

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNDROME HEPATOPULMONAR EM PACIENTES LISTADOS PARA
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Fernanda Waltrick Martins

Orientador: José da Silva Moreira

Porto Alegre

2012

CIP - Catalogação na Publicação

MARTINS, FERNANDA WALTRICK
SÍNDROME HEPATOPULMONAR EM PACIENTES LISTADOS
PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO / FERNANDA WALTRICK
MARTINS. -- 2012.
45 f.

Orientador: JOSÉ DA SILVA MOREIRA.
Coorientador: EDUARDO GARCIA.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2012.

1. SÍNDROME HEPATOPULMONAR. 2. TRANSPLANTE
HEPÁTICO. 3. DILATAÇÕES VASCULARES INTRAPULMONARES.
I. MOREIRA, JOSÉ DA SILVA, orient. II. GARCIA,
EDUARDO, coorient. III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNDROME HEPATOPULMONAR EM PACIENTES LISTADOS PARA
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Fernanda Waltrick Martins

Orientador: José da Silva Moreira

A apresentação da Dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre – 2012

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais, Ceniros e Rita, e ao meu irmão, Bruno, pelo incentivo desde o início da minha trajetória profissional e acadêmica. Agradeço também ao meu noivo, Pedro, pelo companheirismo nos períodos finais desta dissertação.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado força e coragem do início à conclusão.

A minha família, pelo apoio incondicional.

Ao meu querido Pedro, pelo amor e paciência nesta etapa final.

Aos funcionários do Centro de Transplante Hepático da Santa Casa pela disponibilidade.

Aos amigos e colegas, Rangel, Lucas e Taiane, que muito ajudaram na coleta e organização dos dados

Ao Dr. Eduardo Garcia, que idealizou, incentivou, auxiliou e orientou a conclusão deste estudo.

Ao Dr. José da Silva Moreira, que acompanhou, orientou e acreditou na finalização desta pesquisa.

Ao Dr. David José Miquelluti, pela paciência e pelo seu conhecimento compartilhado em análise estatística, que foi fundamental para a conclusão deste trabalho

Por fim, a todos pacientes que colaboraram para a realização deste trabalho, que passam por uma dura travessia.

MENSAGEM

“Tu te tornas eternamente responsável por aquilo que cativas”

ANTOINE DE SAINT-EXUPÉRY

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	III
AGRADECIMENTOS.....	IV
MENSAGEM.....	V
SUMÁRIO.....	VI
LISTA DE ABREVIATURAS.....	VII
LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS.....	IX
LISTA DE ANEXOS.....	X
RESUMO.....	XI
ABSTRACT.....	XII
INTRODUÇÃO.....	1
JUSTIFICATIVA.....	12
OBJETIVOS.....	13
METODOLOGIA.....	14
RESULTADOS.....	16
DISCUSSÃO.....	23
CONCLUSÕES.....	26
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
ANEXOS.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

CVF – Capacidade Vital Forçada

DLCO - Difusão de Monóxido de Carbono

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DVIP – Dilatações Vasculares Intra-Pulmonares

ET-1 - Endotelina-1

ETA - Receptores localizados no tecido do músculo liso vascular

ETB - Receptores localizados no endotélio vascular pulmonar

INR – Índice Internacional Normalizado

iNOS - induced nitric oxide synthase

MAA^{99m}Tc - Cintilografia perfusional com macroagregados de albumina marcados com tecnécio 99m

MELD – Model for End Stage Liver Disease

NO – Óxido Nítrico

PaCO₂ – Pressão arterial de gás carbônico

PaO₂ – Pressão arterial de oxigênio

PaO₂ 100% – pressão arterial de oxigênio com fração inspirada de O₂ a 100%

(PA-aO₂) - Diferença Alvéolo-Arterial de Oxigênio

PHD – Diretrizes das Doenças Vasculares Pulmonares

SHP – Síndrome Hepatopulmonar

TC – Tomografia Computadorizada

TIPS – Shunt porto-sistêmico intra-hepático transjugular

TNF α - Fator de Necrose Tumoral alfa

VEF1 – Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

VIII

VEF1/CVF – Índice de Tiffeneau

VHB – Hepatopatia por Vírus B

VHC – Hepatopatia por Vvírus C

VR – Volume Residual

Va/Q – Relação Ventilação-Perfusão

LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

Tabela 1 – Análise univariada de idade e cirrose por vírus C de acordo com a presença de SHP.....	17
Tabela 2 – Análise univariada quanto a etiologias de cirrose e à presença de SHP.	18
Tabela 3 – Análise univariada da gravidade da cirrose hepática de acordo com a presença de SHP.....	19
Tabela 4 – Análise da capacidade pulmonar de difusão de gases com relação à presença de SHP.....	19
Tabela 5 – Média dos parâmetros de função pulmonar de acordo com a presença de SHP.....	20
Tabela 6 – Média dos dados de gasometria arterial de acordo com a presença de Síndrome Hepatopulmonar.....	21
Tabela 7 – Média de idade, MELD e dados espirométricos.....	22
Gráfico 1. Prevalência das etiologias de cirrose hepática em relação à presença de SHP.....	17

LISTA DE ANEXOS

Anexo A – Questionário para coleta de dados.....	33
---	-----------

RESUMO

Introdução: A síndrome hepatopulmonar (SHP) é definida pela tríade clínica composta de doença hepática, dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) e alterações de gases arteriais, caracterizados por diferença alvéolo-arterial de oxigênio ($PA-aO_2$) ≥ 15 mmHg (≥ 20 mmHg, se idade > 64 anos) ou $PaO_2 < 80$ mmHg. Essa síndrome é considerada uma complicação freqüente da cirrose, independente de sua etiologia. **Objetivos:** Caracterizar a prevalência da doença e o perfil dos portadores de SHP candidatos a transplante hepático na Santa Casa de Porto Alegre; avaliar a presença de fatores de risco como idade, sexo, etiologia da cirrose, gravidade da doença hepática, bem como analisar as variações gasométricas e da função pulmonar em pacientes portadores da síndrome. **Métodos:** Foram avaliados pacientes listados para transplante hepático no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, que apresentaram ecocardiograma e gasometria arterial para avaliar a presença SHP de acordo com as diretrizes vigentes. Foi realizada a pesquisa no prontuário e os analisados exames laboratoriais, ecocardiograma e testes de função pulmonar. Foi realizada a análise univariada através do programa *do software R (R Development Core Team, 2012)*, com cálculo do *odds ratio* e utilizado o Teste Exato de Fisher para testar a significância estatística das características clínicas, demográficas e das etiologias mais comuns. Foi determinado o intervalo de confiança de 95%. Para análise estatística das variáveis quantitativas, foi empregado o teste t de Student para comparação entre os grupos com presença e ausência da SHP. **Resultados:** Estudaram-se 133 pacientes e a prevalência da SHP em nossa série foi de 36,84%, utilizando como ponto de corte de gradiente alvéolo-arterial ($PA-aO_2$) ≥ 15 mmHg (≥ 20 mmHg, se idade > 64 anos), conforme determinado pela Diretriz de Doenças Vasculares Hepatopulmonares (PHD) publicado em 2004.. A presença de idade superior a 50 anos, bem como a cirrose causada exclusivamente por vírus C ficaram definidas como fatores de risco estatisticamente significativos. A cirrose causada exclusivamente por vírus C, etiologia mais prevalente, envolvendo 68,66% dos pacientes. Dos pacientes com MELD maior que 15, a SHP esteve presente em 44,9%. Dentro da amostra estudada, 100 pacientes possuíam espirometria com medida da difusão de monóxido de carbono (DLCO), 22,37% dos pacientes apresentaram DLCO menor que 60% do previsto. Desses apenas 41,18% tinham diagnóstico de SHP. A mediana de DLCO, nos pacientes com ou sem SHP, mostrou-se semelhante entre os grupos, de modo que esse parâmetro de função pulmonar, apesar de ser o único alterado, em alguns pacientes, não se apresentou como critério fidedigno de avaliação. A $PaCO_2$ e PaO_2 100% não apresentaram diferença entre os grupos com ou sem SHP. No entanto, a PaO_2 mostrou-se diferente, estatisticamente, reforçando o conceito de critério diagnóstico e forte indicador da presença de shunt. **Conclusões:** Principais conclusões do estudo: a prevalência em nossa amostra foi consideravelmente maior que a maioria das publicações, onde a ocorrência da doença ficou em torno de 13 a 18%, possivelmente, devido à adequação do ponto de corte do gradiente alvéolo-arterial, conforme determinado pela Diretriz de Doenças Vasculares Hepatopulmonares (PHD) publicado em 2004. A redução da DLCO ($< 60\%$ do previsto) pode ser vista em um terço dos pacientes com cirrose hepática, com ou sem SHP, possivelmente relacionados à ascite ou à anemia. No entanto, conforme já descrito em estudos anteriores, a mediana de DLCO em pacientes com critérios diagnósticos para SHP foi menor, podendo sugerir que esse marcador funcional possa ser o único útil na avaliação complementar, mesmo sabendo que a DLCO é um parâmetro que não se altera após o transplante hepático. A PaO_2 é dado imprescindível a ser avaliado nos pacientes cirróticos, já que é definido como critério diagnóstico de SHP, além de retornar aos níveis normais após transplante hepático. A análise bioquímica para cálculo do MELD ganhou destaque desde que passou a ser o principal critério de inclusão em lista de transplante. Na série estudada, a maioria dos pacientes apresentou MELD menor que 15, o que define doença menos avançada. Este fato esclarece que os pacientes incluídos na amostra, em sua maioria, foram listados antes de 2006, quando o critério era cronológico e não gravidade. Normalmente, a evolução da hepatopatia até cirrose hepática é mais frequente em pacientes portadores de hepatite por vírus C. Dessa maneira, a relação encontrada, nesse estudo, com a presença de cirrose por vírus C e SHP foi, possivelmente, casual e devido à alta prevalência de hepatopatia por vírus C seguida de cirrose.

