

# **Esclerose Sistémica: Utilidade da ecografia no diagnóstico e monitorização do envolvimento pulmonar.**

**Tânia Micaela Machado Pinto**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Dr. Miguel Gomes Guerra  
Co-orientadora: Dr.<sup>a</sup> Margarida Isabel Dias Alexandre Oliveira

**Maió 2022**



## **Dedicatória**

Aos meus pais e irmã.



## **Agradecimentos**

Este trabalho só foi possível graças às pessoas que me acompanharam. Agradeço ao Dr. Miguel, pela orientação exemplar sempre pautada de rigor científico, interesse permanente, disponibilidade e visão crítica. Agradeço também à Dr.<sup>a</sup> Margarida pela disponibilidade imediata na aceitação em coorientar este projeto.

À minha amiga de todas as horas, Sara, agradeço o apoio e a motivação incondicional.

À minha irmã, Eliana, pelos conselhos preciosos, por ter sempre acreditado em mim e pelo encorajamento ao longo da minha jornada académica e vida.

Ao Miguel, pela paciência, amor, partilha e leveza de espírito.

E, por fim, aos que tornaram este sonho possível: aos meus pais.



## Resumo

**Introdução:** A esclerose sistémica (ES) é uma doença imuno-mediada cuja patogénese é complexa e envolve desregulação imune, vasculopatia e fibrose progressiva da pele e órgãos internos. Considerando o envolvimento visceral, o envolvimento pulmonar é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, nomeadamente através do desenvolvimento de doença intersticial pulmonar (DIP). Este atingimento conduz a avaliações por Tomografia Computorizada de Alta-Resolução (TC-AR) do tórax que, atualmente, é considerada o *gold-standard* no diagnóstico de DIP. No entanto, recentemente, surgiram evidências de que a Ecografia Pulmonar (EP) permite a identificação de envolvimento pulmonar intersticial sem a necessidade de expor o paciente a radiação.

**Objetivo:** efetuar uma revisão sistematizada da literatura, visando clarificar a utilidade da ecografia pulmonar no diagnóstico e monitorização da DIP na ES.

**Metodologia:** foi efetuada uma revisão sistemática nas bases de dados PubMed e EMBASE (número de protocolo: CRD42022293132), sem aplicação de critério temporal, de modo a identificar os estudos que comparassem a EP com a TC-AR do tórax na deteção de DIP na população de doentes com ES. A qualidade dos estudos foi efetuada através da aplicação do questionário QUADAS-2.

**Resultados:** Foram identificadas 375 publicações, tendo sido incluídas 13 que cumpriam os critérios de elegibilidade. Todos os trabalhos incluídos apresentaram boa qualidade. Uniformemente, todos os estudos mostraram uma correlação positiva entre os achados ecográficos e os de TC-AR. A maioria avaliou o valor preditivo das Linhas B na DIP, sendo menor o número de trabalhos dedicados às características pleurais. Todos os artigos mostraram elevada sensibilidade (a variar entre 74,3% e 100%) mas especificidade variável (entre 16% e 99%).

**Discussão:** A elevada sensibilidade da EP é promissora, mas só pode ser valorizada se estiver associada a um valor de especificidade adequado e suficiente para que não se perca a capacidade discriminativa. Apesar da evidência recolhida não ser suficiente para argumentar totalmente a favor da EP, existe informação de qualidade que sugere um papel desta técnica no *follow-up* de doentes com ES.

**Conclusão:** Esta revisão enfatiza a necessidade futura de estudos que possam esclarecer o papel deste método na vigilância de doentes com ES. Assim, torna-se necessária mais investigação que operacionalize a EP ao colocar em prática os achados teóricos.

## **Palavras-chave**

Esclerose Sistémica;Doença intersticial pulmonar; Ecografia Pulmonar;Tomografia Computorizada de Alta Resolução

## Abstract

**Introduction:** Systemic sclerosis (SSc) is an immune-mediated disease whose pathogenesis is complex and involves immune dysregulation, vasculopathy and progressive fibrosis of the skin and internal organs. Considering visceral involvement, lung involvement is one of the main causes of morbidity and mortality, namely through the development of interstitial lung disease (ILD). This pulmonary involvement leads to evaluations by High-Resolution Computed Tomography (HRCT) of the chest, which is currently considered the gold standard in the diagnosis of ILD. However, recently, evidence has emerged that Lung Ultrasound (LUS) allows the identification of interstitial lung involvement without the need to expose the patient to radiation.

**Objective:** to carry out a systematic review of the literature, aiming to clarify the usefulness of Lung Ultrasound in the diagnosis and monitoring of ILD in SSc.

**Methodology:** A systematic review was carried out in PubMed and EMBASE databases (protocol number: CRD42022293132), without the application of temporal criteria, in order to identify studies that compared LUS with HRCT of the chest in the detection of ILD in the population of patients with SSc. The quality of the studies was carried out through the application of QUADAS-2.

**Results:** 375 publications were identified, including 13 that met the eligibility criteria. All works included were of good quality. Uniformly, all studies showed a positive correlation between echographic and HR-CT findings. Most evaluated the predictive value of Lines B in ILD, with a smaller number of studies dedicated to pleural characteristics. All articles showed high sensitivity values (between 74.3% and 100%) and highly variable specificity values (between 16% and 99%).

**Discussion:** The sensitivity of the LUS is promising, but it can only be valued if associated with an adequate and sufficient specificity value so that the discriminative capacity is not lost. Although the indication collected is not sufficient to fully argue in favor of LUS, there is quality information that suggests a role for this technique in the follow-up of patients with SSc

**Conclusion:** This review emphasizes the need for future studies that can clarify the role of this method in the surveillance of patients with SSc. Thus, more research is needed to operationalize the LUS by putting the theoretical findings into practice.

## **Keywords**

Systemic Sclerosis; Interstitial Lung Disease; Lung Ultrasonography; High-resolution Computed Tomography.

# Índice

Resumo .....	vii
Índice .....	xi
Lista de Figuras .....	xiii
Lista de Tabelas .....	xv
Lista de Siglas e Acrónimos .....	xvii
Introdução .....	19
Epidemiologia.....	19
Manifestações clínicas .....	19
Envolvimento Pulmonar – Doença Intersticial Pulmonar.....	20
Diagnóstico de Doença Intersticial Pulmonar na Esclerose Sistémica .....	21
Metodologia.....	23
Fonte de dados e estratégia de pesquisa .....	23
Triagem e critérios de elegibilidade .....	23
Extração de dados.....	24
Avaliação de qualidade .....	24
Resultados .....	25
Definição do outcome.....	26
Avaliação Qualidade .....	29
Outcome – Resultados .....	29
Discussão .....	37
Conclusão .....	41
Bibliografia .....	43
Anexos .....	47
Anexo 1 - Estratégia de pesquisa .....	47
Anexo 2 – Avaliação de Qualidade .....	48
Anexo 3 – Definição de Outcome em EP e TC-AR.....	50



## Lista de Figuras

Figura 1 - Diagrama Prisma do processo de seleção dos estudos. ....	25
Figura 2 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos por meio de QUADAS-2. ....	48
Figura 3 - Gráfico da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos por meio de QUADAS-2.....	49



## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Score de Warrick. ....	21
Tabela 2 - <i>Outcome</i> avaliado em cada estudo. ....	26
Tabela 3 - Descrição dos espaços intercostais avaliados por EP e transdutores utilizados.	28
Tabela 4 - Características demográficas da população, critérios de classificação aplicados no diagnóstico e critérios de exceção da amostra de cada estudo incluído. ....	29
Tabela 5 - Principais medidas de <i>outcome</i> dos estudos incluídos nesta revisão. ....	35
Tabela 6 - Termos de Pesquisa PubMed. ....	47



## Lista de siglas e acrónimos

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AUROC	<i>Area under the ROC curve</i>
CVF	Capacidade vital forçada
DIP	Doença intersticial pulmonar
DLCO	Capacidade de difusão do monóxido de carbono ( <i>Diffusing capacity for carbon monoxide</i> )
EP	Ecografia pulmonar
ES	Esclerose sistémica
EScd	Esclerose sistémica cutânea difusa
EScl	Esclerose sistémica cutânea limitada
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
HTP	Hipertensão Pulmonar
LR	<i>Likelihood ratio</i>
ROC	<i>Receiver operating characteristic curve</i>
TC-AR	Tomografia computadorizada de alta resolução
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo



## Introdução

A Esclerose sistémica (ES) é uma doença sistémica do tecido conjuntivo que se caracteriza pela por uma tríade fisio-patológica clássica, caracterizada pela desregulação imunitária, vasculopatia e fibrose consequente dos órgãos/tecidos (1). Classicamente, subdivide-se em vários grupos, de acordo com o atingimento cutâneo: na ES forma cutânea limitada (EScl), o espessamento da pele restringe-se às regiões distais aos cotovelos e joelhos podendo também envolver o rosto. Na ES forma cutânea difusa (EScd), as alterações cutâneas abrangem também as regiões proximais a estas articulações, abdómen e tronco. Por sua vez, na ES *sine scleroderma* existe envolvimento visceral sem atingimento cutâneo. Esta distinção é relevante pois tem impacto no prognóstico e seguimento do doente (2).

## Epidemiologia

Os estudos epidemiológicos sobre a ES são escassos e com incidência e prevalência variáveis. Esta heterogeneidade é explicada quer pela raridade desta patologia quer pela evolução dos critérios de classificação ao longo do tempo(3).

No entanto, apesar de incomum, a ES é reconhecida como uma das doenças do tecido conjuntivo com pior prognóstico, sobretudo pelo seu atingimento cardio-pulmonar (4).

No sexo feminino, surge em idade mais jovens e o subtipo mais frequente é a EScl, associada a positividade para o anticorpo anti-centrómero e com melhor prognóstico. Contrariamente, manifesta-se mais tarde no sexo masculino, associada à EScd e aos anticorpos anti-topoisomerase I. Assim, ainda que a ES seja 8 a 9 vezes mais frequente no sexo feminino (3), nos homens apresenta tendencialmente pior prognóstico e maior mortalidade (5, 6).

