	0,48	17,10	+	49	69	5	15	2,12	+	HSS
6	0,48	15,40	+	32	78	4	19	2,50	+	HSS / LC
7	0,54	16,30	+	48,7	75	8	9	2,24	-	HSS
8	0,68	17,90	+	22,2	62	7	9	2,22	-	HSS
9	0,60	16,20	+	35	72	3	25	2,70	+	HSS
10	0,64	14,70	+	58	99	5	18	2,66	+	HSS
11	0,53	16,20	+	56,5	63	6	10	2,93	+	HSS / LC
12	0,56	17,00	+	28	56	12	4	2,26	-	HSS
13	0,64	22,40	-	55	110	6	18	3,81	+	HSS / LC

Source: Author (2024)

CCM: cirrhotic cardiomyopathy; LVEF: left ventricular ejection fraction; GLS: global longitudinal strain; SD: systolic dysfunction; LAVi: left atrial volume index; TRV: tricuspid regurgitation peak velocity; DD: diastolic dysfunction; CLD: cause of liver disease INC: inconclusive.

The echocardiographic findings were analyzed by comparing groups with and without IPS (Tables 4 and 5). The group with IPS showed a greater thickness of the left ventricular septal wall compared to the group without IPS (p-value = 0.021). No significant differences were observed for other variables.

Table 4 - Morphofunctional Echocardiographic Findings in Groups with and without IPS, Recife-PE, 2024

	N*	Minimal	Maximum	Mean	SD	p-value
LVEF						
With IPS	9	55,50	67,00	61,89	3,25	
No IPS	14	48,00	70,00	59,31	6,80	0,304

GLS

With IPS	9	-22,40	-14,70	-18,56	2,58	
No IPS	14	-21,00	-15,40	-18,11	1,75	0,628

LVEDD

With IPS	9	41,00	48,00	45,00	2,24	
No IPS	14	40,00	60,00	48,07	5,84	0,092

LVESD

With IPS	9	28,00	31,50	29,83	1,15	
No IPS	14	27,00	45,00	33,05	6,33	0,084

IVS

With IPS	9	9,00	16,00	11,22	2,11	
No IPS	14	7,00	11,00	9,50	1,22	0,021

LVPW

With IPS	9	8,00	11,00	9,33	1,00	
No IPS	14	7,00	10,00	8,86	0,95	0,263

LVMi

With IPS	9	68,00	133,00	96,11	24,48	
No IPS	14	60,00	137,00	90,50	21,78	0,572

LAVi

With IPS	9	28,00	58,00	43,25	11,33	
No IPS	14	18,20	60,00	41,22	13,62	0,714

PSAP[#]

With IPS	9	19,00	63,00	31,33	13,31	
No IPS	13	19,00	51,00	30,15	10,39	0,818

E Wave

With IPS	9	48,00	121,00	82,22	24,38	
No IPS	14	62,00	136,00	83,86	20,66	0,864

A Wave

With IPS	9	38,00	133,00	82,00	29,47	
No IPS	14	47,00	118,00	75,00	19,88	0,502

E/A Ratio

With IPS	9	0,54	2,37	1,12	0,54	
No IPS	14	0,66	2,12	1,17	0,38	0,760

Lateral e' wave

With IPS	9	4,42	18,00	10,36	4,66	
No IPS	14	6,60	13,00	9,77	1,90	0,725

Lateral a' wave

With IPS	9	4,50	13,70	9,59	2,85	
No IPS	14	5,20	12,40	9,34	2,04	0,805

Septal e' wave

With IPS	9	2,87	11,80	8,21	3,02	
No IPS	14	4,00	10,00	7,25	1,73	0,338

Septal a' wave

With IPS	9	6,08	10,80	9,18	1,56	
No IPS	14	5,20	10,10	8,10	1,47	0,106

Average e' wave

With IPS	9	3,65	14,90	9,29	3,63	0,559
No IPS	14	5,30	11,05	8,51	1,67	

Average E/e' ratio

With IPS	9	3,00	19,00	10,37	6,03	0,739
No IPS	14	7,00	18,00	9,63	3,06	

TRV[#]

With IPS	9	2,00	3,81	2,62	0,54	0,734
No IPS	13	2,00	3,39	2,55	0,47	

Source: Author (2024)

SD: standard deviation; LVEF: left ventricular ejection fraction; GLS: global longitudinal strain; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVESD: left ventricular end-systolic diameter; IVS: interventricular septum; LVPW: left ventricular posterior wall thickness; Indexed LVM: left ventricular mass index; Indexed LAV: left atrial volume Index; PASP: pulmonary artery systolic Pressure; TRV: tricuspid regurgitation peak velocity.

*Sample size in the table is 23 as IPS could not be assessed in two patients.

PSAP and TRV measurements were not obtained in one patient.

Table 5 - Evaluation of Diastolic Function in Groups with and without IPS, Recife-PE, 2024

LV diastolic function					p-value
	With IPS		No IPS		
	N*	%	N*	%	
Undetermined	1	50,0	1	50,0	0,926
Normal	4	33,3	8	66,7	
Mild dysfunction	2	50,0	2	50,0	
Moderate dysfunction	2	40,0	3	60%	

Source: The Author (2024)

*The N is 23 patients as ETTc was not performed on two patients.

In the comparative analysis with the initial study, there were no significant differences regarding the occurrence of IPS ($p = 0.400$) in the 23 patients studied. Notably, three patients who did not have IPS in the initial study presented it in the current study, while IPS previously observed in six patients became undetectable.

When comparing echocardiographic findings between the initial and current studies, the current study showed a significant reduction in the values of LVEF, lateral e' wave, lateral a' wave, and E/e' lateral ratio, and a significant increase in the values of LVEDD, IVS, LA volume index (LAVi), and PASP (Table 6).