Descritores: SHP – Síndrome Hepatopulmonar – cirrose - prevalência.

ABSTRACT

Introduction: The hepatopulmonary syndrome (HPS) is defined by the clinical triad consists of liver disease, pulmonary vascular dilatation (IPVD) and changes in arterial blood gases, characterized by alveolar-arterial oxygen gradient (PA-aO₂) \geq 15mmHg (\geq 20 mm Hg, if age > 64 years) or PaO₂ <80mmHg. This syndrome is considered a frequent complication of cirrhosis, regardless of etiology. **Objectives:** To describe the prevalence of the disease and the profile of patients with SHP liver transplant candidates at the hospital Santa Casa de Porto Alegre; evaluate the presence of risk factors such as age, sex, etiology of cirrhosis, severity of liver disease, well as to analyze the variations of gas exchange and pulmonary function in patients with the syndrome. **Methods:** We evaluated patients listed for liver transplantation in a Hospital Santa Casa de Porto Alegre, who had echocardiography and arterial blood gas analysis to assess the presence SHP according to current guidelines. A survey was conducted in the medical records and analyzed laboratory tests, echocardiography and pulmonary function tests. Univariate analysis was performed using the software program R (R Development Core Team, 2012), with calculation of odds ratios and used the Fisher Exact Test to test the statistical significance of demographic, clinical and the most common etiologies. It was determined the confidence interval of 95%. For statistical analysis of quantitative variables, we used the Student t test for comparison between groups with and without HPS. **Results:** We studied 133 patients and the prevalence of HPS in our series was 36.84%, using a cutoff of alveolar-arterial gradient (PA-aO₂) \geq 15mmHg (\geq 20 mm Hg, if age > 64 years), as determined by Guideline Hepatopulmonares Vascular Diseases (PHD) published in 2004. The presence of older than 50 years, as well as cirrhosis caused by hepatitis C virus were exclusively defined as statistically significant risk factors. Cirrhosis caused solely by virus C, more prevalent etiology involving 68.66% of patients. Of the patients with MELD scores greater than 15, the SHP was present in 44.9%. Within the study sample, 100 patients had spirometry with measurement of diffusion of carbon monoxide (DLCO), 22.37% of patients had DLCO less than 60% predicted. These only 41.18% had a diagnosis of HPS. The median DLCO in patients, with or without SHP, was similar between the groups, so that this parameter of lung function, despite being the only altered, in some patients, it is not presented as an evaluation criterion reliable assessment. The PaCO₂ and PaO₂ 100% showed no difference between groups with or without SHP. However, PaO₂ proved statistically different, reinforcing the concept of diagnostic criteria and a strong indicator of the presence of shunts. **Conclusions:** Main conclusions of the study: the prevalence in our sample was considerably higher than most publications, where the occurrence of the disease was around 13 to 18%, possibly, due to the cutoff adequacy of alveolar-arterial gradient as determined by the Guideline Hepatopulmonares Vascular Diseases (PHD) published in 2004. The decrease in DLCO (<60% predicted) can be seen in one third of patients with liver cirrhosis, with or without HPS, possibly related to ascites or anemia. However, as already described in previous studies, the median DLCO in patients with diagnostic criteria for HPS was lower, may suggest that this functional marker may be the only useful in further evaluation, even though the DLCO is a parameter that does not change after liver transplantation. The PaO₂ is essential given to be evaluated in cirrhotic patients, since it is defined as diagnostic criteria of HPS, and return to normal levels after liver transplantation. Biochemical analysis for calculating the MELD gained prominence since it became the main criterion for inclusion on the transplant list. In the series studied, most patients had MELD less than 15, which defines less advanced disease. This fact explains that the patients included in the sample, most were listed before 2006, when the criterion was chronological and not gravity. Typically, the development of liver cirrhosis is even more frequent in patients with viral hepatitis C. Thus, the relationship found in this study with the presence of cirrhosis and HPS C virus was possibly due to casual and high prevalence of C virus liver cirrhosis followed.

Descriptors: HPS - Hepatopulmonary Syndrome - cirrhosis - prevalence

INTRODUÇÃO

A síndrome hepatopulmonar (SHP) é definida pela tríade clínica composta de doença hepática, dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) e alterações de gases arteriais, caracterizados por diferença alvéolo-arterial de oxigênio ($PA-aO_2$) ≥ 15 mmHg (≥ 20 mm Hg se idade > 64 anos) ou $PaO_2 < 80$ mmHg.¹ Considerada uma complicação frequente da cirrose, sabe-se que a SHP também pode acometer pacientes não cirróticos com hipertensão portal, como casos de esquistossomose hepatoesplênica.²

Essa síndrome pode ocorrer tanto na vigência de doença hepática crônica ou aguda, embora seja mais comumente associada à doença crônica.³ Há descrição de sua ocorrência entre 4-32% dos pacientes cirróticos candidatos a transplante hepático, sendo essa variação dada pela definição recente, em 2004, dos critérios diagnósticos da síndrome. A etiologia da cirrose não parece estar relacionada com o aumento do risco de desenvolvimento da SHP.^{4,5} Em pacientes não cirróticos com hipertensão portal a prevalência é mais baixa, com taxas entre 8 e 9,7%.^{6,7}

Está estabelecido que pacientes com a SHP têm mais que o dobro do risco de morte, quando comparados com pacientes sem SHP, o que não foi explicado pelas diferenças entre os grupos demográficos, comorbidades associadas, tipo ou gravidade da doença hepática e função cardiopulmonar.⁸ Dados obtidos por meio de estudos retrospectivos demonstraram mortalidade em pacientes com SHP de 41% em até 2,5 anos após o diagnóstico.³