## Manifestações clínicas

A ES é uma doença crónica multissistémica, com envolvimento potencial dos sistemas cutâneo, vascular, musculoesquelético, gastrointestinal, geniturinário, cardíaco, renal, neuromuscular e pulmonar. Assim, a clínica é ampla e heterogénea (7).

Em relação às manifestações cutâneas, como já foi referido, existe classicamente espessamento da pele. Muitas vezes, nas mãos, este espessamento é precedido por edema (*puffy hands*). Telangiectasias, calcinose e zonas de hipo/hiperpigmentação podem também estar presentes(8).

Também quase universal é a doença vascular digital, principalmente sob a forma de Fenómeno de Raynaud que se caracteriza por uma alteração da cor dos dedos em sequência: inicia-se com palidez (fase isquémica) que progride para azul (fase desoxigenação) seguido de eritema (fase de reperfusão) (9). A vasculopatia pode ainda culminar em úlceras digitais/gangrena, com impacto significativo na qualidade de vida e sobrevida dos doentes (8).

Relativamente a outros sistemas, destaca-se o envolvimento gastrointestinal pela elevada frequência, afetando até 90% dos doentes. O esófago é o órgão mais frequentemente atingido, com dismotilidade e subsequente disfagia e refluxo gastroesofágico. Também o sistema musculoesquelético pode ser afetado com miosite e artrite (8).

O envolvimento renal já foi a principal causa de morte. A manifestação mais grave é a Crise Renal Esclerodérmica que, atualmente, é pouco frequente, conseqüente ao aparecimento dos fármacos inibidores do eixo-renina-angiotensina-aldosterona (8).

O atingimento do sistema respiratório traduz-se por doença intersticial pulmonar (DIP)/hipertensão pulmonar, e é atualmente a principal causa de morte relacionada com a ES (8).

## **Envolvimento Pulmonar – Doença Intersticial Pulmonar**

Qualquer estrutura pulmonar pode ser afetada pela ES. Todavia, estima-se que particularmente a DIP seja responsável por 35% das mortes relacionadas com a ES (10).

Ainda que o risco de desenvolvimento de DIP varie entre os diferentes subtipos de ES, esta pode ocorrer em qualquer um (2). Fatores de risco identificados associados ao aparecimento de DIP na ES incluem o sexo masculino, a raça afro-americana, o anticorpo anti-topoisomerase I (anti-Scl70) e a forma difusa da doença. Também fatores genéticos são reconhecidos. O antigénio leucocitário humano (HLA) DRB1\*11 confere um risco considerável de desenvolvimento de DIP em doentes anti-Scl-70 positivos, enquanto que o HLA-DRB1\*301 está associado a um risco aumentado em doente anti-Scl70 negativos (2).

Clinicamente, uma grande proporção dos doentes é assintomática. Quando sintomática, geralmente manifesta-se com dispneia, tosse seca e fadiga (2).

O exame objetivo mostra, para além dos achados cutâneos típicos da ES, crepitações à auscultação pulmonar frequentemente descritas como “*velcro-like*”. As provas de função pulmonar (PFP) mostram um padrão restritivo, mas podem ser normais nos estádios iniciais (2).

## Diagnóstico de Doença Intersticial Pulmonar na Esclerose Sistêmica

Atualmente, a Tomografia Computorizada de Alta Resolução (TC-AR) do tórax é considerada o *gold-standard* no diagnóstico da DIP bem como na capacidade de identificar os padrões imagiológicos de envolvimento pulmonar (11). O padrão mais comumente observado na ES é a Pneumonia Intersticial não-específica (*nonspecific interstitial pneumonia* – NSIP).

Existem vários scores imagiológicos para quantificar a fibrose pulmonar em TC-AR. O score de *Warrick* (12) é um dos mais utilizados. Consiste na avaliação de duas componentes: a gravidade das lesões presentes e a extensão da doença. A gravidade está dependente das lesões identificáveis e varia entre 0 e 15 pontos. A extensão está relacionada com o número de segmentos afetados, variando também entre 0 e 15 pontos. Somando as duas componentes obtém-se um valor que varia entre 0 e 30. Diot et al. 1998 (13) estabeleceram que uma pontuação mínima de 7 é necessária para considerar as anormalidades visíveis em TC-AR como preditivas de doença pulmonar. Por outro lado, um score mínimo de 10 já estabelece o diagnóstico de envolvimento pulmonar grave o suficiente para ter impacto na função pulmonar.

Tabela 1 - Score de Warrick.

Score de Warrick (0-30)	
Gravidade (0-15)	Extensão (0-15)
Opacidade em vidro despolido: 1 ponto	1-3 segmentos afetados: 1 Ponto
Irregularidades pleurais: 2 pontos	4-9 segmentos afetados: 2 pontos
Linhas septais ou subpleurais: 3 pontos	>9 segmentos: 3 pontos.
Favo-de-mel: 4 pontos	
Quistos subpleurais: 5 pontos	

Apesar de ser o método de referência no diagnóstico da DIP, a TC-AR apresenta sobretudo duas limitações: o custo e a exposição à radiação. Esta última é de aproximadamente 5-7 milliSievert (mSv), o que corresponde a um risco de 250-350 radiografias torácicas, condicionando o uso deste método na vigilância/seguimento do doente (14, 15)

Nos últimos anos, têm surgidos vários estudos a avaliar a potencial utilidade da Ecografia Pulmonar (EP) no diagnóstico/monitorização do envolvimento pulmonar, nomeadamente tentando estabelecer o valor preditivo das linhas B na DIP. As linhas B, inicialmente conhecidas como “cometas”, são reconhecidas na ecografia pulmonar há vários anos. Definem-se como artefactos verticais de reverberação hiperecóicos, semelhantes a um laser que se estendem da linha pleural até ao fundo do ecrã, sem se esbater no trajeto e que se movem sincronamente com o movimento pulmonar. Múltiplas Linhas B são um sinal ultrassonográfico de atingimento do parênquima pulmonar, como é o caso do edema pulmonar, pneumonites e doenças pulmonares parenquimatosas difusas como a DIP (16).

Tendo em conta as condições previamente mencionadas que limitam a utilização da TC-AR e o interesse crescente na ultrassonografia, o objetivo deste trabalho foi efetuar uma revisão sistematizada da literatura, visando clarificar a utilidade da ecografia pulmonar no diagnóstico e monitorização da DIP.

## Metodologia

O protocolo que serve de base a esta revisão foi publicado, encontrando-se disponível na plataforma *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO) com o número de registo: CRD42022293132.

Esta revisão sistematizada foi elaborada de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA) 2015 (17).

## Fonte de dados e estratégia de pesquisa

Efetuámos assim uma investigação sistemática de bases de dados eletrónica PubMed e EMBASE (data de última pesquisa a 19 de janeiro de 2022). Para isso, combinámos diferentes termos de pesquisa: “Systemic Scleroderma”, “Systemic sclerosis”, “crest”, “Ultrasonography”, “Ultrasound”, “ecography”, “sonography”, “ultrasonic”, “Lung disease, interstitial”, “Idiopathic pulmonary fibrosis”, “Interstitial Lung diseases”, “Non specific interstitial pneumonia”, “Usual interstitial pneumonia”, “Tomography, X-Ray Computed”, “CT” e “Tomography”. Não se aplicou nenhum critério temporal, considerando o interesse recente nesta temática, garantindo assim que estudos relevantes não foram excluídos. A estratégia detalhada de pesquisa encontra-se disponível no anexo 1, tendo sido adaptada às especificidades de cada base de dados.

## Triagem e critérios de elegibilidade

Os resultados obtidos foram analisados por um processo de *screening* de 3 etapas: seleção por título, seleção por resumo e seleção por texto integral. De forma a incluir artigos adicionais, reviram-se também as referências bibliográficas dos trabalhos incluídos. Esta revisão sequencial foi feita por dois revisores independentes (TP e MG) e, em caso de discordância, um terceiro (MO) foi consultado para obter um consenso.

Nesta revisão, o objetivo foi avaliar a ultrassonografia torácica em comparação ao *gold-standard*, a TC-AR, na capacidade de detetar/prever o desenvolvimento de DIP. Os manuscritos foram selecionados conforme o método *Population, Intervention, Comparison, Outcome* (PICO):

População: Adultos (>18anos) com Esclerose sistémica (ES), idealmente segundo critérios de classificação: *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 (18) (ACR/EULAR 2013), *American College of Rheumatology* de 1980 (19) (ACR 1980) ou Leroy & Medsger de 2001 (20). Foram excluídos doentes com síndromes de *overlap*;

Intervenção: EP;

Comparador: TC-AR;

*Outcome*: DIP.

Foram incluídos artigos em espanhol, inglês, francês e português. Foram excluídos relatos de casos clínicos, revisões da literatura, editoriais, cartas ao editor, resumos de congressos ou reuniões científicas e séries de casos com menos de 5 participantes.

## **Extração de dados**

Para a extração de dados dos estudos incluídos foi criado um formulário em Excel com os seguintes tópicos: autores, ano, título, tipo de estudo, objetivo de estudo, duração do estudo, análise estatística, critérios de diagnóstico, critérios de exclusão da amostra, tamanho da amostra, intervalo de idades, idade média, proporção feminino:masculino, especificações do equipamento de EP, locais anatómicos sujeitos a EP, sinais avaliados, tempo médio entre a realização da EP e TC-AR do tórax, definição de *outcome* em EP, definição de *outcome* em TC-AR torácica, validação do *outcome*, resultados da EP, resultados da TC-AR do tórax, correlação entre os achados de EP e os achados da TC-AR do tórax.

## **Avaliação de qualidade**

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foram aplicadas ferramentas de avaliação do risco de viés, nomeadamente a *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2) que é uma ferramenta utilizada para estudos de precisão diagnóstica (21).

## Resultados

Através da pesquisa, foram identificados 435 trabalhos. Após a exclusão de duplicados, 375 foram sujeitos ao *screening* sequencial por títulos, resumo e texto integral. No final, 13 foram incluídos na presente revisão após cumprimento dos critérios de elegibilidade e avaliação da qualidade (figura 1).