Table 6 - Morphofunctional Findings in ETT in the Initial and Current Studies, Recife-PE, 2024

	N	Minimal	Maximum	Average	DP	p-value
LVEF						
Initial	25	60,00	86,00	71,92	7,11	<0,001
Current	25	48,00	70,00	60,50	5,67	
LVEDD						
Initial	25	36,00	60,00	46,96	5,40	0,866
Current	25	40,00	60,00	46,80	4,74	

LVESD						
Initial	25	20,00	39,00	27,56	5,04	
Current	25	27,00	45,00	31,67	4,97	<0,001
IVS						
Initial	25	7,00	12,00	9,04	1,27	
Current	25	7,00	16,00	10,14	1,73	0,007
LVPW						
Initial	25	7,00	10,00	8,56	0,82	
Current	25	7,00	11,00	9,10	0,96	0,058
LVMi						
Initial	25	55,00	158,00	96,44	21,68	
Current	25	60,00	137,00	92,80	21,54	0,474
LAVi						
Initial	25	21,00	44,00	31,00	5,82	
Current	25	18,20	60,00	42,05	12,06	<0,001
PSAP[#]						
Initial	24	15,00	46,00	24,58	10,27	
Current	24	19,00	63,00	30,50	11,14	0,014
E Wave						
Initial	25	55,80	129,00	83,43	18,40	
Current	25	48,00	136,00	83,13	21,19	0,946
A Wave						
Initial	25	45,50	130,00	76,08	20,32	
Current	25	38,00	133,00	77,04	24,40	0,770
E/A Ratio						
Initial	25	0,65	1,94	1,16	0,35	
Current	25	0,54	2,37	1,17	0,43	0,950
Lateral e' wave						
Initial	25	9,00	38,90	17,92	7,07	
Current	25	4,42	18,00	9,84	3,15	<0,001
Lateral a' wave						
Initial	25	6,70	25,80	15,15	4,80	
Current	25	4,00	15,40	9,46	2,77	<0,001
Lateral E/e'						
Initial	25	2,62	9,47	5,18	1,95	
Current	25	3,00	19,00	8,92	4,07	<0,001

Source: The Author (2024)

SD: standard deviation; LVEF: left ventricular ejection fraction; GLS: global longitudinal strain; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVESD: left ventricular end-systolic diameter; IVS: interventricular septum; LVPW: left ventricular posterior wall; LVMi: left ventricular mass index; LAVi: left atrial volume index; PASP: pulmonary artery systolic pressure.

In one patient, the PASP measurement could not be obtained.

Among patients with IPS, echocardiographic characteristics of the initial and current studies were compared. A significant reduction in the mean values of LVEF, lateral e' wave, and lateral a' wave was observed in the current study, along with a significant increase in the mean values of LVESD, IVS, LAVi, and E/e' lateral ratio (Table 7).

Table 7 - Morphofunctional Findings in ETT in the Initial and Current Studies in the Group with IPS, Recife-PE, 2024

	N	Minimal	Maximum	Mean	SD	p-value
LVEF						
Initial	9	64,00	86,00	74,67	7,25	
Current	9	55,50	67,00	61,89	3,25	0,001
LVEDD						
Initial	9	36,00	51,00	45,67	4,24	
Current	9	41,00	48,00	45,00	2,24	0,733
LVESD						
Initial	9	20,00	33,00	25,56	4,22	
Current	9	28,00	31,50	29,83	1,15	0,024
IVS						
Initial	9	8,00	10,00	9,11	0,60	
Current	9	9,00	16,00	11,22	2,11	0,014
LVPW						
Initial	9	8,00	9,00	8,67	0,50	
Current	9	8,00	11,00	9,33	1,00	0,169
LVMi						
Initial	9	67,00	127,00	96,33	17,64	
Current	9	68,00	133,00	96,11	24,48	0,985
LAVi						
Initial	9	25,52	44,00	33,45	6,66	
Current	9	28,00	58,00	43,25	11,33	0,040
PSAP[#]						
Initial	9	15,00	46,00	32,22	11,37	
Current	9	19,00	63,00	31,33	13,31	0,827
E Wave						
Initial	9	77,40	129,00	92,20	15,46	
Current	9	48,00	121,00	82,22	24,38	0,166
A Wave						
Initial	9	58,60	119,00	74,33	18,94	
Current	9	38,00	133,00	82,00	29,47	0,316
E/A Ratio						
Initial	9	0,72	1,58	1,29	0,27	
Current	9	0,54	2,37	1,12	0,54	0,350
Lateral e' wave						
Initial	9	9,00	34,90	20,47	7,38	
Current	9	4,42	18,00	10,36	4,66	<0,001
Lateral a' wave						
Initial	9	8,30	18,80	13,41	3,47	
Current	9	4,50	13,70	9,59	2,85	0,042
Lateral E/e' ratio						
Initial	9	2,78	9,47	5,08	2,10	
Current	9	3,00	17,00	9,33	5,48	0,012

Source: The Author (2024)

SD: standard deviation; LVEF: left ventricular ejection fraction; GLS: global longitudinal strain; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVESD: left ventricular end-systolic diameter; IVS: interventricular septum; LVPW: left ventricular posterior wall; LVMi: left ventricular mass index; LAVi: left atrial volume index; PASP: pulmonary artery systolic pressure.

In one patient, the PASP measurement could not be obtained.

In Table 8, echocardiographic characteristics of the initial and current studies were compared in the group without IPS. In the current study, significant reductions in LVEF, lateral e' wave, and lateral a' wave values were observed, alongside a significant increase in LVESD, LAVi, PASP, and E/e' lateral ratio values.