A etiopatogenia da SHP ainda não está definida. Especula-se que fatores genéticos, bem como o desequilíbrio na resposta dos receptores de

endotelina e o remodelamento microvascular pulmonar estejam envolvidos com a predisposição a esta complicação.⁹

FISIOPATOLOGIA

O diâmetro normal dos capilares pulmonares é de aproximadamente 8 a 15 μm ¹⁰, podendo chegar a 500 μm nos pacientes com SHP.¹¹

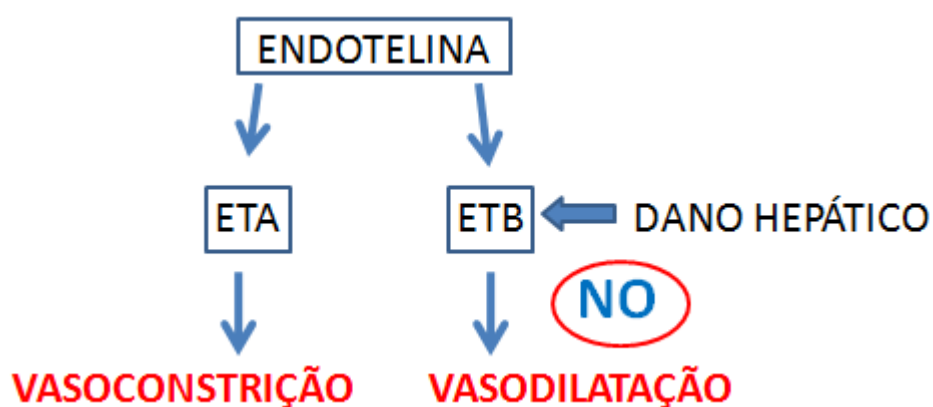
O mecanismo da hipoxemia na SHP é representado por uma combinação de fatores: vasodilatação intrapulmonar, desproporção ventilação/perfusão (V_A/Q) em áreas com baixas relações V_A/Q e desequilíbrio de difusão do oxigênio induzido por disseminada vasodilatação intrapulmonar, mesmo em parênquimas pulmonares normais¹².

Embora ainda não esteja completamente elucidada a patogênese da vasodilatação intrapulmonar, inúmeras são as hipóteses para explicar a patogênese da SHP. No entanto, essas teorias permanecem especulativas, enquanto vários estudos experimentais vêm sendo realizados.¹³

Acredita-se que a falência hepática pode determinar prejuízo na síntese ou no metabolismo de substâncias vasoativas pulmonares, levando a perda do tônus vascular, caracterizado por pobre ou ausente reatividade vascular, à hipóxia. Entretanto, nenhuma substância, em particular, foi atribuída à causa da vasodilatação. Têm recebido destaque a endotelina-1 (ET-1) e o óxido nítrico (NO) devido ao seu envolvimento direto com a microvasculatura pulmonar¹⁴

Em condições normais, a endotelina-1, produzida pelo fígado, têm a função de regular o tônus vascular pulmonar.¹⁵ Quando se liga aos receptores localizados no tecido do músculo liso vascular (ETA), a ET-1 produz

vasoconstrição. No entanto, quando óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) se liga aos receptores localizados no endotélio vascular pulmonar (ETB), há vasodilatação devido à síntese de óxido nítrico (NO).¹⁶ Assim, a ET-1 equilibra seu efeito vasoconstritor e ajuda a manter a ventilação pulmonar / perfusão dentro dos parâmetros normais.¹⁷



Algoritmo 1. Fisiopatologia da SHP

Quando ocorre dano hepático, a endotelina chega à circulação pulmonar e, preferencialmente, parece interagir com o receptor ETB, promovendo vasodilatação pulmonar.¹⁸

Na cirrose, há aumento dos níveis do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), o qual contribui para o acúmulo de macrófagos no lúmen dos vasos pulmonares. Esses macrófagos estimulam a produção de outra enzima produtora de óxido nítrico (induced nitric oxide synthase, iNOS), desencadeando vasodilatação pulmonar.¹⁹

A translocação bacteriana também pode estar envolvida na patogênese das DVIP. Na cirrose hepática, há deterioração dos hepatócitos e das células de Kupffer que compõem o sistema mononuclear fagocitário hepático.¹⁵ Este

sistema desempenha um papel importante na remoção de microorganismos da circulação portal.²⁰ Além disso, a eficiência funcional da barreira mucosa intestinal diminui porque a drenagem do sangue pelo sistema portal torna-se mais difícil, causando edema da mucosa e redução no peristaltismo intestinal, o que favorece o crescimento bacteriano maciço na luz intestinal, especialmente, de bactérias Gram-negativas, permitindo a penetração e circulação de microrganismos e endotoxinas.²⁰ O aumento de colônias gram-negativas nos linfonodos mesentéricos, está associado ao aumento dos níveis plasmáticos de endotelina, óxido nítrico e TNF- α . Isto sugere que os linfonodos mesentéricos podem também ser uma fonte de endotelina, juntamente com o fígado, ou que a endotoxemia intestinal pode fazer com que as células de Kupffer liberem TNF- α , induzindo assim, direta ou indiretamente, a produção de endotelina.¹⁸

CLÍNICA

A dispnéia, sintoma pulmonar mais frequente, geralmente é insidiosa e pode ser agravada pelo exercício.²¹ A platipnéia (aumento da dispnéia da posição supina para a vertical) e ortopnéia (redução da PaO₂ \geq 5% ou \geq 4 mmHG a partir da posição supina para a vertical) destacam-se como sintomas comuns na SHP, no entanto não são patognomônicos.¹ A justificativa para a piora da dispnéia na posição ereta, deve-se ao predomínio das DVIP nos terços inferiores dos pulmões que, por ação da gravidade, tornam-se mais profundas, comprometendo os mecanismos normais de oxigenação arterial.²²

Dentre os achados no exame físico, destacam-se a presença de cianose periférica, aranhas vasculares e hipocratismo digital evidência, SHP avançada, embora não sejam específicos.^{1,12}

As comorbidades pulmonares crônicas, especialmente DPOC, asma brônquica e fibrose pulmonar idiopática, coexistem em cerca de um terço dos pacientes com SHP, o que pode ocasionar também esses achados clínicos. Portanto, a avaliação complementar é sempre imprescindível.¹

Um estudo angiográfico em pequeno número de pacientes com SHP demonstrou 2 modelos de comunicações artério-venosa, o que permitiu a classificação da SHP em tipo I ou difuso e tipo II ou focal, baseada em achados angiográficos e na oxigenação arterial.^{23,24}

Tipo I - Dilatações pré-capilares que apresentam resposta satisfatória à administração de oxigênio a 100% ($\text{PaO}_2 > 400$ mm Hg).

Tipo II - pacientes com pequenas e localizadas vasodilatações, semelhantes às máis-formações artério-venosas, que apresentam pobre resposta ao oxigênio a 100%; sendo menos comum que o tipo I.