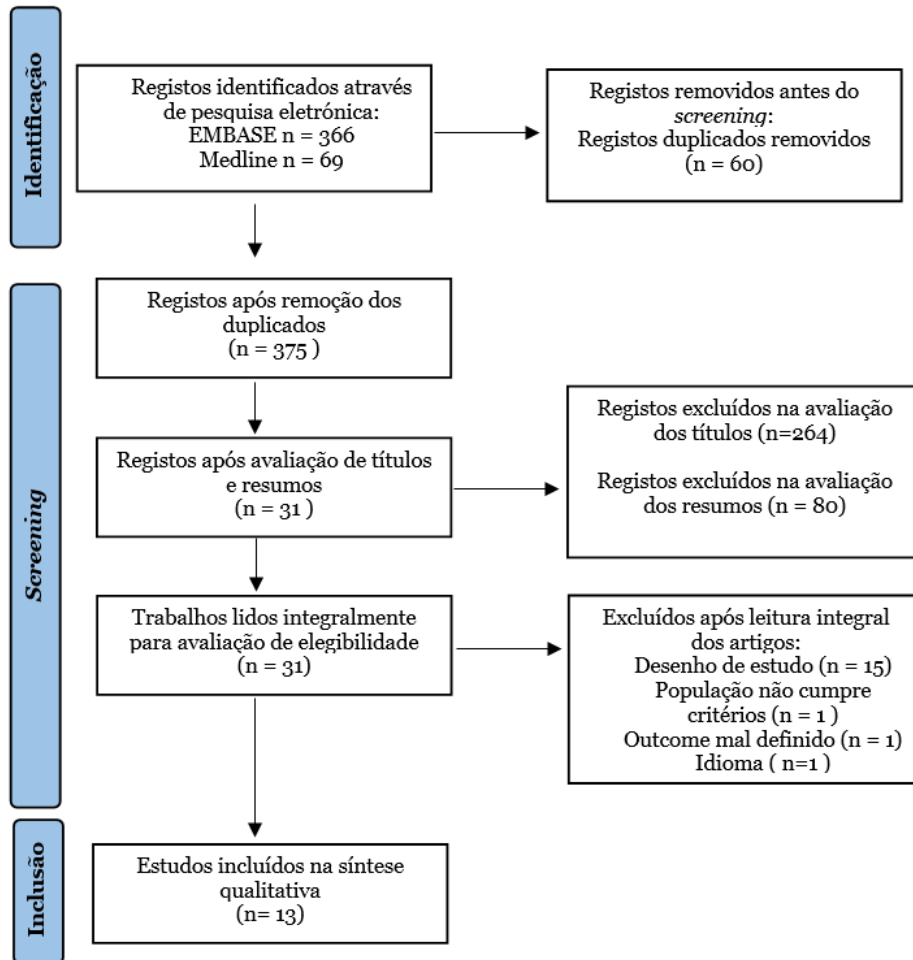


Figura 1 - Diagrama Prisma do processo de seleção dos estudos.

## Definição do *outcome*

Os artigos incluídos pretenderam identificar o potencial valor da EP no diagnóstico/monitorização do envolvimento pulmonar. Todavia, os sinais que foram avaliados por meio deste método foram variáveis entre os estudos. Dos 13 estudos analisados, 12 avaliaram a presença de Linhas B. Destes 12 trabalhos, 3 avaliaram para além da presença de Linhas B, as características da parede pleural. O trabalho de Fairchild et al. 2021 (22) foi o único nesta revisão que focou unicamente nas características pleurais.

Tabela 2 - *Outcome* avaliado em cada estudo.

Estudo	<i>Outcome</i> avaliado em EP
Gargani et al. 2009(23)	Linhas B
Barskova et al. 2013(24)	Linhas B
Mohammadi et al. 2014(25)	Linhas B
Sperandeo et al. 2015(26)	1) Características da linha pleural 2) Linhas B
Çakir et al. 2016(27)	Linhas B
Gigante et al. 2016(28)	Linhas B
Tardella et al. 2018(29)	Linhas B
Hassan et al. 2019(30)	Linhas B
Gargani et al. 2020(31)	1) Linhas B 2) Características da linha pleural
Gasperini et al. 2020(32)	Linhas B
R. Fairchild et al. 2021(22)	Características da linha pleural
Gargani et al. 2021(33)	1) Linhas B 2) Características da linha pleural
Reyes-Long et al. 2021(34)	Linhas B

Mohammadi et al. 2014 (25), Hassan et al. 2019(30) e Reyes-Long et al. 2021 (34) utilizaram o *score* modificado de Picano et al. (35) para definição ecográfica de *outcome*. Neste, é feito o somatório de todas as Linhas B dos espaços intercostais avaliados, com posterior distribuição por grupos de gravidade:  $\leq 5$  Linhas B é considerado normal (grupo 0), 6-15 corresponde a uma attingimento pulmonar leve/ligeiro (grupo 1), 16-30 a moderado (grupo 2) e  $>30$  envolvimento grave (grupo 3). Çakir et al. 2016 (27) e Tardella et al. 2018 (29) utilizaram o *score* simplificado proposto por Gutierrez et al. 2011 (36) cuja única diferença de Picano et al. (35), é a inclusão de 5 Linhas-B no grupo 1 de attingimento leve/ligeiro. Gasperini et al. 2020 (32), utilizaram um *score* com valores-limite superiores:  $\leq 10$  Linhas B como normal (grupo 0), 11-20 Linhas B, no grupo 1 - attingimento leve, 21-50 Linhas B no envolvimento moderado (grupo 2) e  $>50$  Linhas B na categoria grave (grupo 3).

Por outro lado, alguns autores adotaram definições ecográficas mais simplificadas, sem recorrer a *scores*, apenas considerando um valor e característica a partir do qual o exame era considerado “positivo”. Foi o caso do trabalho de Gargani et al. 2009 (23) em

que a presença de mais de 10 Linhas B foi considerada como sendo “positiva” para a presença de envolvimento intersticial. Barskova et al. 2013 (24) considerou um resultado positivo quando eram observadas  $\geq 3$  Linhas B em locais adjacentes ou  $>5$  Linhas B no total. Quando o ecrã surgia totalmente branco consideraram corresponder a 10 Linhas B. Também Gigante et al. 2016 (28) e Çakir et al. 2016 (27) utilizaram a mesma definição ecográfica de Barskova et al. 2013 (24).

Sperandeo et al. 2015 (26) avaliou tanto as características pleurais como Linhas B. Neste estudo, o exame foi considerado “positivo” quando observadas mais que 3 Linhas B. Quanto às características pleurais, uma espessura superior a 3 mm foi tida como “anormal” e a sua distribuição anatómica no pulmão foi registada e categorizada como “superior” e “inferior”. Um envolvimento pulmonar restritamente “inferior” foi considerado como “basal” em termos de extensão da doença, enquanto que um espessamento pleural “superior” e “inferior” definiu-se como “extenso”.

Também Gargani et al. 2020 (31) avaliaram a pleura e as Linhas B. A parede pleural foi avaliada sob o ponto de vista de aspeto e considerada anormal/alterada quando apresentava uma aparência distintamente grosseira ou na presença de alterações subpleurais. As Linhas B foram quantificadas entre 0 e 10 em cada local anatómico sujeito a avaliação, obtendo uma pontuação entre 0 e 580 (58 locais).

O estudo de Gargani et al. 2021 (33) propôs vários métodos de contagem de Linhas B: o total (somatório simples), o *score* (divisão do somatório pelo número de locais do examinados) e o *score Point-of-care* (POC) (somatório das Linhas B, ignorando os locais anatómicos com apenas uma ou duas). Propuseram também vários esquemas de realização de EP: esquema de parede torácica total (58 locais sujeitos a *scanning*), esquema da parede posterior, esquema simplificado e esquema da parede torácica postero-basal (ver anexo 3). Por sua vez, a linha pleural foi considerada anormal quando claramente irregular.

O trabalho de Fairchild et al. 2021 (22) utilizou critérios bem definidos para avaliação da linha pleural. Foram consideradas zonas pulmonares positivas as que reunissem concomitantemente os critérios I e II previamente estabelecidos pelos autores (ver anexo 3), referentes à descrição das características pleurais como o espessamento da linha pleural, a granularidade e a irregularidade.

A descrição dos espaços intercostais avaliados ecograficamente e as especificações relativas ao equipamento utilizado estão detalhadas na tabela 3.

Tabela 3 - Descrição dos espaços intercostais avaliados por EP e transdutores utilizados.

Id. do estudo	Transdutor	Espaços intercostais avaliados
Gargani et al. 2009 (23)	Transdutor cardíaco 2.5-3.5 MHz	72 espaços intercostais avaliados. Transdutor foi movido longitudinalmente ao longo das LPE, LMC, LAA, LAM, LPV, LE e LAP.
Hassan et al. 2019 (30)	Transdutor convexo 3.5MHz	
Barskova et al. 2013 (24)	Transdutor cardíaco 2.5-3.5 MHz	Total de espaços intercostais variável. 28 espaços intercostais na parede anterolateral: ao longo das linhas de referência anatômica ( LPE, LMC, LAA, LAM) do 2º até ao 4º espaço intercostal (no hemitórax esquerdo) e até ao 5º espaço intercostal (no hemitórax direito). A avaliação da parede posterior: ao longo LPV, LE e LAP, iniciando-se no ápex e terminando quando o diafragma fosse visível.
Mohammadi et al. 2014 (25)	Transdutor linear de 7-10 MHz.	10 espaços intercostais, nas seguintes localizações anatômicas bilateralmente: Parede anterior (LMC, 4º espaço intercostal), parede lateral (LAA, 4º espaço intercostal e LAM, 4º espaço intercostal); Parede posterior (LE, 8º espaço intercostal e LAP, 8º espaço intercostal).
Sperandeo et al. 2015 (26)	Transdutor convexo 3.5-5MHz	Foram avaliados todos os espaços intercostais da base ao ápex anteriormente, lateralmente e posteriormente.
Çakir et al. 2016 (27)	Transdutor linear 5-10 MHz	14 espaços intercostais. Para a parede anterior, foi avaliado o 2º espaço intercostal pulmonar ao longo da LPE e o 4º espaço intercostal pulmonar ao longo da LMC, LAA, LAM. Para a parede posterior foi examinado o 8º espaço intercostal pulmonar ao longo da LPV, LE e LAP.
Fairchild et al. 2021 (22)	Transdutor linear 12MHz.	
Tardella et al. 2018 (29)	Transdutor linear de 4-13MHz.	
Reyes-Long et al. 2021 (34)	Transdutor linear 5-13 MHz.	
Gigante et al. 2016 (28)	Transdutor convexo 2.5 - 3.5 MHz.	Não especificado o total de espaços intercostais avaliados. Os pulmões dos doentes foram avaliados através da parede torácica anterior e lateral ao longo das LPE, LMC, LAA e LMA.
Gargani et al. 2020 (31)	Transdutor cardíaco 2.5-3.5 MHz. Transdutor linear 7-10MHz para parede pleural.	58 espaços intercostais avaliados. Parede anterior: avaliados espaços intercostais ao LPE, LMC e LAA do 2º até ao 4º espaço intercostal (no hemitórax esquerdo) e até ao 5º espaço intercostal (no hemitórax direito). Parede dorsal: realizada na posição sentada, ao longo das LPV (2º aos 9º espaços intercostais), LE (7º aos 9º espaços intercostais) e LAP (2º aos 5º espaços intercostais).
Gasperini et al. 2020 (32)	Transdutor convexo 2.5-3.5MHz	50 espaços intercostais avaliados bilateralmente ao longo da parede torácica anterior, lateral e posterior.
Gargani et al. 2021 (33)	Transdutor cardíaco 2.5-3.5 MHz. Transdutores convexo 3.5-6. MHz ou linear 7-10MHz	58 espaços intercostais. Parede anterior: 28 espaços intercostais. Parede dorsal: 30 espaços intercostais.