Table 8 - Morphofunctional Findings in ETT in the Initial and Current Studies in the Group without IPS, Recife-PE, 2024

	N	Minimal	Maximum	Mean	SD	p-value
LVEF						
Initial	14	60,00	81,00	69,43	6,71	
Current	14	48,00	70,00	59,31	6,80	<0,001
LVEDD						
Initial	14	39,00	60,00	47,64	6,39	
Current	14	40,00	60,00	48,07	5,84	0,724
LVESD						
Initial	14	21,00	39,00	29,07	5,50	
Current	14	27,00	45,00	33,05	6,33	0,004
IVS						
Initial	14	7,00	12,00	9,21	1,53	
Current	14	7,00	11,00	9,50	1,22	0,500
LVPW						
Initial	14	7,00	10,00	8,71	0,83	
Current	14	7,00	10,00	8,86	0,95	0,655
LVMi						
Initial	14	55,00	158,00	98,93	24,99	
Current	14	60,00	137,00	90,50	21,78	0,119
LAVi						
Initial	14	21,00	39,01	29,65	5,00	
Current	14	18,20	60,00	41,22	13,62	0,001
PASP[#]						
Initial	13	15,00	34,00	19,92	6,37	
Current	13	19,00	51,00	30,15	10,39	0,001
E Wave						
Initial	14	55,80	108,00	77,79	18,53	
Current	14	62,00	136,00	83,86	20,66	0,340
A Wave						
Initial	14	46,80	130,00	79,14	21,36	
Current	14	47,00	118,00	75,00	19,88	0,157

E/A Ratio						
Initial	14	0,65	1,94	1,05	0,40	
Current	14	0,66	2,12	1,17	0,38	0,170
Lateral e' wave						
Initial	14	9,30	38,90	16,43	7,02	
Current	14	6,60	13,00	9,77	1,90	0,006
Lateral a' wave						
Initial	14	6,70	25,80	16,89	5,19	
Current	14	5,20	12,40	9,34	2,04	<0,001
Lateral E/e' ratio						
Initial	14	2,62	8,41	5,20	1,87	
Current	14	6,00	19,00	8,50	3,39	<0,001

Source: The Author (2024)

SD: standard deviation; LVEF: left ventricular ejection fraction; GLS: global longitudinal strain; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVESD: left ventricular end-systolic diameter; IVS: interventricular septum; LVPW: left ventricular posterior wall; LVMi: left ventricular mass index; LAVi: left atrial volume index; PASP: pulmonary artery systolic pressure.

In one patient, the PASP measurement could not be obtained.

Discussion

This is the first study to prospectively evaluate, ten years after the initial assessment, the morphofunctional echocardiographic aspects and the presence and degree of intrapulmonary shunt (IPS) in patients with hepatopulmonary syndrome (HPS) due to hereditary hemorrhagic telangiectasia (HSS), with and without additional cirrhosis.

The occurrence of IPS in our sample was 39% (9/23 patients), which is consistent with previous studies reporting a prevalence of 13-64% (Krowka et al., 1990; Abrams et al., 1995; Pavarino et al., 2004; Ferreira et al., 2008; Argawal et al., 2013). Although the etiology of HPS in this study differed from those studies, which primarily included patients with cirrhosis, most studies have not shown a specific association between the etiology of liver disease and the presence (or absence) of IPS (Ramachotte, 2021). However, there is a lack of studies involving patients with HSS.

Regarding the evaluation of morphofunctional echocardiographic parameters, it is noteworthy that left ventricular ejection fraction (LVEF) was normal in nearly all patients, while global longitudinal strain (GLS) was altered in 44% (11/25), with an average value of -18.48% ($\pm 2.09\%$). It is worth noting that GLS has only recently been incorporated into routine echocardiographic practice. This parameter can detect reduced left ventricular systolic function even when LVEF is still normal (Potter & Marwick, 2018). Studies on the use of GLS in the echocardiographic assessment of patients with Chronic liver disease (CLD) are limited and have yielded conflicting results (Yumusaka & Doulberis, 2024). The results of this study differ from

a recent study where the average GLS value was normal ($24.2\% \pm 2.7\%$) in a sample of 33 cirrhotic patients listed for liver transplantation (Kim et al., 2020). To date, no studies have been found that used GLS to assess patients with HSS.

Diastolic function was normal in 52% of patients, with ten individuals exhibiting diastolic dysfunction (DD), slightly favoring grade II (moderate) dysfunction. This advanced degree of diastolic dysfunction could be attributed to progressive cardiac remodeling and the prolonged disease course in these patients. No patients exhibited grade III (severe) dysfunction.

The application of echocardiographic findings for diagnosing cirrhotic cardiomyopathy (CCM) in this study, through the combined analysis of systolic and diastolic dysfunction, revealed that more than half of the sample (52%) met the diagnostic criteria. This rate was higher than most studies on cirrhotic patients awaiting liver transplantation (Table 9), even considering the lower confidence interval (CI) of 31% in this study. To date, no studies have applied CCM diagnostic criteria to patients with PH due to HSS.

Table 9: CCM Prevalence According to CCC Criteria

Authors	CCM	Study type and sample size
Current Study, 2024	52%	Longitudinal case series with re-evaluation 10 years after the initial study - 25 patients
Skouloudi <i>et al</i>	8,1%	Longitudinal case series - 135 patients
Razpotnik <i>et al</i>	19%	Longitudinal case series - 122 patients
Köckritz <i>et al</i>	27,5%	Retrospective cross-sectional study – 80 patients
Cesari <i>et al</i>	29%	Longitudinal case series - 83 patients
Spann <i>et al</i>	30%	Retrospective cross-sectional study - 210 patients
Izzy <i>et al</i>	34,8%	Longitudinal case series - 141 patients
Singh <i>et al</i>	85,6%	Retrospective cross-sectional study - 278 patients

Source: The Author (2024)

CCM: Cirrhotic Cardiomyopathy; CCC: Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium

The LAVi, an important echocardiographic parameter due to its independent prognostic value, was elevated in 76% of participants. This finding is related to factors such as diastolic dysfunction, resulting from increased left ventricular filling pressures, and the increased circulating blood volume seen in HPS (Rector et al., 1990; Pozzi et al., 1997; Nagueh et al., 2016). Other echocardiographic variables were within normal average values.