EXAMES COMPLEMENTARES

Gasometria Arterial:

As gasometrias arteriais obtidas com o paciente em repouso podem evidenciar hipoxemia definida por $\text{PaO}_2 < 70$ mm Hg ou saturação de oxigênio $\leq 92\%$ ^{25,26}. No entanto, a determinação do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio permite avaliar de forma mais precisa as anormalidades da oxigenação arterial, visto que a só utilização da PaO_2 pode subestimar o verdadeiro grau de hipoxemia, que pode estar mascarado devido à hiperventilação e à circulação

hiperdinâmica dos cirróticos^{27,28,29} O teste de suplementação com oxigênio a 100% auxilia na distinção entre SHP tipo I e tipo II.²⁴ Por definição, PaO₂ superior a 500 mm Hg exclui a presença de shunt intrapulmonar verdadeiro. Ausência de resposta à suplementação de oxigênio (PaO₂ <100 mm Hg) deve levantar suspeita de shunt intracardíaco ou intrapulmonar.³⁰ É recomendado que pacientes com respostas inferiores a 300 mm Hg sejam submetidos à arteriografia com o intuito de determinar a presença do tipo II e, em casos selecionados, realizar terapêutica com embolização.²⁹

Função Pulmonar:

Os valores da Capacidade Vital Forçada (CVF), do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) e do Volume Residual (VR) são frequentemente normais nessa síndrome, ou sem alterações significativas, na ausência de outras comorbidades pulmonares.²¹ As medidas de difusão de gases, em especial a difusão de monóxido de carbono (DLCO) podem se mostrar reduzidas, mesmo após a correção dos valores obtidos de acordo com a quantidade de hemoglobina.^{31,32,33} Os achados clínicos e funcionais anormais em pacientes com SHP costumam ser revertidos após o transplante hepático bem sucedido,^{34,35} entretanto, a baixa DLCO pode persistir, o que pode estar relacionado com a deposição de colágeno no capilar pulmonar e nas paredes das vênulas pulmonares, como observado em um único estudo *post-mortem* sobre essa condição.³⁶

Exames de Imagem:

1. Ecocardiograma Transtorácico com contraste:

Exame sensível, considerado o método não invasivo de escolha para detecção de dilatações vasculares intrapulmonares.³⁷ Utiliza-se

como contraste 10 ml de solução salina agitada manualmente, resultando em microbolhas ($\leq 90\mu\text{m}$ de diâmetro), o qual é injetado em uma veia do membro superior. As microbolhas são fisiologicamente presas e absorvidas por alvéolos normais e não devem aparecer na aurícula esquerda. Após a aparição de microbolhas no átrio direito, a sua visualização no átrio esquerdo em menos de três ciclos cardíacos sugerem uma comunicação intra-atrial da direita para a esquerda, enquanto a visualização de microbolhas, após o quarto batimento implica dilatações vasculares intrapulmonares.^{37,38} A ecocardiografia transesofágica com contraste pode aumentar a sensibilidade de detecção de vasodilatação intrapulmonar em relação à ecocardiografia transtorácica.³⁹ Entretanto, é método menos utilizado por ser invasivo e dispendioso.¹⁴

2. Cintilografia perfusional com macroagregados de albumina marcados com tecnécio 99m ($\text{MAA}^{99\text{mTc}}$):

Estudo diagnóstico útil para a detecção de DVIP.⁴⁰ A maioria dos macroagregados de albumina apresentam mais de $20\mu\text{m}$ de diâmetro, sendo normalmente impactados na microcirculação pulmonar, permitindo a passagem de apenas 3% a 6% dos macroagregados.⁴⁰ Em pacientes com shunt intracardíaco ou dilatações vasculares intrapulmonares, as partículas atingem regiões extrapulmonares, como cérebro, rins, baço e fígado. A principal vantagem desse método sobre o ecocardiograma com contraste é a

sua maior especificidade em identificar SHP, na coexistência de doença pulmonar intrínseca.⁴¹ Já a grande desvantagem é a sua incapacidade de diferenciar as comunicações intracardíacas e dilatações vasculares intrapulmonares. A cintilografia pulmonar com MAA^{99m}Tc pode ser utilizada para quantificar a fração de shunt e é útil na avaliação de seguimento da doença. Devido à correlação entre fração de shunt determinada pela cintilografia tanto com PaO₂, quanto pelo gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, sugerindo ser a cintilografia com MAA^{99m}Tc, um método capaz de avaliar de forma quantitativa a gravidade anatômica das DVIP.

3. Tomografia Computadorizada:

Este exame oferece pouca informação para o diagnóstico de SHP. É utilizado com a finalidade de excluir outras doenças pulmonares.⁴²

DIAGNÓSTICO

A pesquisa de SHP está indicada em todos os pacientes candidatos ao transplante hepático e para aqueles pacientes hepatopatas com queixa de dispnéia. Inicialmente a avaliação é feita por gasometria arterial, com a pesquisa de hipoxemia arterial (PaO₂<80mmHg) e com o cálculo do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (PA-aO₂ ≥15mmHG). Na seqüência da investigação, realiza-se o ecocardiograma com contraste e função pulmonar

completa com difusão de monóxido de carbono. O ecocardiograma positivo confirma o diagnóstico de SHP.¹ A cintilografia de perfusão ^{99m}TcMAA pode ser útil na estimativa do resultado após o transplante hepático.⁴³

Se a hipoxemia é leve a moderada (PaO₂ 60-80mmHg), o acompanhamento periódico é recomendado pelo menos uma vez por ano com gasometria e função pulmonar. Se há piora progressiva da hipoxemia ou o paciente apresenta-se com hipoxemia grave PaO₂<60mmHg a consideração do transplante hepático é vital.¹ Se a hipoxemia é muito severa (PaO₂<50 mmHg) ou se existirem comorbidades cardiopulmonares, o transplante hepático deve ser considerado após avaliação individual completa de gravidade e prognóstico.^{42,45,44}

TRATAMENTO

Tratamento não farmacológico:

1. Oxigenoterapia: Indicada em pacientes com hipoxemia grave (PaO₂<60 mmHg) ao repouso.¹
2. Shunt porto-sistêmico intra-hepático transjugular (TIPS): A hipertensão portal pode desempenhar um papel central na patogênese da SHP, portanto a redução da pressão na veia porta pode ser uma opção terapêutica.^{39,40} No entanto, os dados disponíveis deste tratamento são insuficientes para suportar a orientação desta abordagem terapêutica.^{14,48}
3. Cavoplastia: Tratamento que permite a descompressão em pacientes com obstrução da veia cava inferior supra-hepático (Síndrome de Budd-Chiari)⁴⁹

4. Embolização: Indicado na SHP tipo II, sendo uma medida temporária na melhora da oxigenação, devido ao fato de lesões discretas aparecerem num período de meses a anos após a embolização.^{24,50}
5. Transplante Hepático: Abordagem terapêutica que permite a resolução completa da SHP em mais de 80% dos casos.^{51,52} Atualmente, sabe-se que o transplante pode resultar em resolução completa da SHP e a hipoxemia progressiva é considerada uma das indicações de transplante em adultos e crianças.^{52,53,54} Devido a SHP ser um fator de risco independente de pior prognóstico, esta passou a ser considerada uma recomendação formal de prioridade dos pacientes com forma severa da síndrome na lista de transplante hepático, conforme publicada no Diário Oficial da União em 2006.⁵⁵ Enquanto os parâmetros espirométricos melhoram precocemente, o tempo para a normalização da hipoxemia arterial após o transplante é variável, podendo levar até mais de 1 ano, considerando a hipótese de remodelamento vascular.⁵⁶ Aqueles pacientes com pior resposta à suplementação de oxigênio, SHP tipo II ($\text{PaO}_2 < 150 \text{ mm Hg}$), parecem comportar maior risco de mortalidade pós-transplante.^{26, 57,58} Numa tentativa de estratificar os pacientes com maior risco para o transplante, alguns parâmetros utilizados para determinar a gravidade da anormalidade de oxigenação devem ser levados em consideração: a mensuração da PaO_2 com O_2 inspirado a 100%, mas sobretudo, $\text{PaO}_2 \leq 50 \text{ mm Hg}$ e a quantificação de shunt intrapulmonar $\geq 20\%$ (normal $< 6\%$) através da cintilografia pulmonar^{43,}

Tratamento Farmacológico:

Nenhum dos pequenos ensaios clínicos não controlados com fármacos demonstrou melhora consistente na oxigenação ou nas DVIP. Várias classes de drogas foram testadas, dentre elas: análogos da somatostatina, β -bloqueadores, inibidores da ciclo-oxigenase, corticóides, imunossupressores (ciclofosfamida), entre outros.^{69,60}

JUSTIFICATIVA

O presente estudo buscou caracterizar o perfil dos pacientes listados para transplante hepático na Santa Casa de Porto Alegre, com foco na presença da SHP, e suas características clínicas, demográficas, laboratoriais e de função respiratória. A finalidade é estabelecer uma associação entre a SHP e algumas variáveis como idade superior a 50 anos e cirrose decorrente de vírus C, bem como auxiliar na avaliação mais completa dessa população.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar o perfil dos paciente cirróticos listados para transplante, quanto à presença ou à ausência de síndrome hepatopulmonar, em um hospital de referência em transplante hepático (Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre).