Id. – Identificação; LPE -Linha para-esternal; LMC: Linha medio-clavicular; LAA- Linha axilar anterior; LAM: Linha axilar média; LAP -Linha axilar posterior; LPV- Linha para-vertebral; LE- Linha escapular

## Avaliação Qualidade

Após a aplicação das ferramentas de avaliação de qualidade concluiu-se que todos os artigos incluídos apresentam baixo risco de viés. Os detalhes desta avaliação constam em anexo 2.

## Outcome – Resultados

A tabela 4 resume as características demográficas dos doentes incluídos, critérios de classificação de diagnóstico utilizados e critérios de exclusão da amostra dos estudos.

Tabela 4 - Características demográficas da população, critérios de classificação aplicados no diagnóstico e critérios de exceção da amostra de cada estudo incluído.

Identificação do estudo	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Idade média	Proporção feminino: masculino	Crítérios de classificação	Crítérios de exclusão
Gargani et al. 2009(23)	T	33	54	30:3	ACR, 1980	N/E
Barskova et al. 2013(24)	T	58	51	54:4	ACR, 1980	N/E
Mohammadi et al. 2014(25)	T	70	50	62:8	ACR, 1980	História de neoplasia pulmonar, IC, asma, tabagismo
Sperandeo et al. 2015(26)	L	175	46	166:9	ACR/EULAR. 2013	N/E
Çakir et al. 2016(27)	T	48	50	46:2	ACR, 1980	Neoplasia pulmonar, fluído intersticial, asma, DPOC, cifoescoliose, dispneia com necessidade de oxigenoterapia, doença do tecido conjuntivo que não a ES
Gigante et al. 2016(28)	T	39	51	33:6	ACR/EULAR. 2013	IC, doenças valvulares, fibrose pulmonar idiopática, doença venosa oclusiva, DPOC, fumadores
Tardella et al. 2018(29)	T	40	56	34:6	ACR/EULAR. 2013	História de doenças pulmonares diferentes de DIP secundária, IC, procedimentos cirúrgicos pulmonares prévios, infeções respiratórias.
Hassan et al. 2019(30)	T	67	53	63:4	ACR/EULAR. 2013	Indivíduos que exibiam sinais clínicos de IC e/ou infeção pulmonar aguda.
Gargani et al. 2020(31)	L	396	55	365:31	ACR/EULAR. 2013	N/E
Gasparini et al. 2020(32)	L	41	50	35:6	ACR/EULAR. 2013	HT pulmonar, arritmias e distúrbios de condução, HTA sistémica descontrolada, doenças cardíacas valvulares, doenças vasculares periféricas e cerebrovasculares, anemia, fumadores, Grávidas, Mulheres a amamentar
R. Fairchild et al. 2021(22)	T	20	N/E	N/E	ACR/EULAR. 2013	N/E
Gargani et al. 2021(33)	T	69	52	60:9	ACR/EULAR. 2013	N/E
Reyes-Long et al. 2021(34)	T	68	51	61:7	ACR/EULAR. 2013	Diagnóstico de DIP já estabelecido, DPOC, Edema pulmonar por IC, sinais de HT pulmonar, fumadores, sintomas respiratórios (tosse e dispneia)

ACR: American College of Rheumatology; EULAR: European League Against Rheumatism, N/E: não especificado; IC: Insuficiência Cardíaca; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crónica; HT: Hipertensão; HTA: Hipertensão Arterial; T: Estudo transversal; L: Estudo longitudinal

Em todos os estudos existe um predomínio evidente de indivíduos do sexo feminino, com a idade média da população incluída a rondar os 50 anos.

O trabalho mais antigo incluído foi o de Gargani et al. 2009 (23). Esta investigação teve como objetivo avaliar a correlação entre Linhas B e os achados da TC-AR na deteção de fibrose pulmonar em doentes com ES. Para isso, 30 mulheres e 3 homens com o diagnóstico de ES realizaram EP e TC-AR torácica com uma semana de intervalo. Foi utilizado um transdutor cardíaco 2.5-3.5 MHz que foi movido ao longo de linhas de referência anatómica preestabelecidas por outros estudos (37). Os achados de EP correlacionaram-se positivamente com o *score* de Warrick (12) da TC-AR, com um coeficiente de correlação linear  $r$  de 0.72.

O estudo de Barskova et al. 2013 (24) pretendeu verificar a correlação entre os sinais de DIP em TC-AR e Linhas B e, dessa forma, avaliar a confiabilidade da EP como método de rastreio na ES precoce. Assim, 58 doentes (32 com ES precoce e 26 com ES) foram submetidos a TC-AR torácica e EP. Nos doentes sem DIP em TC-AR torácica, o número médio de Linhas B foi 9, enquanto que no grupo de doentes com DIP evidente em TC-AR do tórax a média de Linhas B foi 57. Na amostra total, a análise mostrou uma concordância de 83% entre os dois exames e ainda que, a EP apresenta uma sensibilidade de 100%, uma especificidade de 55%, um valor VPN de 100% e um VPP de 78%, quando comparada com a TC-AR do tórax. Os dez casos discordantes tratavam-se de falsos positivos, em que dois deles tinham nódulos sequelares de tuberculose e os restantes oito casos apresentavam um número total de Linhas B <20. Para avaliar a capacidade das Linhas B em prever a presença de DIP em TC-AR, foi utilizada a *Receiver operating characteristic curve* (ROC) que mostrou uma *Area under the ROC curve* (AUROC) de 0.94 (95% CI 0.89-0.99). Neste trabalho mostrou-se ainda que o *cut-off* de >5 Linhas B apresenta uma sensibilidade de 100% e especificidade de 55%, enquanto que >20 Linhas B apresenta uma sensibilidade de 83% e especificidade de 96%.

Já Mohammadi et al. 2014 (25) pretenderam avaliar a validade de uma avaliação ecográfica modificada na deteção de DIP. Assim, a avaliação em EP consistiu num sistema de *scoring* com um menor número de locais sujeitos a avaliação ecográfica, examinando apenas 10 espaços intercostais previamente definidos. Por meio do *score* de Picano et al. (35) os achados da EP foram comparados com aos resultados da TC-AR, através do *score* de Warrick. Reportou-se uma correlação positiva entre os achados da EP e da TC-AR, com um coeficiente de correlação de Spearman de 0.695. O *score* modificado de EP proposto apresentou uma sensibilidade 73.58%, especificidade 88.23%, VPP de 95.12% e um VPN de 51.72%.

Çakir et al. 2016 (27) pretenderam investigar a eficácia da EP na avaliação da gravidade do envolvimento pulmonar na ES, avaliando para isso 14 espaços intercostais. O número de Linhas B correlacionou-se positivamente com o *score* de Warrick ( $r=0.89$ ,  $p<0.0001$ ) e a EP apresentou uma sensibilidade de 100%, especificidade de 84.2%, VPP de 90.6%, VPN de 100% e uma precisão de 93.7%. Recorrendo à AUROC, o *cut-off* ideal do número de Linhas B foi de  $>24$  Linhas B (*Receiver operating characteristic curve* (AUROC) = 0.948 [95% CI 0.84-0.99],  $p<0.0001$ ) ao qual se associa uma sensibilidade de 79,3% e especificidade 94.7%. Esta investigação mostrou ainda uma correlação positiva entre o número de Linhas B e o grau de atividade da doença (avaliado através da *Medsger Disease Severity Scale* [MDSS]) (38, 39), com  $r=0.55$ , ( $p=0.0001$ ).

Ainda em 2016, Gigante et al. (28), com o objetivo de avaliar se existe correlação entre os achados da EP, TC-AR, PFP e variáveis clínicas submetem 39 doentes com ES aos dois métodos de imagem. Os resultados mostraram existir uma correlação positiva entre o número de Linhas B e o *score* de Warrick ( $r=0.81$ ,  $p<0.0001$ ) e uma correlação negativa entre o número de Linhas B e a capacidade de difusão do monóxido carbono (DLCO) ( $r=-0.63$ ,  $p<0.0001$ ).

Tardella et al. 2018 (29) desenharam um estudo em que estabeleceram um *score* total de Warrick  $\geq 7$  como definidor de DIP em TC-AR torácica. Utilizando esse valor como critério externo, analisaram a curva ROC que mostrou que a presença de  $>10$  Linhas B é o *cut-off* que maximiza o potencial da EP na deteção de DIP significativa, apresentando um *Likelihood ratio* positivo (LR+) de 12,52, uma sensibilidade de 96.30% e especificidade 92.31%. Foi evidente também uma correlação muito forte entre o *score* de EP e o *score* de Warrick com um coeficiente de *Spearman rho*=0.819 ( $p<0.001$ ).