Evaluating the association of IPS with echocardiographic changes revealed a significant association between IPS and increased interventricular septum (IVS) thickness ($p = 0.021$). This

finding has not been previously described in the literature. It is known that exposure of cardiomyocytes to molecules involved in the pathophysiology of PH has deleterious effects, and left ventricular hypertrophy (LVH), leading to increased IVS thickness, is one of the cardiac changes that may result from this process. A hypothesis of increased myocardial exposure to these mediators in patients with IPS could be considered.

In the initial study, which served as the basis for the current study, a higher prevalence of grade II DD was found in patients with IPS (Mota et al., 2015). However, this result was not replicated in the present study, likely due to the smaller sample size. Additionally, studies examining cirrhotic patients awaiting liver transplantation have reported mixed results regarding the association of left atrial (LA) enlargement with IPS presence (Pavarino et al., 2004; Zamirian et al., 2007).

Comparing current echocardiograms with previous ones for the 23 patients, regarding IPS presence, revealed a low agreement coefficient ($\kappa = 0.225$), with discrepancies in nine cases: three patients (27.3%) who did not previously have IPS developed it, while six patients (50%) with IPS in previous exams no longer exhibited it in the current study (Table 6). Besides potential interobserver variability, the improved resolution of current imaging technology might allow better differentiation between bubbles and artifacts, reducing false positives. Conversely, patients who developed IPS may have experienced worsening portal hypertension due to disease progression.

When assessing left ventricular function, significant deterioration in systolic function was observed over time, as evidenced by a decline in mean LVEF. Diastolic function was not compared between the initial and current studies due to changes in diagnostic algorithms (Nagueh et al., 2016). However, the reduction in lateral e' wave, increase in the E/e' ratio, and LAVi suggest a progressive decline in diastolic function. Indeed, despite algorithmic changes, the current study showed an increased occurrence of grade II DD (24% vs. 12%) compared to the previous one (data not shown). Left ventricular functional changes were observed in both IPS and non-IPS groups, with no significant differences between them.

The observed echocardiographic findings, demonstrating progressive deterioration in systolic and diastolic left ventricular functions, are compatible with the natural history of CCM. However, these changes may also be due to aging and/or concomitant factors such as alcohol intake and cardiac involvement from other etiologies, which could not be evaluated. Nonetheless, most CCM studies have not excluded alcoholic liver disease (Mota et al., 2013).

Finally, the non-IPS group showed a significant increase in PASP over time, which was not observed in the IPS group. From a pathophysiological perspective, this could be explained by a predominance of vasodilatory stimuli in the pulmonary vasculature in the IPS group.

Conclusions

1. IPS had a significant prevalence in patients with HSS, and its presence was associated with an increase in IVS thickness, though it was not linked to a greater progression of cardiac dysfunction compared to patients without IPS.

2. Patients with HSS may experience progression to CCM and/or progressive structural and functional cardiac alterations, regardless of IPS presence. Further studies are needed to confirm this hypothesis. This information is crucial given the prevalence of HSS in Brazil and the poorer prognosis associated with CCM, a condition that is often underdiagnosed in clinical practice.

Final Considerations

Given the high prevalence and clinical-epidemiological significance of HSS in Brazil, particularly in our region, we suggest that patients with this condition undergo periodic transthoracic TTE to assess for CCM and IPS. Further studies are needed to better understand cardiopulmonary changes in patients with HSS and to establish the role of TTE in the clinical follow-up of these patients.

Study Limitations

As highlighted in the discussion, the small sample size was the main limitation of this study, primarily due to recruitment challenges, especially with patients residing in rural areas who faced additional travel for testing.

Several factors may have contributed to differences between the initial and current studies. TTE, as an operator-dependent exam, is subject to inter-observer variability, which may have influenced differences observed between the studies. This limitation was minimized by involving a second observer from the initial study and re-evaluating images when there was disagreement between current study observers.

Differences in echocardiographic equipment used across studies, despite technological advancements in resolution and image quality, may have also contributed to the observed differences, especially regarding IPS assessment, as the confirmation or exclusion of IPS is highly dependent on image quality.

The scarcity of previous studies involving patients with HSS and the investigation of CCM limited the comparison of this study's findings with previous research outcomes.

REFERENCES

1. KROWKA M.; *et al.* Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in liver transplant candidates. Screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. **Chest**, v. 97, n. 5, p. 1165-1170, 1990.
<https://doi:10.1378/chest.97.5.1165>
2. ZARDI, E.M.; *et al.* Cirrhotic cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol [S.I.]**, v. 56, n. 7, p. 539-49, Aug 2010.
<https://doi:10.1016/j.jacc.2009.12.075>
3. RAEVENS, S.; *et al.* Hepatopulmonary syndrome. **JHEP Reports**, v. 4, n. 9, p. 1-8, 2022.
<https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100527>
4. ZAMIRIAN M. *et al.* Left atrial volume: A novel predictor of hepatopulmonary syndrome. **Am J Gastroenterol.**, v. 102, n. 7, p. 1392-1396, 2007.
<https://doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01228.x>
5. ZARDI, E.M.; *et al.* Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and postliver transplantation phase. **J Cardiol** 2016;67(2):125–30
<https://doi:10.1016/j.jjcc.2015.04.016>
6. MOCARZEL L.; *et al.* Cardiomiopatia Cirrótica: Um Novo Fenótipo Clínico. **Arq Bras Cardiol.**, v. 108, n. 6, p. 564-568, 2017.
<https://doi.org/10.5935/abc.20170066>
7. GONÇALVES-MACEDO L.; *et al.* Pulmonary shunts in severe hepatosplenic schistosomiasis: Diagnosis by contrast echocardiography and their relationship with abdominal ultrasound findings. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 4, p. 1-11, 2017.
<https://doi:10.1371/journal.pntd.0005417>