Objetivos Específicos

- Descrever idade, gênero, gravidade e etiologia da cirrose, exames laboratoriais e de função pulmonar.
- Descrever a presença de SHP e correlacionar com possíveis fatores de risco.
- Verificar a prevalência da doença de acordo com critérios diagnósticos pré-estabelecidos.
- Avaliar o papel prognóstico de fatores como idade, sexo, etiologia da cirrose, gravidade e provas de função pulmonar.

METODOLOGIA

Estudo transversal com revisão retrospectiva de 183 prontuários de pacientes listados para transplante hepático, com comparação entre grupos dentro da amostra estudada. Foram selecionados pacientes que continham na sua avaliação pré-transplante ecocardiograma com contraste para pesquisa de shunt intrapulmonar e gasometria arterial no sistema laboratorial informatizado na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Foram utilizados como critérios de exclusão: pacientes que não tinham os exames necessários para a definição de SHP, na avaliação pré-transplante, conforme os critérios diagnósticos pré-estabelecidos. Entre eles ecocardiograma com contraste para pesquisa de shunt intrapulmonar e gasometria arterial para cálculo do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (PA-aO₂). Foram excluídos 18 pacientes por apresentarem gasometria com valores incompatíveis e 32 pacientes por não apresentarem gasometria arterial no prontuário e no sistema informatizado.

O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética e Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e após aprovação foi realizada coleta de dados, os quais já fazem parte da avaliação pré-transplante do serviço de transplante hepático da instituição. As informações obtidas foram: idade, sexo, etiologia da cirrose, espirometria, bioquímica laboratorial, gasometria e ecocardiograma transtorácico. A análise dos dados laboratoriais pré-transplante foi focada na dosagem de albumina, aminotransferases, bilirrubina total, creatinina e tempo de protrombina para cálculo do MELD. O cálculo do

gradiente alvéolo arterial foi realizado de acordo com equação normatizada, considerando coleta em paciente em repouso e ao nível do mar⁶.

A pesquisa da presença de SHP foi realizada através do cálculo do gradiente alvéolo arterial de oxigênio, a partir da gasometria e da pesquisa de DVIP no ecocardiograma transtorácico. Com base nas diretrizes publicadas em 2004 foi utilizado o ponto de corte de PA-aO₂ ≥15mmHG em pessoas com idade ≤ 64 anos e de PA-aO₂ ≥20mmHG, em pessoas com idade >64 anos. O ecocardiograma transtorácico foi realizado por profissionais experientes da instituição e foi considerado positivo através da visibilização de microbolhas entre o quarto e sexto batimento.

Foi realizada análise univariada através do programa *do software R (R Development Core Team, 2012)*⁶², com cálculo do *odds ratio* e utilizado o Teste Exato de Fisher para testar a significância estatística das características clínicas, demográficas e das etiologias mais comuns, para definição de possíveis fatores de risco para desenvolvimento da SHP. Foi determinado o intervalo de confiança de 95% com a finalidade de permitir a estimativa da magnitude do efeito.⁶¹

Para análise estatística das variáveis quantitativas, como as medidas de função pulmonar, foram utilizados médias e desvio-padrão e foi empregado o teste t de Student para comparação entre os grupos com presença e ausência da SHP.

RESULTADOS

Foram selecionados 183 pacientes listados para Transplante Hepático, na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), os quais já possuíam como parte dos exames da avaliação pré-transplante ecocardiograma transtorácico. Foram excluídos 18 pacientes por apresentarem gasometria com valores incompatíveis e 32 pacientes por não apresentarem gasometria arterial no prontuário e no sistema informatizado. Restaram 133 pacientes, destes 86 (64,66%) do sexo masculino e 60 pacientes (45,11%) tinham idade superior a 50 anos.

Dos 133 pacientes, 49 pacientes (36,84%) apresentavam critérios diagnósticos para SHP com presença de ecocardiograma transtorácico positivo devido à visibilização de microbolhas entre o quarto e sexto batimento e diferença alvéolo-arterial de oxigênio ($PA-aO_2$) ≥ 15 mmHg (≥ 20 mm Hg se idade > 64 anos) ou $PaO_2 < 80$ mmHg.

A presença as SHP e sua relação com possíveis fatores de risco, bem como o perfil espirométrico e gasométrico dos pacientes foram avaliados estatisticamente.

A presença de idade superior a 50 anos, bem como a cirrose causada exclusivamente por vírus C ficaram definidos como fatores de risco estatisticamente significativos, respectivamente com $p < 0,001$ e $p < 0,05$. (Tabela 1).

Tabela 1. Análise univariada de idade e cirrose por vírus C de acordo com a presença de Síndrome Hepatopulmonar. Santa Casa de Porto Alegre.

	Síndrome Hepatopulmonar		Total n(%)	OR (IC95%)	p
	Positivo	Negativo			
Total	50 (37,31%)	84 (62,69%)	133(100%)		
Idade					
≤50 anos	14 (19,18%)	59 (80,82%)			
>50 anos	35 (58,33%)	25 (41,67%)		6,07(2,80-13,17)	>0,001
HCV					
Positivo	36 (39,56%)	55 (60,44%)			
Negativo	13 (30,95%)	29 (69,05%)		2.31 (1.09-4.90)	0,027

HCV: Vírus da hepatite C

As etiologias da cirrose nos pacientes listados para transplante hepático são diversas, no entanto, as mais prevalentes são as causadas por vírus B, vírus C e álcool, e suas possíveis associações. Outras etiologias presentes, porém menos frequentes, são: cirrose biliar primária, hemocromatose, colangite esclerosante, medicamentosa e criptogênica. Essas foram responsáveis por 16,54% de todas as causas de cirrose no total da amostra estudada. (Gráfico

1)

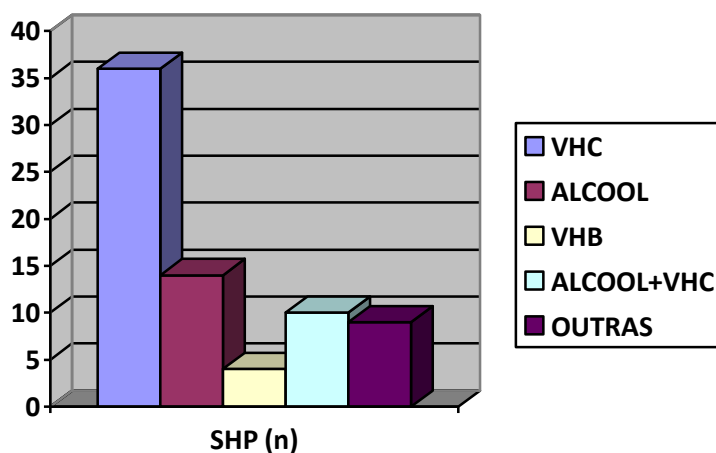


Gráfico 1. Prevalência das etiologias de cirrose hepática em relação à presença de SHP.