Num estudo coorte prospetivo, Hassan et al. 2019 (30), avaliou ecograficamente 72 espaços intercostais. Considerando como positivo/anormal um *score* de Warrick  $>7$ , a EP (através do *score* modificado de Picano et al.(35)) mostrou uma sensibilidade e VPN de 100%, uma especificidade de 34.21% e um VPP de 53.7%. Adicionalmente, estudando a relação analítica entre o número de Linhas B e a presença de DIP em TC-AR, utilizando como valores *cut-off*  $>7$  no *score* de Warrick e  $\geq 6$  Linhas B em EP, obteve-se uma AUROC de 0.8 (95% CI, 0.69-0.90).

Em 2020, Gargani et al. (31), realizaram um estudo coorte que procurou estabelecer o valor prognóstico das Linhas B em prever o desenvolvimento/progressão do envolvimento pulmonar em doentes com ES. Utilizando a maior amostra populacional dos estudos incluídos nesta revisão, 396 doentes foram submetidos na *baseline* a EP em 58 localizações anatómicas e foram seguidos por um tempo mediano de 28 meses. Nesta avaliação ultrassonográfica, foram concomitantemente avaliadas as Linhas B e as características pleurais, como já supramencionado. Os resultados mostraram que a

mediana de Linhas B foi significativamente maior em doentes com DIP em TC-AR (45 *versus* 9,  $p < 0.0001$ ): na ausência de DIP, a mediana de Linhas B foi relativamente mais baixa (mediana de 9,  $p < 0.0001$ ). Em termos de avaliação de capacidade prognóstica, quer o número total de Linhas B quer o número de Linhas B da parede posterior associaram-se a um número significativo de eventos, com um *Hazard ratio* em análise bivariada de 1.011 (95% CI. 1.006-1.016;  $p < 0.0001$ ). A AUROC para as Linhas B na parede posterior foi de 0.67 (0.59-0.75,  $p < 0.0001$ ). Através da análise da ROC, foi determinado um valor *cut-off* de  $\geq 5$  Linhas B na parede posterior para otimizar a sensibilidade e o valor preditivo negativo e a sua associação com os eventos confirmados. Assim, a presença de  $\geq 5$  Linhas B na parede posterior em EP mostrou uma sensibilidade e VPN de 92.0%, especificidade e VPP de 16%. Interessantemente, a presença de  $\geq 5$  Linhas B na parede posterior associou-se ainda à capacidade de discriminar doentes com maior risco de progressão do envolvimento pulmonar como evidenciado através de curvas de *Kaplan-Meier* ( $n=396$ , Log Rank= 13.7,  $p < 0.0001$ ). Relativamente às características pleurais, alterações significativas da linha pleural estava associada um maior número de Linhas B.

Gasperini et al. 2020 (32) submeteram 41 doentes numa primeira fase (T0) a TC-AR torácica, EP e provas de função de função pulmonar (PFP). Com o intuito de avaliar a progressão da DIP, os doentes repetiram as PFP 12 meses depois (T1). Em T0, recorrendo a regressão multivariada, mostrou-se uma correlação positiva entre o número de Linhas B e o score TC-AR (coeficiente beta 0.427,  $p < 0.05$ ) e, pelo contrário, uma correlação negativa entre o número de Linhas B e o DLCO (coeficiente beta -0.339,  $p < 0.05$ ) e a capacidade vital forçada (CVF) (coeficiente beta -0.657,  $p < 0.05$ ). Numa análise bivariada, existiu uma correlação positiva entre o número de Linhas B e o score de TC-AR ( $r=0.51$ ,  $p < 0.05$ ) e uma correlação inversa entre o número de Linhas B e DLCO ( $r=-0.49$ ,  $p < 0.05$ ) e a CVF ( $r=-0.42$ ,  $p < 0.05$ ). Já em T1, quando os doentes repetiram as PFP, numa análise de regressão múltipla constatou-se uma correlação positiva entre o número de Linhas B e o intervalo de DLCO (coeficiente beta 0.314,  $p < 0.05$ ).

Recentemente, em 2021, Gargani et al. (33) estudaram diversos métodos de contagem de Linhas B e esquemas de avaliação ecográfica. Foram avaliadas 58 localizações anatómicas na parede torácica. Os resultados da TC-AR foram expressos segundo os scores de Wells (40) e o do Scleroderma Lung Study I (SLS I) (41). A análise dos resultados mostrou uma correlação significativa entre o número de Linhas B e ambos os scores (SLS I -  $r=0.754$ ,  $p < 0.001$  e Wells - $r=0.691$ ,  $p < 0.001$ ). Por meio da curva ROC confirmou-se a relação analítica entre o número de Linhas B e a presença de DIP em TC-AR, torácica com AUROC de 0.91 (95% CI 0.84-0.98). A presença de  $>10$  Linhas B foi o *cut-off* calculado que maximizou a precisão diagnóstica total, com uma sensibilidade de 97% e especificidade de 64%. Combinando-a com a presença de alterações pleurais,

apresentou uma sensibilidade de 100%, especificidade de 47%, VPP de 71.2% e VPN de 100%. Curiosamente, quando se considerou apenas a avaliação da parede posterior, o *cut-off* de 4 Linhas B teve resultados semelhantes à avaliação da parede torácica completa (sensibilidade de 97% e especificidade de 47%). Adicionalmente, quando combinada com as alterações pleurais, a sensibilidade foi de 100% e a especificidade de 39%. Relativamente às diferentes metodologias de contagem e *scanning* avaliados, todas as combinações entre estes mostraram uma elevada sensibilidade (sempre >85%) mas com uma especificidade com um intervalo variável (a variar entre 31% [esquema simplificado + score POC] e 78% [esquema simplificado+ Total de Linhas B]).

Em S. Reyes-Long et al. 2021 (34), a EP mostrou uma correlação positiva significativa com a TC-AR ( $\rho = 0.8022$ ,  $p < 0.001$ ), com sensibilidade de 91.2%, especificidade de 88.6%, VPP de 92.4% e VPN de 87%.

Em 2015, M. Sperandeo et al. (26), desenvolveram um estudo longitudinal que focou sobretudo sobre as características da linha pleural, mas que avaliou também o número de Linhas B. Este trabalho teve como objetivo verificar se o espessamento da linha pleural (normal <3 mm) podia ser considerado como critério para referenciar doentes com fibrose pulmonar assintomática para realização de TC-AR. Todos os 175 participantes foram submetidos a TC-AR torácica e EP no primeiro mês (T0) e ao fim de 2 anos (T4). Ao fim de 6 meses (T1), 12 meses (T2) e 18 meses (T3) os doentes realizaram também uma avaliação por EP. Os resultados da TC-AR foram classificados segundo os padrões imagiológicos predominantemente observados e pretendeu-se ainda estabelecer a relação entre o grau de espessamento da linha pleural e o padrão imagiológico. Assim, um espessamento entre 3 e 5 mm foi o intervalo que maximizou a precisão diagnóstica para o padrão “reticular” em TC-AR, com sensibilidade de 80% e especificidade de 99%. Um intervalo de 3.5 mm a 5mm foi o que melhor previu o padrão “reticular-nodular”, com sensibilidade de 80% e especificidade de 99%; por fim, um espessamento  $\geq 5$  mm identificou o padrão “favo-de-mel” com sensibilidade de 74.3% e especificidade de 99%. Em relação ao número de Linhas B, mostrou-se que a sua presença é altamente sensível (94%) em termos de identificação de qualquer tipo de fibrose com um LR positivo de 20 e um LR negativo de 0.006.

Por último, o estudo de R. Fairchild et al. 2021 (22), foi o único incluído a não avaliar Linhas B e a focar-se apenas em alterações pleurais. Teve como objetivo desenvolver critérios de interpretação de EP e respetiva técnica e avaliar a sua performance numa população de ES. Neste estudo, os autores propõem critérios de interpretação de alterações pleurais em EP para estabelecer o diagnóstico de DIP. A análise dos resultados obtidos pela aplicação destes critérios mostrou que, assumindo a

TC-AR torácica como *gold standard*, a EP apresenta uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 82%.

A tabela 5 apresenta um resumo das principais medidas de *outcome* avaliadas em cada estudo.

Tabela 5 - Principais medidas de *outcome* dos estudos incluídos nesta revisão.

Id. estudo	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	r	rho	AUROC	LR +	LR -
Gargani et al. 2009(23)	N/E	N/E	N/E	N/E	0.72	N/E	N/E	N/E	N/E
Barskova et al. 2013(24)	100%	55%	78%	100%	N/E	N/E	0.94	N/E	N/E
Mohammadi et al. 2014(25)	73,58%	88,23%	95,1%	51,7%	N/E	0,695	N/E	N/E	N/E
Sperandeo et al. 2015(26)	1)Características pleurais: “Reticular” = 80% “Reticulonodular” = 80% “favo-de-mel” = 74,3% 2) >3 Linhas B: 94%	1)Características pleurais: “Reticular” = 99% “Reticulonodular” = 99% “favo-de-mel” = 99% 2) >3 Linhas B: 95,2%	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	> 3 Linhas B: 20	> 3 Linhas B: 0.006
Çakir et al. 2016(27)	100% >24 Linhas B: 79,3%	84,2% >24 Linhas B: 94,7%	90,6%	100%	0.89		>24 Linhas B: 0,948		
Gigante et al. 2016(28)	N/E	N/E	N/E	N/E	0.81	N/E	N/E	N/E	N/E
Tardella et al. 2018(29)	>10 Linhas B: 96,3%	>10 Linhas B: 92,31%	N/E	N/E	N/E	0.819	N/E	>10 Linhas B: 12.52	N/E
Hassan et al. 2019(30)	Score de EP modificado: 100%	Score de EP modificado: 34,21%	Score de EP modificado: 53,7%	Score de EP modificado: 100%	N/E	N/E	≥6 Linhas B: 0.8	N/E	N/E
Gargani et al. 2020(31)	≥5 Linhas B na parede posterior: 92%	≥5 Linhas B na parede posterior: 16%	≥5 Linhas B na parede posterior: 16%	≥5 Linhas B na parede posterior: 92%	N/E	N/E	Linhas B na parede posterior: 0.97	N/E	N/E
Gasperini et al. 2020(32)	N/E	N/E	N/E	N/E	0.51	N/E	N/E	N/E	N/E
Fairchild et al. 2021(22)	100%	82%	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E	N/E
Gargani et al. 2021(33)	>10 Linhas B: 97% >10 Linhas B e/ou alteração pleural: 100%	>10 Linhas B: 64% >10 Linhas B e/ou alteração pleural: 47%	>10 Linhas B e/ou alteração pleural: 71,2%	>10 Linhas B e/ou alteração pleural: 100%%	N/E	N/E	0.91	N/E	N/E
Reyes-Long et al. 2021(34)	91,2%	88,6%	92,4%	89,9%	N/E	0.80	N/E	N/E	N/E

Sensibilidade (S), especificidade(E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), coeficiente de Pearson (*r*), coeficiente de Spearman (*Rho*), *Area under the ROC* (AUROC), *Likelihood ratio* positivo (LR+) e *Likelihood ratio negativo* (LR-)

Dadas as particularidades próprias de cada artigo incluído, os resultados que não apresentam nenhuma menção anterior referem-se a valores gerais do estudo quando comparam os resultados da EP aos resultados da TC-AR. Quando são estabelecidos valores *cut-off* ou outra especificidade, estes são apresentados imediatamente antes das medidas estatísticas a estes associados.