8. MOTA V. G.; *et al.* Comparison of Doppler Echocardiographic Findings in Patients with Chronic Liver Disease with and without Intrapulmonary Shunt. *Cardiology and Angiology: An International Journal*, v. 4, n. 3, p. 127-134, Sep 2015.
<https://doi:10.9734/ca/2015/20427>

9. LANG R.M. *et al.* Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiography*, v. 28, n. 1, p. 1-39, 2015.
<https://doi:10.1016/j.echo.2014.10.003>

10. NAGUEH S.F.; *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, v. 29, n.4, p. 277-314, 2016.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>

11. VEDRINNE, J. M.; *et al.* Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest*, v. 111, n. 5, p. 1236-1240, 1997.
<https://doi:10.1378/chest.111.5.1236>

12. ABRAMS G.A.; *et al.* Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*, v. 109, n. 4, p. 1283-1288, 1995
[https://doi:10.1016/0016-5085\(95\)90589-8](https://doi:10.1016/0016-5085(95)90589-8)

13. PAVARINO, P. R. *et al.* Contrast echocardiography in the diagnosis of intrapulmonary vascular dilations in patients eligible for liver transplantation. *Arq Bras Cardiol*, v. 82, n. 4, p. 327-336, 2004.
[https:// doi:10.1590/s0066-782x2004000600004](https://doi:10.1590/s0066-782x2004000600004)

14. FERREIRA, P. P. *et al.* Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with decompensated chronic liver disease and its impact on short-term survival. *Arq Gastroenterol [S.I.]*, v. 45, n. 1, p. 34-37, 2008.
<https://doi.org/10.1590/S0004-28032008000100007>

15. AGARWAL, P.D.; *et al.* The clinical significance of intrapulmonary vascular dilations in liver transplant candidates. **Clinical Transplantation**, v. 27. n. 1, p. 148–153, 2013
<https://doi-org.ez16.periodicos.capes.gov.br/10.1111/ctr.12033>

16. RAMACHOTTE, Kamilla Alice de Lima. Dilatação vascular intrapulmonar: características clínicas, capacidade funcional e qualidade de vida em indivíduos a espera de transplante de fígado em um hospital universitário. 2021. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.
<https://doi.org/10.11606/D.17.2021.tde-07022022-145100>

17. POTTER E, MARWICK TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. **JACC Cardiovasc Imaging**, 11(2 Pt 1), p. 260-274, 2018.
<https://doi:10.1016/j.jcmg.2017.11.017>. PMID: 29413646.

18. YUMUSAKA O.; DOULBERIS M. Update on cirrhotic cardiomyopathy: from etiopathogenesis to treatment. *Annals of Gastroenterology (2024)* 37, 1-11
<https://doi.org/10.20524/aog.2024.0885>

19. KIM H.; *et al.* Myocardial structural and functional changes in patients with liver cirrhosis awaiting liver transplantation: a comprehensive cardiovascular magnetic resonance and echocardiographic study. **J Cardiovasc Magn Reson**. v. 22, n. 1, p. 25, 2020
<https://doi:10.1186/s12968-020-00622-2>.

20. SKOULOUDI M.; *et al.* Left atrial strain and ventricular global longitudinal strain in cirrhotic patients using the new criteria of Cirrhotic Cardiomyopathy Consortium. **Liver Int** 2023;**43**:2727-2742.
<https://doi:10.1111/liv.15714>

21. RAZPOTNIK M.; *et al.* The prevalence of cirrhotic cardiomyopathy according to different diagnostic criteria. **Liver Int** 2021;**41**:1058-1069.
[https://doi: 10.1111/liv.14769](https://doi.org/10.1111/liv.14769)

22. KÖCKRITZ F.; *et al.* Speckle Tracking Analysis Reveals Altered Left Atrial and Ventricular Myocardial Deformation in Patients with End-Stage Liver Disease. *J Clin Med* 2021;**10**:89.
[https://doi: 10.3390/jcm10050897](https://doi.org/10.3390/jcm10050897)

23. CESARI M.; *et al.* Prevalence and prognostic value of cirrhotic cardiomyopathy as defined according to the proposed new classification. **Clin Exp Hepatol.**; v. 7, p. 270-277, 2021
[https://doi:10.5114/ceh.2021.108708](https://doi.org/10.5114/ceh.2021.108708)

24. SPANN A.; *et al.* Cirrhotic cardiomyopathy: appraisal of the original and revised criteria in predicting posttransplant cardiac outcomes. **Liver Transpl**, 2022;**28**:1321-1331.
[https://doi:10.1002/lt.26460](https://doi.org/10.1002/lt.26460)

25. IZZY M.; *et al.* Cirrhotic cardiomyopathy predicts post-transplant cardiovascular disease: revelations of the new diagnostic criteria. **Liver Transpl** 2021;**27**:876-886.
[https://doi: 10.1002/lt.26000](https://doi.org/10.1002/lt.26000)

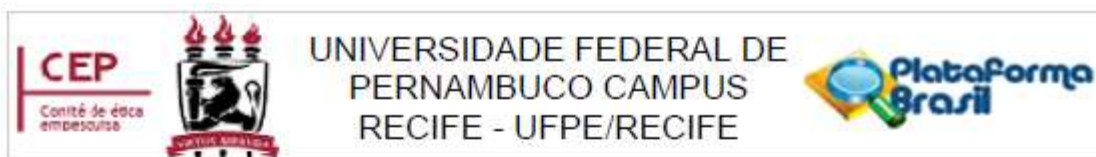
26. SINGH A.D.; *et al.* Impact of cirrhotic cardiomyopathy diagnosed according to different criteria on patients with cirrhosis awaiting liver transplantation: a retrospective cohort study. **Dig Dis Sci** 2022;**67**:5315-5326.
[https://doi: 10.1007/s10620-022-07412-z](https://doi.org/10.1007/s10620-022-07412-z)