A cirrose causada exclusivamente por vírus C, etiologia mais prevalente, envolvendo 68,66% dos pacientes, ficou definida como fator de risco para SHP ($p < 0,05$), com *Odds Ratio* de 2,31 (1,09-4,90). Outras etiologias também prevalentes, como vírus B e álcool, responsáveis por 8,27% e 24,81%, respectivamente, não apresentaram significância estatística na presença de SHP. (tabela 2).

Tabela 2. Análise univariada quanto a etiologias de cirrose e à presença de SHP. Santa Casa de Porto Alegre.

	Síndrome Hepatopulmonar		Total n(%)	OR (IC95%)	p
	Positivo	Negativo			
Álcool					
Positivo	14 (42,42%)	19 (57,58%)			
Negativo	35 (35%)	65 (65%)		1.52 (0.70-3.32)	0,291
HBV					
Positivo	4 (36,36%)	7 (63,64%)			
Negativo	45 (36,89%)	77 (63,11%)		0.96 (0.26-3.44)	0,946

HBV: Vírus da hepatite B

Quanto à gravidade a cirrose é avaliada por um sistema padronizado de pontuação conhecido como MELD (Model for End-Stage Liver Disease), o qual utiliza dados laboratoriais como creatinina sérica, bilirrubina sérica e INR (Índice Internacional Normalizado) para prever a sobrevivência dos pacientes com doença hepática terminal em três meses. O ponto de corte utilizado foi a pontuação de 15 para determinar a relação da gravidade da doença hepática com a presença de SHP. Dos pacientes com MELD maior que 15, a SHP esteve presente em 44,9%. (tabela 3).

Tabela 3. Análise univariada da gravidade da cirrose hepática de acordo com a presença de SHP. Santa Casa de Porto Alegre.

	Síndrome Hepatopulmonar		Total n(%)	OR (IC95%)	p
	Positivo	Negativo			
MELD					
≤ 15	27 (32,14%)	57 (67,86%)			
>15	22 (44,9%)	27 (55,1%)		1.66 (0.80-3.42)	0,168

MELD: Model for End-Stage Liver Disease

Dentro da amostra estudada, 100 pacientes possuíam espirometria com medida da difusão de monóxido de carbono (DLCO), teste que permite a quantificar a transferência de gases do alvéolo até o volume capilar pulmonar. Dezesete pacientes (22,37%) apresentaram DLCO menor que 60% do previsto, desses apenas 7 pacientes (41,18%) tinham diagnóstico de SHP. Portanto, redução da difusão de monóxido de carbono não se mostrou indicativo da síndrome hepatopulmonar, não apresentando diferença estatística significativa. (tabela 4). A mediana de DLCO, nos pacientes com ou sem SHP, mostrou-se semelhante entre os grupos, de modo que esse parâmetro de função pulmonar, apesar de ser o único alterado em alguns pacientes, não se apresentou como critério de avaliação fidedigno de avaliação.

Tabela 4. Análise da capacidade pulmonar de difusão de gases com relação à presença de SHP. Santa Casa de Porto Alegre.

	Síndrome Hepatopulmonar		Total n(%)	OR (IC95%)	p
	Positivo	Negativo			
DLCO					
< 60	7 (41,18%)	10 (58,82%)			
≥ 60	23 (38,98%)	36 (61,02%)		0.91 (0.30-2.74)	0,870

DLCO: Medida da difusão de monóxido de carbono

Na avaliação dos dados espirométricos, foram analisados o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a capacidade vital forçada (CVF), e a relação VEF1/CVF. Esses dados de função pulmonar têm o objetivo de identificar doenças pulmonares primárias associadas, bem como determinar a interferência da patologia hepática com a complicação pulmonar. A média do VEF1, CVF e VEF1/CVF nos pacientes com SHP foi de 97,65%, 92,49% e 103,26% dos valores previstos, respectivamente. Esses dados não diferiram estatisticamente dos valores em pacientes sem acometimento pulmonar secundário à cirrose. A presença predominante de distúrbio restritivo foi compatível com a presença de ascite, esperada nessa população de pacientes. (tabela 5)

Tabela 5. Média dos parâmetros de função pulmonar de acordo com a presença de Síndrome Hepatopulmonar em pacientes listados para transplante hepático na Santa Casa de Porto Alegre.

	<i>SHP</i>	<i>SHP</i>
<i>VEF1</i>	<i>POSITIVO</i>	<i>NEGATIVO</i>
Média	97.65111	94.19487
Variância	301.923	278.5693
Desv pad	17.37593	16.6904
P(T<=t) bi-caudal	0.277999	
<i>CVF</i>		
Média	92.49565	91.69747
Variância	403.3275	264.2131
Desv pad	20.08302	16.25463
P(T<=t) bi-caudal	0.80884	
<i>VEF1/CVF</i>		
Média	103.2651	102.3221
Variância	106.2604	153.4952
Desv pad	10.30827	12.38932
P(T<=t) bi-caudal	0.672554	

VEF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro Segundo, CVF: Capacidade Vital Forçada.

As variáveis gasométricas avaliadas foram a PaO₂ (pressão arterial de oxigênio) e PaCO₂ (pressão arterial de gás carbônico), ambos em ar ambiente, e a PaO₂ 100% (pressão arterial de oxigênio com fração inspirada de O₂ a

100%). Essas informações demonstram alterações dos gases pulmonares devido à presença do mecanismo de shunt intrapulmonar. A PaCO_2 e PaO_2 100% não apresentaram diferença entre os grupos com ou sem SHP, no entanto, a PaO_2 mostrou-se diferente estatisticamente, reforçando o conceito de critério diagnóstico e forte indicador da presença de shunt. A média da PaO_2 nos pacientes com e sem SHP foi, respectivamente, de 75,79% ($\pm 14,92$) e 93,27% ($\pm 15,67\%$), com $p < 0,001$. (tabela 6)

Tabela 6. Média dos dados de gasometria arterial de acordo com a presença de Síndrome Hepatopulmonar em pacientes listados para transplante hepático na Santa Casa de Porto Alegre.

	<i>SHP POSITIVO</i>	<i>SHP NEGATIVO</i>
PaO_2		
Média	75.795918	93.279762
Variância	222.78123	245.72067
Desv pad	14.925858	15.67548
P(T<=t) bi-caudal	3.901E-09	
PaCO_2		
Média	32.230612	33.686905
Variância	27.308418	20.355128
Desv pad	5.2257457	4.5116657
P(T<=t) bi-caudal	0.0928633	
PaO_2 100%		
Média	429.12	419.6
Variância	5384.61	7979.985
Desv pad	73.37990188	89.33076
P(T<=t) bi-caudal	0.642703369	

PaO_2 : pressão arterial de oxigênio, PaCO_2 : pressão arterial de gás carbônico, PaO_2 100%: pressão arterial de oxigênio com fração inspirada de O_2 a 100%.

A tabela 7 descreve a média de idade, MELD, dados de função pulmonar e gasometria arterial nos 133 pacientes listados para transplante hepático no Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e, avaliados quanto à presença de SHP no presente estudo.

Tabela 7. Média de idade, MELD, dados espirométricos e gasométricos em pacientes listados para transplante hepático na Santa Casa de Porto Alegre.

	MÉDIA	DP	VARIAÇÃO
VEF 1 (%)	95.45935	±16.95591	43.5-137
CVF (%)	92.73306	±15.68134	50-131
VEF1/CVF (%)	102.66	±11.65077	67-126
PaO ₂ (mmHg)	86.83333	±17.59337	28.9-114
PCO ₂ (mmHg)	33.15038	±4.819399	19.1-44
PaO ₂ 100% (mmHg)	422.575	±84.32213	133-578
IDADE (anos)	54.41353	±8.817276	22-74
MELD (n)	14.56391	±4.4947	7-29

VEF1: Volume Expiratório Forçado no primeiro Segundo, CVF: Capacidade Vital Forçada, PaO₂: pressão arterial de oxigênio, PaCO₂: pressão arterial de gás carbônico, PaO₂ 100%: pressão arterial de oxigênio com fração inspirada de O₂ a 100%, MELD: Model for End-Stage Liver Disease.