## Discussão

A presente revisão teve como objetivo clarificar o potencial papel da EP no diagnóstico e monitorização do envolvimento pulmonar na ES. Com esse objetivo, foi efetuada uma pesquisa e selecionados os artigos com base nos critérios de elegibilidade estabelecidos previamente no protocolo do estudo.

A maioria dos estudos avaliaram as Linhas B como *outcome* em EP e pretenderam correlacionar a sua presença com a DIP definida por TC-AR. Também as características pleurais foram avaliadas em três estudo conjuntamente com as Linhas B (26, 31, 33), havendo um único trabalho que estudou isoladamente a linha pleural (22).

Do ponto de vista da precisão diagnóstica, de uma forma relativamente uniforme, todos os estudos mostraram elevados valores de sensibilidade e VPN da EP na detecção de DIP. Isto torna-se particularmente pertinente se considerarmos que o maior interesse da EP é como exame de *screening*. Nos testes de *screening*, o interesse primário reside na capacidade de excluir, com alto grau de credibilidade, um determinado indivíduo como sendo portador da condição, identificando convenientemente quem, pelos riscos inerentes, não beneficiará da intervenção seguinte, neste caso a TC-AR (42). Apesar disto, a alta sensibilidade da EP só pode ser valorizada se estiver associada a um valor de especificidade adequado e suficiente para que não se perca a capacidade discriminativa.

Os valores de especificidade foram variáveis entre os diferentes estudos. De entre todos os trabalhos incluídos, o de Tardella et al. de 2018 (29), foi o que apresentou maior especificidade (Especificidade 92,31%, Sensibilidade 93,30%). Nesta investigação, os autores pretenderam definir o número de Linhas B a partir do qual existe correspondência imagiológica com DIP significativa e concluíram que >10 Linhas B é o ponto *cut-off* com o melhor *Likelihood ratio* positivo (LR+ 12,52). De encontro às mesmas conclusões, Gargani et al. 2021 (33), também definiram o *cut-off* de >10 Linhas B como o ponto que maximiza a precisão diagnóstica total (Sensibilidade 97%, especificidade 64%). Porém, no mesmo estudo, combinando as Linhas B com as alterações pleurais, a sensibilidade aumentou para 100%, mas a custo de uma diminuição relevante da especificidade (de 64% para 47%). Este decréscimo foi evidente também quando se combinou o esquema da parede posterior com as alterações pleurais (sensibilidade aumentou de 97% para 100%, mas a especificidade de 47% para 39%). Estas observações levantam questões quanto ao real interesse da avaliação pleural durante a EP. Por um lado, o aumento da sensibilidade não é marcante, considerando o valor prévio (97%). Por outro, diminuir a especificidade (cujo valor já era baixo) aumenta ainda mais a taxa de falsos positivos (42). É de ressaltar ainda no estudo de Gargani et al. 2021 (33), que a avaliação da parede torácica posterior com um ponto *cut-off* de 4 Linhas B mostrou uma precisão diagnóstica comparável à avaliação da

parede torácica total, o que pode tornar este meio complementar diagnóstico ainda mais eficiente.

Também os valores preditivos são medidas relevantes no âmbito da avaliação da precisão diagnóstica dos testes de *screening* mas os seus valores-alvo estão mais dependentes da deliberação clínica sobre até que ponto são aceitáveis os falsos positivos ou falsos negativos (42). Os estudos mostraram, de uma forma geral, altos valores preditivos, sobretudo VPN, o que reforça o potencial da EP como meio de exclusão de DIP.

É também notória a tendência mais recente em estabelecer esquemas de exame ecográfico otimizados. Entre os estudos incluídos, existe grande variabilidade, com o estudo de Mohammadi et al. 2014 (25) a ser o que recorre à avaliação do menor número de espaços intercostais (apenas 10) e o estudo de Hassan et al. 2019 (30) a avaliar 72 espaços intercostais. Nesse sentido, Gargani et al. 2021 (33), ao estudar a validade de diferentes esquemas de ecografia e métodos de contabilização das Linhas B, concluíram que todos têm uma boa correlação com os *scores* de TC-AR, independentemente da metodologia de *scanning* e contabilização aplicadas.

Por outro lado, sob o ponto de vista da monitorização do envolvimento pulmonar, a EP parece desempenhar também um papel relevante. Gargani et al. 2020 (31), mostraram que um total de  $\geq 5$  Linhas B na parede posterior foi capaz de discriminar doentes com maior risco de agravamento do envolvimento pulmonar (*Hazard ratio* 5.557,  $p < 0.001$ ), mostrando o potencial valor prognóstico deste método.

Em relação à linha pleural existem menos estudos, o que torna o valor da sua avaliação ecográfica na DIP ainda incerto. Não obstante, o estudo de Sperandeo et al. 2015 (26) aponta curiosamente na capacidade de as características pleurais se correlacionarem com padrões imagiológicos específicos em TC-AR. Adicionalmente, a avaliação das características pleurais é pertinente na distinção entre Linhas B de etiologia “cardiogénica” e nas Linhas B associadas à fibrose pulmonar. Achados ultrassonográficos de anormalidades da linha pleural (tais como irregularidade ou fragmentação) e alterações subpleurais são dados a favor de doença pulmonar parenquimatosa difusa em detrimento do edema pulmonar cardiogénico, o que pode traduzir pertinência na avaliação conjunta destes aspetos (16).

Ainda que existam múltiplos estudos no sentido de averiguar o papel da EP na DIP, é inegável que existem muitos aspetos por clarificar. Uma limitação dos trabalhos incluídos está relacionada com o tamanho da amostra. Excetuando os dois estudos com maiores amostras (396 doentes no estudo de Gargani et al. 2020 (31) e 175 doentes no estudo de Sperandeo et al. 2015 (26)), os restantes têm uma população com menos de 70 doentes com ES, sendo fundamental estudos em populações maiores. Para além desta limitação, carecem ainda de investigação os parâmetros ultrassonográficos que devem ser

aplicados para se obter a melhor precisão diagnóstica. Por outro lado, são também necessários mais estudos que avaliem diferentes esquemas de *scanning*, métodos de contagem de Linhas B e critérios de valorização de alterações pleurais. Todos estes são indispensáveis para elaborar uma técnica padronizada eficaz, eficiente e replicável que permita a valorização correta dos achados.

Apesar disto, tudo indica que a EP virá a desempenhar um papel futuro no *follow-up* de doentes com ES, servindo sobretudo como método indicativo da janela temporal na qual o doente deve repetir a TC-AR do tórax, minimizando a exposição prejudicial a radiação ionizante desnecessária.



## Conclusão

A DIP é, na atualidade, a principal causa de morte relacionada à ES. Os estadios precoces da doença são tendencialmente assintomáticos pelo cariz insidioso do estabelecimento da fibrose (8). O seguimento do envolvimento pulmonar é feito com recurso à TC-AR, considerada o *gold-standard* no diagnóstico da DIP. Porém, os riscos da radiação ionizante inerentes à TC-AR impulsionaram estudos sobre a EP (14). Assim, nesta revisão concluiu-se que:

- A maioria dos estudos avaliou o valor preditivo das Linhas B na DIP, com um menor número de investigações sobre as características pleurais;
- Os estudos focados nas Linhas B mostraram que a EP foi muito sensível na deteção de DIP. Em contrapartida, a especificidade foi muito variável;
- As características da linha pleural poderão correlacionar-se com padrões imagiológicos em TC-AR (26);
- A combinação de alterações pleurais e linhas B tem impacto negativo na especificidade da EP, segundo Gargani et al. 2021 (33);
- Carecem de investigação quais os esquemas ecográficos que combinam a melhor precisão diagnóstica com a melhor eficiência da técnica, bem como da criação de critérios sobre a valorização de achados ecográficos;
- A futura aplicabilidade da EP no *screening* de doentes com ES, está sobretudo dependente da otimização da especificidade deste método.

Globalmente, os trabalhos apontam no sentido de que a EP será uma ferramenta útil no seguimento de doentes com ES. Os resultados são promissores, mas a clarificação do papel da EP está ainda dependente de mais evidência científica.