27. RECTOR W. *et al.* Atrial volume in cirrhosis: relationship to blood volume and plasma concentration of atrial natriuretic factor. **Gastroenterology** 1990;**99**:766-770.
[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)90966-5](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90966-5)

28. POZZI, M. *et al.* Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. **Hepatology [S.I.]**, v. 26, n. 5, p. 1131-7, Nov 1997.
[https://doi/10.1002/hep.510260507](https://doi.org/10.1002/hep.510260507)

29. MOTA V. G.; MARKMAN B. Echocardiography in chronic liver disease: systematic review.
Arq Bras Cardiol., v. 100, n. 4, p. 376-385, 2013.
[https:// doi:10.5935/abc.20130068](https://doi.org/10.5935/abc.20130068)

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ACHADOS ECODOPPLERCARDIOGRÁFICOS EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA COM SHUNT INTRAPULMONAR QUANDO COMPARADOS AOS SEM SHUNT

Pesquisador: PAULO FERNANDO BRAGA E TRIGO QUERETTE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 67532923.5.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.026.192

Apresentação do Projeto:

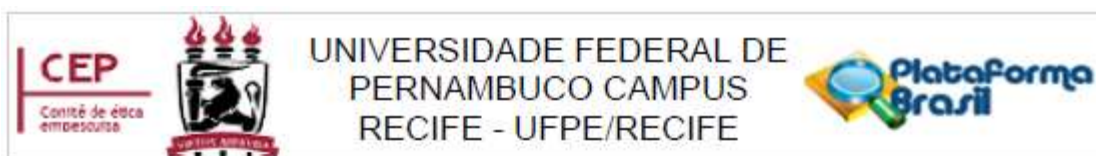
Trata-se de um projeto de pesquisa do mestrando Paulo Fernando Braga e Trigo Querette, orientado pelo Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho e co-orientado pela Profa. Drª. Liana Gonçalves de Macêdo Farsoun. Tem por finalidade a elaboração de Dissertação a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Translacional do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Dentre as principais formas de acometimento extra-hepático da DHC, destacam-se as manifestações cardíacas e pulmonares. As manifestações cardíacas vêm ganhando importância nas últimas décadas em virtude do recente aumento no conhecimento sobre sua patogênese, avanço tecnológico dos métodos diagnósticos e demonstração do seu impacto na morbimortalidade dos pacientes. A relação entre a DHC e o acometimento cardiovascular tem sido definida como cardiomiopatia cirrótica (CMC).

Com a progressão da cirrose, observa-se o acometimento cardíaco, que está diretamente relacionado à gravidade da disfunção hepática e da hipertensão portal.

O ecoDopplercardiograma transtorácico (ETT), tem sido estudado em pacientes com DHC desde o

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-3163 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 6.026.192

final da década de 70, e mantém-se como método de escolha por ser não invasivo, de baixo custo, com ampla disponibilidade e boa segurança.

Este estudo busca comparar a evolução das alterações ecoDopplercardiográficas de pacientes com EHE isolada ou DHM, com e sem SIP, após 10 anos de sua avaliação inicial.

Estudo será do tipo série de casos, longitudinal, com caráter analítico de comparação entre grupos, incluindo análise de sobrevida, a ser realizado no serviço de Ecocardiografia do HC-UFPE.

Serão incluídos e estudados 121 pacientes, divididos em dois grupos: 60 com SIP e 61 sem SIP, portadores de EHE ou DHM que participaram de estudo prévio no período de junho de 2010 a dezembro de 2012 para avaliação ecocardiográfica comparativa entre portadores e não portadores de SIP, procedentes do Ambulatório de Hepatologia do HC-UFPE.

Serão excluídos os voluntários com:

- Diagnóstico de doença cardiopulmonar de etiologia definida sem relação com hepatopatia.
- Janela acústica inadequada ao ETT.
- Dificuldade técnica de se obter venóclise em membro superior direito.

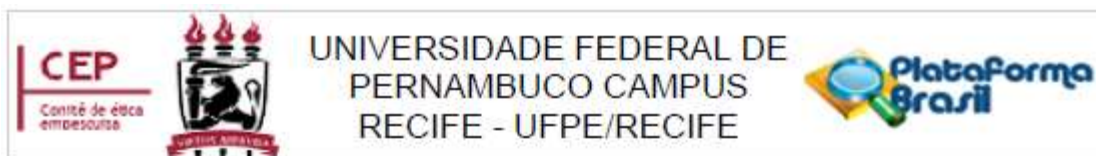
Os pacientes serão recrutados através de contato telefônico e serão informados sobre o objetivo da pesquisa e a necessidade de realização de ETTc. Havendo concordância, será agendada reunião em que serão convidados a ler o TCLE juntamente com o pesquisador e, caso aceitem participar do estudo, assinarão o referido termo. A seguir, será marcada data para realização do exame.

A coleta dos dados ocorrerá no serviço de Ecocardiografia do HC-UFPE (Ecógrafos: Siemens Acuson Juniper / Philips Epic 7), de forma presencial (para a realização do ETT e anamnese), uma única vez por paciente e terá duração aproximada de 40 min.

Os pacientes serão submetidos ao ETT e em seguida, será realizado o estudo contrastado, utilizando-se solução salina estéril a 0,9% como contraste.

Os exames serão arquivados no aparelho e gravados em computador (nos formatos DICOM e JPEG). Os mesmos dois especialistas que fizeram a análise das imagens no estudo transversal

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-3163 E-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 6.026.192

prévio (abril de 2010 a dezembro de 2012) analisarão as imagens atuais.

A avaliação das imagens ocorrerá de modo independente e poderá, também, ser realizada por um terceiro observador em caso de resultados divergentes.