DISCUSSÃO

A síndrome hepatopulmonar caracteriza uma complicação grave, porém reversível da cirrose hepática, configurando critério de prioridade para inclusão em lista de transplante hepático desde a última publicação do Diário Oficial da União de 31 de maio de 2006.⁵⁸

A prevalência da SHP em nossa série foi de 36,84% (49/133), utilizando como ponto de corte de gradiente alvéolo-arterial ($PA-aO_2$) ≥ 15 mmHg (≥ 20 mm Hg se idade > 64 anos), conforme determinado pela Diretriz de Doenças Vasculares Hepatopulmonares (PHD), publicado em 2004. A prevalência em nossa amostra, foi consideravelmente maior que a maioria das publicações, onde a ocorrência da doença ficou em torno de 13 a 18%. Tal fato pode estar associado à adequação do ponto de corte do gradiente alvéolo-arterial, o que não diverge nos estudos anteriores, os quais utilizaram pontos de corte bastante variáveis de ($PA-aO_2$) ≥ 15 mmHg, >15 mmHg e > 20 mmHg, sem considerar a idade como diferencial como na última diretriz.

A consideração de ponto de corte adequado é de suma importância, já que gradiente alvéolo-arterial é critério diagnóstico da tríade de SHP e sua análise inadequada pode subestimar casos, atrasar a inclusão e a possibilidade de transplante, bem como aumentar a mortalidade por retardar o tratamento.

O acometimento pulmonar é avaliado a partir de anamnese, exame físico e exames complementares direcionados, com o intuito de averiguar tanto a presença de doenças pulmonares preexistentes, quanto à presença de envolvimento do aparelho respiratório secundário à patologia hepática de base. Como parte dessa avaliação, foram incluídos exames fundamentais para avaliação de função respiratória e troca gasosa, dentre os quais a espirometria

simples, a difusão de monóxido de carbono (DLCO) e a gasometria arterial constituíram ferramentas importantes na análise inicial. Os dados espirométricos deste estudo são semelhantes aos dados já descritos na literatura, com VEF1 e CVF dentro dos valores normais, mas com predomínio de padrão restritivo, bem como DLCO diminuída. A redução da DLCO (<60% do previsto) pode ser vista em um terço dos pacientes com cirrose hepática, com ou sem SHP, possivelmente relacionados à ascite ou à anemia.^{6,25} No entanto, conforme já descrito em estudos anteriores, a mediana de DLCO em pacientes com critérios diagnósticos para SHP foi menor, sugerindo que esse marcador funcional possa ser o único útil na avaliação complementar, mesmo sabendo que a DLCO é um parâmetro que não se altera após o transplante hepático.⁶⁶ A PaO₂ é dado imprescindível a ser avaliado nos pacientes cirróticos, já que é definido como critério diagnóstico de SHP, além de retornar aos níveis normais após transplante hepático. Pode ser avaliada tanto em repouso quanto após o uso de oxigênio suplementar a 100%. No presente estudo apenas o dado em repouso apresentou diferença estatística. A redução da PaO₂ <300, em pacientes com suplementação de oxigênio a 100%, é esperada em pacientes com SHP muito severa, característica provavelmente não apresentada nos pacientes da amostra em análise.⁶

A análise bioquímica para cálculo do MELD (Model End-Stage Liver Disease) ganhou destaque desde que passou a ser o principal critério de inclusão, em lista de transplante, já que esses dados correlacionam-se diretamente com a gravidade da doença. Portanto há poucos dados na literatura correlacionando o MELD com SHP. Na série estudada, a maioria dos pacientes apresentou MELD menor que 15, o que define doença menos

avançada. Este fato esclarece que os pacientes incluídos na amostra, em sua maioria, foram listados antes de 2006, quando o critério era cronológico e não gravidade. Portanto, pacientes com doença menos avançada já eram colocados em lista.⁶⁵

Normalmente, a evolução da hepatopatia até cirrose hepática é mais frequente em pacientes portadores de hepatite por vírus C. As hepatites por álcool e por vírus B também são causas comuns, porém menos prevalentes. A associação da SHP com qualquer etiologia não é descrita em nenhum estudo. Desta maneira, a relação encontrada neste estudo com a presença de cirrose por vírus C e SHP foi, possivelmente, casual e devida à alta prevalência de hepatopatia por vírus C seguida de cirrose.

CONCLUSÃO

A síndrome hepatopulmonar é uma complicação da cirrose hepática que causa hipoxemia secundária a alterações vasculares intrapulmonares, a qual é totalmente reversível ao transplante hepático.

A importância do diagnóstico SHP deve-se ao aumento da morbimortalidade imposta pela doença e possibilidade de tratamento com o transplante hepático. Seu reconhecimento prioriza esses pacientes, em lista de transplante, desde a publicação no Diário Oficial da União em 2006.

O diagnóstico diferencial de hipoxemia com causas pulmonares primárias e mesmo cardiológicas deve ser realizado de forma criteriosa. A avaliação deve partir de exames complementares simples como gasometria arterial, radiograma de tórax e função pulmonar, seguida da investigação da SHP com ecocardiografia transtorácica com pesquisa de microbolhas, exame que define a presença de dilatações vasculares intrapulmonares, que é o mecanismo patogênico da SHP, bem como é capaz de excluir causas intracardíacas de shunt.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo analisou perfil dos pacientes listados para transplante hepático na Santa Casa de Porto Alegre, que continham gasometria e ecocardiograma para análise diagnóstica da presença de SHP como complicação da cirrose. Foi avaliada a associação da SHP com possíveis fatores de risco e sua provável interferência nas provas de função pulmonar em relação ao seu prognóstico.

Sabe-se que o transplante hepático é o tratamento de escolha para cura da SHP, portanto o reconhecimento desta é determinante para a colocação do paciente na lista de transplante.