## Bibliografia

1. Poudel DR, Jayakumar D, Danve A, Sehra ST, Derk CT. Determinants of mortality in systemic sclerosis: a focused review. *Rheumatology International*. 2018;38(10):1847-58.
2. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):304-20.
3. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):223-40.
4. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):1017-26.
5. Freire M, Rivera A, Sopeña B, Tolosa Vilella C, Guillén-Del Castillo A, Colunga Argüelles D, et al. Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 106(4):89-97.
6. Peoples C, Medsger TA, Jr., Lucas M, Rosario BL, Feghali-Bostwick CA. Gender differences in systemic sclerosis: relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1(2):177-240.
7. Thombs BD, Bassel M, McGuire L, Smith MT, Hudson M, Haythornthwaite JA. A systematic comparison of fatigue levels in systemic sclerosis with general population, cancer and rheumatic disease samples. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(10):1559-63.
8. Hughes M, Herrick AL. Systemic sclerosis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80(9):530-6.
9. Temprano KK. A Review of Raynaud's Disease. *Mo Med*. 2016;113(2):123-6.
10. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1809-15.
11. Gutierrez M, Tardella M, Rodriguez L, Mendoza J, Clavijo-Cornejo D, García A, et al. Ultrasound as a potential tool for the assessment of interstitial lung disease in rheumatic patients. Where are we now? *Radiol Med*. 2019;124(10):989-99.
12. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol*. 1991;18(10):1520-8.
13. Diot E, Boissinot E, Asquier E, Guilmot JL, Lemarié E, Valat C, et al. Relationship between abnormalities on high-resolution CT and pulmonary function in systemic sclerosis. *Chest*. 1998;114(6):1623-9.

14. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, Randone SB, Bruni C, Carnesecchi G, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(3):390-5.
15. European C. Radiation protection 118: referral guidelines for imaging. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. 2001:p-19.
16. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-91.
17. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1.
18. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-55.
19. Masi AT, Subcommittee For Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association D, Therapeutic Criteria C. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis & Rheumatism*. 1980;23(5):581-90.
20. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28(7):1573-6.
21. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-36.
22. Fairchild R, Chung M, Yang D, Sharpless L, Li S, Chung L. Development and Assessment of Novel Lung Ultrasound Interpretation Criteria for the Detection of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(9):1338-42.
23. Gargani L, Doveri M, D'Errico L, Frassi F, Bazzichi ML, Delle Sedie A, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1382-7.
24. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, Randone SB, Bruni C, Carnesecchi G, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):390-5.
25. Mohammadi A, Oshnoei S, Ghasemi-rad M. Comparison of a new, modified lung ultrasonography technique with high-resolution CT in the diagnosis of the alveolo-interstitial syndrome of systemic scleroderma. *Med Ultrason*. 2014;16(1):27-31.

26. Sperandeo M, De Cata A, Molinaro F, Trovato FM, Catalano D, Simeone A, et al. Ultrasound signs of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis as timely indicators for chest computed tomography. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(5):389-98.
27. Çakir Edis E, Hatipoğlu ON, Pamuk ÖN, Mutlucan Eraslan R, Aktöz M, Tuncel SA. Effectiveness of thoracic ultrasonography in the evaluation of the severity of pulmonary involvement in patients with systemic sclerosis. *Archives of Rheumatology.* 2016;31(4):364-70.
28. Gigante A, Rossi Fanelli F, Lucci S, Barilaro G, Quarta S, Barbano B, et al. Lung ultrasound in systemic sclerosis: correlation with high-resolution computed tomography, pulmonary function tests and clinical variables of disease. *Intern Emerg Med.* 2016;11(2):213-7.
29. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Filippucci E, Grassi W, Salaffi F. Ultrasound B-lines in the evaluation of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: Cut-off point definition for the presence of significant pulmonary fibrosis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(18):e0566.
30. Hassan RI, Lubertino LI, Barth MA, Quaglia MF, Montoya SF, Kerzberg E, et al. Lung Ultrasound as a Screening Method for Interstitial Lung Disease in Patients With Systemic Sclerosis. *J Clin Rheumatol.* 2019;25(7):304-7.
31. Gargani L, Bruni C, Romei C, Frumento P, Moreo A, Agoston G, et al. Prognostic Value of Lung Ultrasound B-Lines in Systemic Sclerosis. *Chest.* 2020;158(4):1515-25.
32. Gasperini ML, Gigante A, Iacolare A, Pellicano C, Lucci S, Rosato E. The predictive role of lung ultrasound in progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2020;39(1):119-23.
33. Gargani L, Romei C, Bruni C, Lepri G, El-Aoufy K, Orlandi M, et al. Lung ultrasound B-lines in systemic sclerosis: cut-off values and methodological indications for interstitial lung disease screening. *Rheumatology (Oxford).* 2021.
34. Reyes-Long S, Gutierrez M, Clavijo-Cornejo D, Alfaro-Rodríguez A, González-Sámamo K, Cortes-Altamirano JL, et al. Subclinical Interstitial Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis. A Pilot Study on the Role of Ultrasound. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2021;17(3):144-9.
35. Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L, Mottola G. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(3):356-63.
36. Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Tardella M, Pineda C, Bertolazzi C, et al. Utility of a simplified ultrasound assessment to assess interstitial pulmonary fibrosis in connective tissue disorders--preliminary results. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(4):R134.

37. Jambrik Z, Monti S, Coppola V, Agricola E, Mottola G, Miniati M, et al. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol.* 2004;93(10):1265-70.
38. Medsger TA, Jr., Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol.* 1999;26(10):2159-67.
39. Medsger TA, Jr., Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(3 Suppl 29):S42-6.
40. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, Harrison NK, Goldstraw P, Black CM, et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax.* 1992;47(9):738-42.
41. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest.* 2008;134(2):358-67.
42. Trevethan R. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Pliabilities, and Pitfalls in Research and Practice. *Front Public Health.* 2017;5:307.

## Anexos

### Anexo 1 - Estratégia de pesquisa

Encontra-se aqui descrita a pesquisa detalhada de pesquisa na base de dados da PubMed/MEDLINE. Esta pesquisa foi efetuada no dia 19 de Janeiro de 2022, para a qual se obtiveram um total de 69 de resultados. A pesquisa na Embase foi adaptada considerando as especificidades desta base de dados.

Tabela 6 - Termos de Pesquisa PubMed.

Termos de Pesquisa PubMed	
#1	(systemic scleroderma[MeSH Terms]) OR (systemic sclerosis[Title/Abstract]) OR (crest[Title/Abstract]) OR (systemic scleroderma[Title/Abstract])
#2	(ultrasonography[MeSH Terms]) OR (ultrasonography[Title/Abstract]) OR (Ultrasound[Title/Abstract]) OR (Echography[Title/Abstract]) OR (Sonography[Title/Abstract]) OR (Ultrasonic[Title/Abstract])
#3	(Lung Diseases, Interstitial[MeSH Terms]) OR (Idiopathic Pulmonary Fibrosis[MeSH Terms]) OR (Lung Diseases, Interstitial[Title/Abstract]) OR (interstitial lung disease[Title/Abstract]) OR (non specific interstitial pneumonia[Title/Abstract]) OR (usual interstitial pneumonia[Title/Abstract])
#4	(CT[Title/Abstract]) OR (tomography[Title/Abstract]) OR (Tomography, X-Ray Computed[MeSH Terms]) OR (Tomography, X-Ray Computed[Title/Abstract])
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

## Anexo 2 – Avaliação de Qualidade

Nas figuras 2 e 3 encontram-se resumidos os resultados da avaliação de qualidade dos estudos incluídos neste trabalho. Na figura 2 encontra-se o *Traffic Light Plot* e na figura 3 o *Summary Plot* dos artigos avaliados pelo QUADAS-2.

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index test	Reference Standard	Flow & Timing	Patient Selection	Index test	Reference Standard
Gargani et al. 2009(23)	+	+	+	+	-	-	+
Barskova et al. 2013(24)	+	+	-	-	+	+	+
Mohammadi et al. 2014(25)	+	+	+	+	-	-	+
Sperandeo et al. 2015(26)	+	+	-	+	+	-	+
Çakir et al. 2016(27)	-	+	+	+	-	+	+
Gigante et al. 2016(28)	-	-	+	-	-	+	+
Tardella et al. 2018(29)	+	+	+	+	-	+	+
Hassan et al. 2019(30)	+	-	-	+	-	+	+
Gargani et al. 2020(31)	+	+	-	-	+	+	-
Gasparini et al. 2020(32)	-	+	+	-	-	+	+
Fairchild et al. 2020(22)	+	+	-	+	+	-	-
Gargani et al. 2021(33)	+	+	+	+	+	+	+
Reyes-Long et al. 2021(34)	+	+	+	+	-	-	+

+	-
Low	Unclear

Figura 2 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos por meio de QUADAS-2.

## Anexo 2 - Avaliação de Qualidade (contin.)

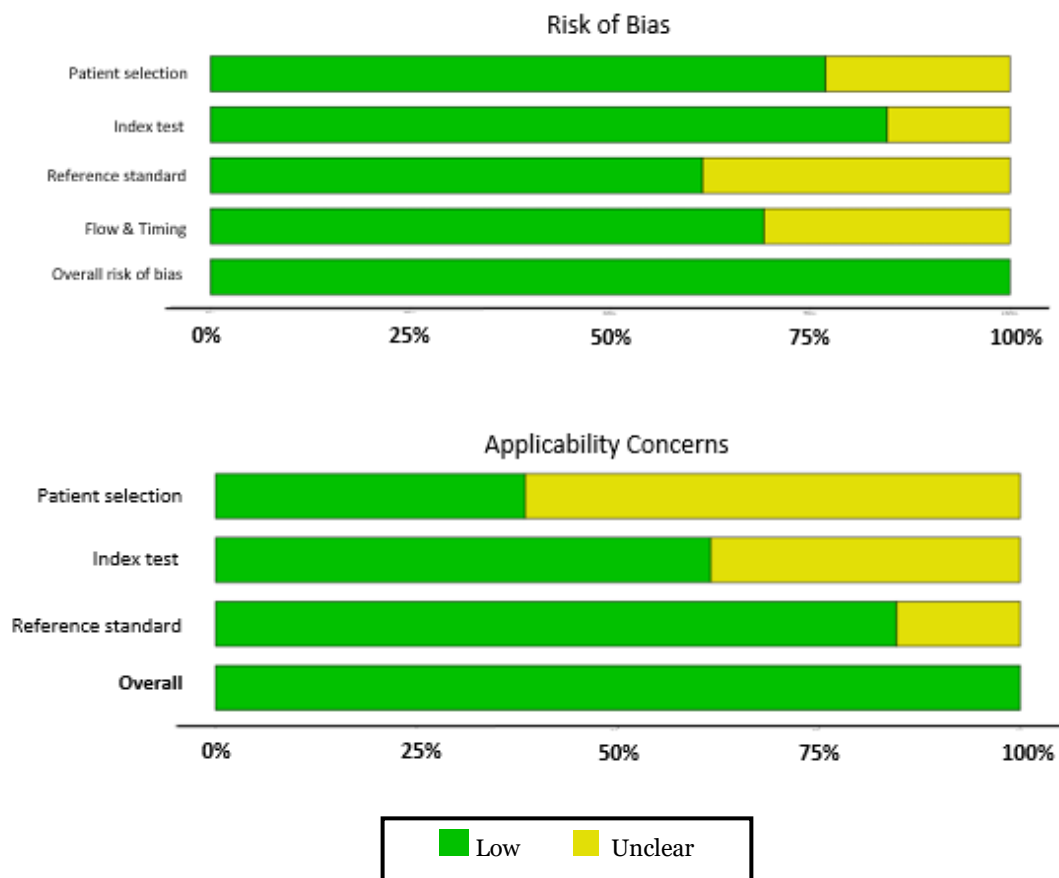


Figura 3 - Gráfico da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos por meio de QUADAS-2.