No dia do exame, também será realizada anamnese para obtenção de dados clínicos (sinais / sintomas atuais, comorbidade cardiovasculares e uso de medicamentos).

Objetivo da Pesquisa:

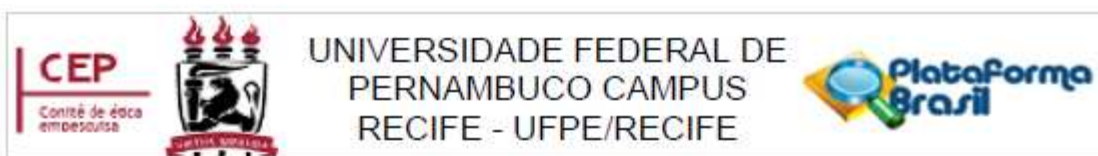
Objetivo Geral:

Avaliar a evolução dos achados ecocardiográficos de pacientes portadores de EHE isolada ou DHM, que participaram de estudo transversal prévio no período de 2010 a 2012, e comparar os achados entre os grupos com e sem shunt intrapulmonar (SIP).

Objetivos Específicos:

- Descrever e comparar, nos grupos com e sem SIP, os achados ecocardiográficos prévios com os achados atuais e verificar se existe associação com a ocorrência de mortalidade.
- Avaliar, no grupo com SIP prévio, se houve alteração no seu grau de intensidade, descrevendo sua frequência.
- Verificar, no grupo com SIP prévio, se existe associação com o surgimento de novas alterações ou progressão das alterações cardiovasculares prévias.
- Avaliar, no grupo com SIP prévio, se houve associação de sua progressão com progressão da doença hepática.
- Avaliar, no grupo sem SIP prévio, a taxa de desenvolvimento de SIP e descrever se existem alterações cardiovasculares associadas a este evento.

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-3163 E-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 6.026.192

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios foram avaliados conforme a seguir.

"Os riscos compreendem as complicações associadas à venóclise. Estas costumam ser locais, leves e de curta duração, sendo as mais comuns: flebite, infiltração e hematoma. Mais raramente pode ocorrer tromboflebite. O risco de tais complicações pode ser minimizado com a aplicação do rigor técnico durante o procedimento, medidas de assepsia, checagem da fixação e perviedade do acesso venoso além de boa compressão do local de punção após retirada do catéter venoso. O ETT per si é um exame isento de riscos.

Os resultados deste estudo adicionarão uma melhor compreensão fisiopatológica e clínica da CMC e da SHP. No entanto, não haverá benefícios diretos por se tratar de um estudo observacional. Poderá haver benefícios indiretos, como a obtenção do laudo do ETTc, além de uma possível antecipação na posição em lista para realização de transplante hepático, se for o caso. Poderá haver ainda benefícios para sociedade com o incremento dos conhecimentos científicos a respeito do tema em estudo. Os participantes poderão ter acesso a avaliações clínicas com o pesquisador durante o estudo e terão o seu acompanhamento no HC-UFPE assegurado após a conclusão do mesmo. O resultado do ETTc ficará registrado em seu prontuário, o que auxiliará no seguimento clínico e tratamento."

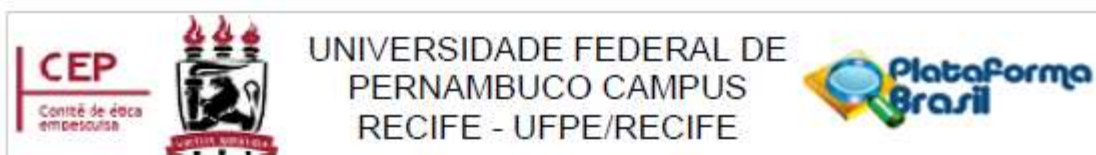
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo se justifica uma vez que busca demonstrar a evolução das alterações ecoDopplercardiográficas de pacientes com EHE isolada ou DHM, com e sem SIP, após 10 anos de sua avaliação inicial.

Vale salientar que pacientes cirróticos com SHP tem pior prognóstico e maior taxa de mortalidade e, atualmente, o transplante hepático é o único tratamento comprovadamente eficaz para a SHP. E caso o paciente esteja na lista de transplante de fígado, ao ser identificado com o diagnóstico de síndrome hepatopulmonar, a sua posição na lista poderá ser modificada, com antecipação do procedimento se houver hipoxemia importante.

Ressalte-se que o ETT (c) é um exame de baixo custo, seguro e eficaz, além de ser o método de escolha no diagnóstico de CMC e DVIP / SIP /SHP.

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-3163 E-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 6.026.192

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Folha de Rosto: OK;
- Declaração de Vínculo ao Programa de Pós-graduação em Saúde Translacional: OK;
- Termo de Compromisso e Confidencialidade: OK;
- Currículos: OK;
- Carta de Anuência do Setor de Ecocardiografia do HC/UFPE: OK;
- Carta de Anuência do Nucleo da Documentacao Clinica - NDC (antigo SAME): OK;
- TCLE: OK;
- Plataforma Brasil: OK;
- Projeto Detalhado: OK.

Recomendações:

- Nenhuma recomendação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

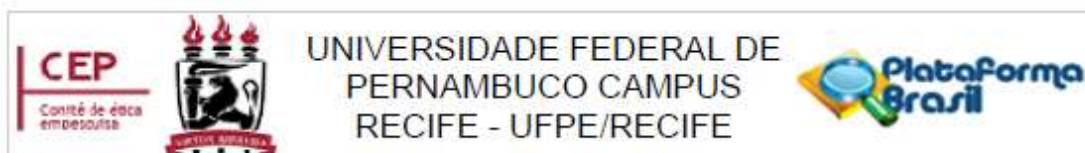
- Nenhuma pendência.

Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Conforme as instruções do Sistema CEP/CONEP, ao término desta pesquisa, o pesquisador tem o dever e a responsabilidade de garantir uma devolutiva acessível e compreensível acerca dos resultados encontrados por meio da coleta de dados a todos os voluntários que participaram deste estudo, uma vez que esses indivíduos têm o direito de tomar conhecimento sobre a aplicabilidade e o desfecho da pesquisa da qual participaram.

Informamos que a aprovação definitiva do projeto só será dada após o envio da NOTIFICAÇÃO COM O RELATÓRIO FINAL da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final disponível em www.ufpe.br/cep para enviá-lo via Notificação de Relatório Final,

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-3163 E-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 6.026.192

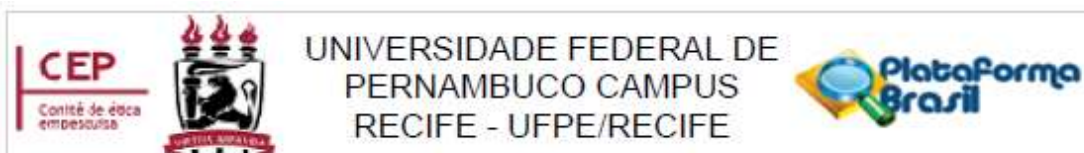
pela Plataforma Brasil. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado. Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2093366.pdf	23/04/2023 17:47:29		Aceito
Outros	Carta_de_resposta.pdf	23/04/2023 17:46:43	PAULO FERNANDO BRAGA E TRIGO QUERETTE	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_NDC_HC_UFPE.pdf	23/04/2023 17:45:35	PAULO FERNANDO BRAGA E TRIGO QUERETTE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhadoRevisado.pdf	23/04/2023 17:44:24	PAULO FERNANDO BRAGA E TRIGO QUERETTE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_alterado.pdf	23/04/2023 17:43:46	PAULO FERNANDO BRAGA E TRIGO QUERETTE	Aceito
Outros	Termo_Confidencialidadeassinado.pdf	28/02/2023 09:31:38	PAULO FERNANDO BRAGA E TRIGO QUERETTE	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rostoassinada.pdf	27/02/2023 21:35:15	PAULO FERNANDO BRAGA E TRIGO QUERETTE	Aceito
Outros	Curriculo_pesq_principal_Paulo_Querette.pdf	27/02/2023 16:02:30	PAULO FERNANDO BRAGA E TRIGO QUERETTE	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	27/02/2023 12:44:47	PAULO FERNANDO BRAGA E TRIGO QUERETTE	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	24/02/2023 20:36:00	PAULO FERNANDO BRAGA E TRIGO QUERETTE	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia.pdf	24/02/2023 20:19:00	PAULO FERNANDO BRAGA E TRIGO QUERETTE	Aceito
Outros	Curriculo_Dr_Brivaldo.pdf	24/02/2023	PAULO FERNANDO	Aceito

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 Fax: (81)2126-3163 E-mail: oephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 6.026.192

Outros	Curriculo_Dr_Brivaldo.pdf	20:13:15	BRAGA E TRIGO QUERETTE	Aceito
Outros	Curriculo_Dra_Liana.pdf	24/02/2023 20:07:44	PAULO FERNANDO BRAGA E TRIGO QUERETTE	Aceito
Outros	Declaracao_de_vinculo_do_curso.pdf	24/02/2023 19:50:19	PAULO FERNANDO BRAGA E TRIGO QUERETTE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 27 de Abril de 2023

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. das Engenhasria, s/n, 1º andar, sala 4 - Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-3163 **E-mail:** oephumanos.ufpe@ufpe.br

ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

Acta Cardiologica
Echocardiographic Findings in Patients with Hepatosplenic Schistosomiasis: An
Evolutionary Comparison
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Echocardiographic Findings in Patients with Hepatosplenic Schistosomiasis: An Evolutionary Comparison
Article Type:	ORIGINAL SCIENTIFIC PAPER
Keywords:	Schistosomiasis; Portal hypertension; Liver cirrhosis; Intrapulmonary vascular dilations; Cardiomyopathy; Echocardiography
Corresponding Author:	PAULO FERNANDO QUERETTE, Dr Universidade Federal de Pernambuco Centro de Ciencias da Saude Recife, Pernambuco BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal de Pernambuco Centro de Ciencias da Saude
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	PAULO FERNANDO QUERETTE, Dr
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	PAULO FERNANDO QUERETTE, Dr Liana Gonçalves-Macedo Farson, PhD Melissa de Moura Rolim, MSc Edmundo Pessoa Lopes, PhD Ana Lúcia Coutinho Domingues, PhD Brivaldo Markman-Filho, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	Background Intrapulmonary shunt (IPS) and cirrhotic cardiomyopathy (CCM) are complications that impact the clinical course of patients with liver cirrhosis (LC) and/or portal hypertension (PH), with significant clinical relevance due to the associated increase in mortality. These conditions are less frequently investigated in patients with hepatosplenic schistosomiasis (HSS), a major cause of non-cirrhotic PH in Brazil. This study aimed to describe echocardiographic findings and investigate IPS and CCM in patients with HSS ten years after the initial IPS assessment. Methods A total of 25 patients underwent transthoracic echocardiography (TTE). In 23 patients, the examination was performed with contrast. Results IPS was identified in nine patients (39%) and was significantly associated with increased interventricular septal (IVS) thickness ($p=0.021$). Mean values for left ventricular ejection fraction (LVEF), global longitudinal strain (GLS), and left atrial volume index (LAVi) were 60.5%, -18.48%, and 42 ml/m², respectively. Diastolic function was impaired in ten patients, predominantly with grade II dysfunction (60%). Thirteen patients (52%) met the diagnostic criteria for CCM. Compared to previous TTE, a significant reduction was observed in LVEF and lateral E/e' ratio ($p<0.001$).