O conhecimento em relação à SHP, seu prognóstico e seus fatores de risco ainda é bastante limitado. Estudos clínicos ainda precisam ser realizados para o esclarecimento de muitas dúvidas em relação a essa complicação presente em quase um terço da população com doença hepática terminal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24:861-880.
2. BK, Sen S, Sanyal R. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hipertension. *Ann Intern Med.* 2000;132(11):924.
3. Krowka MJ. Caveats concerning hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2001;34:756-8.
4. Parolin MB, Coelho JC, Puccinelli V, Schulz GJ, de Souza AM, de Barros JA, Hepatopulmonary syndrome in liver transplantation candidates [Article in Portuguese]. *Arq Gastroenterol.* 2002; 39(1):11-6.
5. Freire R, Mangualde J, Vieira AM, et al. Síndrome hepatopulmonar em doentes com cirrose hepática: importância de sua pesquisa sistemática e impacto no prognóstico. *J Port Gastroenterol.* 2007;14:176-83..
6. Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hipertensive patients. *Dig Dis Sci.* 2003;48(3):556-60.
7. Garcia E, Silvério AO. Hipertensão Portopulmonar. In: Correa da Silva LC, editor. *Conduas em Pneumologia*, 1ª edição. Porto Alegre: Revinter 2000, II: 793-5.
8. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, Shah VH, Kaplowitz N, Forman L, Wille K, Kawut SM. Impact of Hepatopulmonary Syndrome on Quality of Life and Survival in Liver Transplant Candidates. *Gastroenterology.* 2008 October; 135(4): 1168–1175.
9. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest.* 1994;105(5): 1528-37.
10. DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:1-13.
11. Chiesa A, Ciappi G, Baldi L, Chiandussi L. Role of various causes of arterial desaturation in liver cirrhosis. *Clin Sci* 1969;37:803-14.
12. Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agustí AG, Mastai R, Wagner PD, Bosch J. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1085-92.
13. Macêdo LG, Lopes EPA. Hepatopulmonary syndrome: na update. *São Paulo Med J.* 2009; 127(4): 223-30.
14. Lima B, Martinelli A, França AVC. Síndrome hepatopulmonar. Patogenia, diagnóstico e tratamento. *Arq. Gastroenterol.* São Paulo: 2004; 41(4).
15. Strauss E. Hipertensão porta. In. Lopes AC, editor. *Tratado de clínica médica.* São Paulo:Roca; 2006.p.1376-57.
16. Filep JG. Endothelin peptides: biological actions and pathophysiological significance in the lung. *Life Sci.* 1993;52(2):119-33.
17. Vaughan RB, Angus PW, Chin-Dusting JP. Evidence for altered vascular responses to exogenous endothelin-1 in patients with advanced cirrhosis with restoration of the normal vasoconstrictor response following successful liver transplantation. *Gut.* 2003;52(10):1505-10.
18. Zhang HY, Han DW, Wang XG, Zhao YC, Zhou X, Zhao HZ. Experimental study on the role of endotoxin in the development of hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2005;11(4):567-72.
19. Fallon MB. Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease: hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(4 Suppl 2):S138-42.
20. Brandão ABM, Marroni CA, Fleck Jr AM, Mariante Neto G. Cirrose. In: Lopes AC, editor. *Tratado de clínica médica.* São Paulo: Roca; 2006. p. 1344-7.
21. Edell ES, Cortese DA, Krowka MJ, Rehder KD. Severe hypoxemia and liver disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989;140:1631-1635.

22. Riegler JL, Lang KA, Johnson SP, Westerman JH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:978-83
23. Krowka MJ. Pulmonary manifestations of chronic liver disease. *Clin Pulm Med* . 2000;7:24-9.
24. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993;104:515-521.
25. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:35-48.
26. Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clin Proc* 1987;62:164-73.
27. Bashour FA, Miller WF, Chapman CB. Pulmonary venoarterial shunting in hepatic cirrhosis including a case with cirroid aneurysm of the thoracic wall. *Am Heart J* 1961;62:350-8.
28. Heinemann HO, Emirgil C, Mijnsen JP. Hyperventilation and hypoxemia arterial in cirrhosis of the liver. *Am J Med* 1960;28:239-46.
29. Rodman T, Sobel M, Close HP. Arterial oxygen unsaturation and the ventilation-perfusion defect of Laénec's cirrhosis. *N Engl J Med* 1960;263:73-7.
30. Davis II HH, Schwartz DJ, Lefrack SS, Susman N, Schainker BA. Alveolar-capillary oxygen disequilibrium in hepatic cirrhosis. *Chest* 1978;73:507-11.
31. Rodriguez-Roisin R, Agusti AGN, Roca J. Pulmonary function and liver disease. *Current Opinion Gastroenterol* 1988;4:609-614.
32. Hedenstierna G, Söderman C, Ericksson LS, Wahren J. Ventilation-perfusion inequality in patients with non-alcoholic liver cirrhosis. *Eur. Respir J*. 1991;4:711-717.
33. Ewert R, Mutze S, Schachschal G, Lochs H, Plauth M. High prevalence of pulmonary diffusion abnormalities without interstitial changes in long-term survivors of liver transplantation. *Transpl Int* 1999;12:222-228.
34. Gómez FP, Martínez-Pallí G, García-Valdecasas JC, Barberà JA, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Incomplete gas-exchange resolution after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* 2003;22: Suppl. 45,19s (abstract)
35. Stanley NN, Williams AJ, Dewar CA, Blendis LM, Reid L. Hypoxia and hydrothoraces in case of liver cirrhosis: correlation of physiological, radiographic, scintigraphic, and pathological findings. *Thorax* 1977;32:457-471.
36. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology* 1997;25:1282-1284.
37. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:521-529.
38. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, *et al*. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after ^{99m}Tc MAA lung scanning. *Chest* 2000;118:615-624.
39. Krowka MJ, Porayco MK, Plevak DJ, Pappas CS, Steers JL, Krom RAF, Wiesner RH. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* 1997;72:44-53.
40. Wolfe JD, Tashkin DP, Holly FE, Brachman MB, Genovesi MG. Hypoxemia of cirrhosis: detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. *Am J Med* 1977;63:746-54.
41. Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, Krowka MJ, Fallon MB. Use of macroaggregate albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998;114:305-10.

42. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2001;96:3395-3399.
43. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:192-197.
44. Garcia E, Silvério AO. Hipertensão Portopulmonar. In: Correa da Silva LC, editor. *Conduas em Pneumologia*, 1ª edição. Porto Alegre: Revinter 2000, II: 793-5.
45. Riegler JL, Lang KA, Johnson SP, Westerman JH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:978-83.
46. Martinez G, Barberà JA, Navasa M, Roca J, Visa J, Rodriguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol* 1999;30:882-889.
47. Riegler JL, Lang KA, Johnson SP, Westerman JH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:978-983.
48. Selim KM, Akriviadis EA, Zuckerman E, Chen D, Reynolds TB. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a successful treatment for hepatopulmonary syndrome. *J Am Coll Gastroenterol* 1998;93:455-458.
49. Corley DA, Scharschmidt B, Bass N, Sonnenberg K, Gold W. Lack of efficacy of TIPS for hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997;113:728-731.
50. De BK, Sen S, Biswas PK, *et al.* Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology* 2002; 122: 897-903.
51. Poterucha JJ, Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA, Stanson AW, Krom RAF. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology* 1995;21:96-100.
52. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990;11:138-141.
53. Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH, *et al.* Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2002;8: 925-931.
54. Egawa H, Kasahara M, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Fugita S, Kiuchi T, Hayashi M, Yonemura T, Yoshibayashi M, Adachi Y, Shapiro JA, Tanaka K. Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. *Transplantation* 1999;67:712-7.
55. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: classification by arterial oxygenation and pulmonary angiographic appearance. *Chest* 1992;124 Suppl:124.
56. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº1.160 de 29 de maio de 2006. Modifica os critérios de distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade de estado clínico do paciente. Available from: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-1160.htm>.
57. Philit F, Wiesendanger T, Gille D, Boillot O, Cordier J. Late resolution of hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Respiration* 1997;64:173-5.
58. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome: effect of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996;17:115-23.
59. Rodriguez-Roisin R, Roca J. Hepatopulmonary syndrome: the paradigm of liver-induced hypoxaemia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11:387-406.

60. Hervé P, Lebrec D, Brenot F, Simmonneau G, Humbert M, Sitbon O. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153-66.
61. Scott VL, Dodson SF, Kang Y. The hepatopulmonary syndrome. *Surg Clin North Am* 1999;79:23-41.
62. R Development Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>

ANEXO: Questionário para Coleta de Dados

Nome: _____

Idade Listado para Transplante: _____ Sexo: () F () M

Etiologia da cirrose

- () VHC () Cirrose Biliar Primária
() VHB () Criptogênica
() Álcool () Medicamentos
() Hemocromatose () Colangite esclerosante
() Rejeição () Fulminante

MELD:

INR: _____

Bilirrubina Total: _____

Creatinina sérica: _____

Sódio Sérico: _____

Diálise: () sim () não

Escore Total _____

Função Pulmonar:

VEF1: _____

CVF: _____

VEF1/CVF: _____

DLCO: () sim () não _____

Gasometria arterial:PaO₂: _____PaCO₂: _____PaO₂ 100%: _____Cálculo (PA-aO₂): _____**Ecocardiograma transtorácico:**

Shunt: () sim () não