## Anexo 3 – Definição de Outcome em EP e TC-AR

Tabela 7 - Definições de outcome por estudo.

Id Estudo	Definição de Outcome em EP	Definição de Outcome em TC-AR do tórax
Gargani et al. 2009(23)	<b>Linhas B</b> Contabilização de Linhas B nos espaços intercostais. Exame positivo se número total de Linhas B superior a 10.	Score de Warrick
Barskova et al. 2013(24)	<b>Linhas B</b> Contabilização de Linhas B nos espaços intercostais. Exame foi considerado positivo quando: - observadas ≥3 B-Lines em dois locais adjacentes OU - presentes >5 B-Lines no total. - um ecrã totalmente branco num local de avaliação foi considerado como correspondendo a 10 B-Lines.	Não especificado.
Mohammadi et al. 2014(25)	<b>Linhas B</b> Contabilização de Linhas B nos espaços intercostais. Exame interpretado segundo o score semi-quantitativo: - 0 = normal, (≤ 5 Linhas B), - 1 = leve (6 a 15 Linhas B), - 2 = moderado (16 a 30 Linhas B), - 3 = grave (> 30 Linhas B)	Score de Warrick Consoante a pontuação neste score, doentes distribuídos por categorias de gravidade: 0= normal 1= leve (<8 pontos) 2=moderada (8-15 pontos) 3=grave (>15 pontos)
Sperandeo et al. 2015(26)	<b>Linha Pleural</b> Medição de espessura da linha pleural conforme a região anatómica - quando essa medição era nas bases pulmonares foi descrita como "Inferior"; - quando essa medição era no terço superior do tórax, ou seja, ao nível da sétima e oitava costelas, era referida como "Superior". Associações entre os dois diferentes grupos de medidas (espessamento pleural "Inferior" isolado, definido como "basal", e ambos e espessamento pleural "Inferior"+ "Superior", definido como "extenso") foram avaliados. <b>Linhas B</b> Contabilização de Linhas B nos espaços intercostais. Exame positivo se o número total de Linhas B superior a 3.	As imagens de HRCT foram avaliadas como: -Fibrose pulmonar extensa: envolvendo o pulmão médio-superior -Fibrose pulmonar basal: envolvendo apenas o pulmão posterior inferior-basal - Fibrose pulmonar aparentemente ausente: sem sinais aparentes.  Foram ainda classificados os padrões imagiológicos predominantemente observados: - Normal/Sem Fibrose - Reticular - Reticulo-nodular - Favo-de-mel + reticulo-nodular
Çakir et al. 2016(27)	<b>Linhas B</b> Contabilização de Linhas B nos espaços intercostais. Exame positivo num local se número de Linhas B: - ≥3 numa região ou - >5 B-Lines em espaços adjacentes Um ecrã totalmente branco num local de avaliação foi considerado como correspondendo a 10 Linhas B. Áreas bilaterais simétricas contendo mais de 3 Linhas B foram aceites como sendo positivas para envolvimento intersticial. Linhas B presentes apenas numa área foram aceites como sendo negativas.  Exame interpretado segundo o score semi-quantitativo: - 0 = normal (Linhas B <5) - 1= leve (Linhas B 6-15) - 2 = moderada (Linhas B 16-30) - 3 =proeminente (Linhas B >30)	Score de Warrick. Consoante a pontuação neste score, doentes distribuídos por categorias de gravidade: 0= normal 1= leve (<8 pontos) 2=moderada (8-15 pontos) 3=grave (>15 pontos)

Gigante et al. 2016(28)	<p><b>Linhas B</b> Contabilização de Linhas B nos espaços intercostais. Exame positivo num local se número de Linhas B: - <math>\geq 3</math> Linhas B estavam presentes em dois locais adjacentes OU - presentes <math>&gt;5</math> Linhas B no total Um score de zero foi definido como uma completa ausência de Linhas B em todos os espaços. Um ecrã totalmente branco foi pontuado como correspondendo a 10 Linhas B.</p>	Score de Warrick.
Tardella et al. 2018(29)	<p><b>Linhas B</b> Contabilização de Linhas B nos espaços intercostais. Existindo confluência dividiu-se a percentagem do ecrã branca por 10 (por exemplo, 30% de ecrã branco corresponde a 3 Linhas B.)</p>	Score de Warrick.
Hassan et al. 2019(30)	<p><b>Linhas B</b> Contabilização de Linhas B nos espaços intercostais. Exame interpretado segundo o <i>score</i> semi-quantitativo: -Normal: <math>\leq 5</math> Linhas B -Leve: 6-15 Linhas B -Moderada: 16-30 Linhas B -Grave: <math>&gt;30</math> Linhas B</p>	Score de Warrick. Um <i>score</i> $>7$ pontos foi considerado anormal.
Gargani et al. 2020(31)	<p><b>Linhas B</b> Contabilização de Linhas B nos espaços intercostais. Em cada local anatómico, as Linhas B foram quantificadas de 0 a 10, assim, o número total de Linhas B podia variar entre 0 e 580.</p> <p><b>Linha Pleural</b> Foi considerada anormal quando apresentava uma aparência distintamente grosseira ou na presença de alterações subpleurais.</p>	Não especificado.
Gasperini et al. 2020(32)	<p><b>Linhas B</b> Contabilização de Linhas B nos espaços intercostais. Exame interpretado segundo o <i>score</i> semi-quantitativo: -Normal = 0 (<math>&lt;10</math> Linhas B) -Leve = 1 (11-20 Linhas B) -Moderado = 2 (21-50 Linhas B) -Grave = 3 (<math>&gt;50</math> Linhas B)</p>	Score de Warrick.
Fairchild et al. 2021(22)	<p><b>Linha Pleural</b> Zonas pulmonares são consideradas positivas se ambos critérios I e II estiverem presentes. Uma ou mais zonas pulmonares positivas indicam um ecrã/imagem positivas.</p> <p>I. Lesões têm de ser caracterizadas por ambos: - Descontinuidades ou cavitações da superfície de linha pleural - Aparência granular, hiperecoica.</p> <p>II. Lesões devem demonstrar as seguintes três condições: - Lesões tem de ser identificadas como 1 ou mais lesões distintas <math>&gt;2</math> mm de largura OU lesões confluentes envolvendo a superfície pleural toda. - Pseudo-espessamento demonstrado: qualquer grau de transmissão hiperecoica aumentada profunda às lesões comparativamente à pleura normal. - Acompanha e persiste no movimento pulmonar.</p>	Não especificado.
Gargani et al. 2021(33)	<p><b>Linhas B</b> Contabilização de Linhas B nos espaços intercostais. Em cada local anatómico, as Linhas B foram quantificadas de 0 a 10, assim, o número total de Linhas B podia variar entre 0 e 580.</p>	Presença de DIP pontuada por dois métodos semi-quantitativos: -Score de Wells: Cada lobo pulmonar é pontuado independentemente e,

	<p><b>Métodos de contagem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Total de Linhas B: somatório de todas as Linhas B de todos os locais sujeitos a scanning</li> <li>- <i>Score</i> de Linhas B: Dividindo o Total de Linhas B pelo número avaliados</li> <li>- <i>Score Point-of-care</i> (POC): Somando o número de Linhas B num local apenas quando o número de Linhas B nesse mesmo local for &gt;3, ignorando os locais com apenas uma ou duas.</li> </ul> <p><b>Esquemas de scanning de EP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Esquema da parede torácica total (58 locais);</li> <li>-Esquema da parede torácica posterior (30 locais);</li> <li>-Esquema simplificado (14 locais);</li> <li>-Esquema da parede torácica postero-basal (12 locais).</li> </ul> <p><b>Linha Pleural:</b> considerada anormal quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- claramente irregular;</li> <li>- "indentada";</li> <li>- presentes alterações subpleurais;</li> <li>- com aparência "grosseira".</li> </ul>	<p>individualmente, podendo obter um máximo de 5.</p> <p><i>*Score Scleroderma Lung Study I (SLS I):</i> usado para avaliar a extensão de envolvimento pulmonar em cada uma das 6 zonas e que varia entre 0 e 4: 0 = ausente; 1 = 25%; 2 = 26-50%; 3 = 51-75%; 4 = &gt;75%</p>
<p>Reyes-Long et al. 2021(34)</p>	<p><b>Linhas B</b></p> <p>Contabilização de Linhas B nos espaços intercostais. Exame interpretado segundo o <i>score</i> semi-quantitativo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Normal = 0 (<math>\leq 5</math> Linhas B)</li> <li>- Leve: = 1 (6-15 Linhas B)</li> <li>- Moderada = 2 (16-30 Linhas B)</li> <li>- Grave = 3 (&gt;30 Linhas B)</li> </ul>	<p><i>Score</i> de Warrick</p> <p>Consoante a pontuação neste <i>score</i>, doentes distribuídos por categorias de gravidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0= normal</li> <li>- 1= leve (&lt;8 pontos)</li> <li>- 2=moderada (8-15 pontos)</li> <li>- 3=grave (&gt;15 pontos)</li> </ul>

