

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**



**LIANA GONÇALVES DE MACÊDO**

**SÍNDROME HEPATOPULMONAR EM CIRRÓTICOS  
INSCRITOS EM LISTA DE TRANSPLANTE DE FÍGADO**

**RECIFE**

**2008**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Macêdo, Liana Gonçalves de  
Síndrome hepatopulmonar em cirróticos inscritos em  
lista de transplante de fígado / Liana Gonçalves de Macêdo.  
– Recife: O Autor, 2008.  
x, 70 folhas: il., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de  
Pernambuco. CCS. Ciências da Saúde, 2008.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Síndrome hepatopulmonar. 2. Transplante de  
fígado. 3. Cirrose. I.Título.

616.24	CDU (2.ed.)	UFPE
616.24	CDD (22.ed.)	CCS2008-113

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**



**SÍNDROME HEPATOPULMONAR EM CIRRÓTICOS INSCRITOS  
EM LISTA DE TRANSPLANTE DE FÍGADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre.

**ORIENTADORES**

**Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto**

Professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco

**Prof<sup>a</sup> Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque**

Professor Associado do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco

**RECIFE**

**2008**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE LIANA GONÇALVES DE MACEDO, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, TURMA INICIADA EM 2006 (DOIS MIL E SEIS)**

Às nove horas, do dia vinte e nove de maio de dois mil e oito, no Auditório do Prédio das Pós-Graduações do CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto, os trabalhos de Defesa de Dissertação, da mestrand Liana Gonçalves de Macedo, para obtenção do **Grau de Mestre em Ciências da Saúde** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dr. Edgar Guimarães Victor**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr. Álvaro Antonio Bandeira Ferraz**, do Departamento de Cirurgia da UFPE e **Dr. José Ângelo Rizzo**, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. A Dissertação apresentada versou sobre: "**Síndrome Hepatopulmonar em Cirróticos inscritos em Lista de Transplante de Fígado**", tendo como orientador a Prof.ª Dr.ª Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pela candidata, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pela candidata. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: "*Apas oado*". Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 29 de maio de 2008.

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor (Presidente)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Alvaro Antonio Bandeira Ferraz

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. José Angelo Rizzo

---

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**REITOR**

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

**VICE-REITOR**

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**DIRETOR**

Prof. José Thadeu Pinheiro

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS  
DIRETOR SUPERINTENDENTE**

Prof. George da Silva Telles

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**

Prof<sup>a</sup>. Jocelene Madruga

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
MEDICINA INTERNA**

**COORDENADOR**

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

**VICE-COORDENADORA**

Prof<sup>a</sup>. Ana Lúcia Coutinho Domingues

**CORPO DOCENTE**

Prof<sup>a</sup>. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof<sup>a</sup>. Ângela Luiza Pinto Duarte

Prof. Antônio Roberto Leite Campelo

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Ênio Torreão Soares Castellar

Prof. Fernando Tarcísio Miranda Cordeiro

Prof<sup>a</sup>. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton de Castro Chaves Jr.

Prof. José Ricardo Barros Pernambuco

Prof. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva

Prof<sup>a</sup>. Maria de Fátima Militão de Albuquerque

---

## DEDICATÓRIA

Dedico aos meus pais, que me ensinaram a ter prazer na leitura e ainda me ensinam a não esquecer o compromisso com a verdade e a buscar, sempre, compaixão pelo próximo.

---

## AGRADECIMENTOS

Aos pacientes que concordaram em participar deste estudo e que mantiveram a esperança de alcançar benefício.

Aos orientadores, Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto, por acreditar que seria possível, pela dedicação e inestimável contribuição científica e Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque, pela compreensão, incentivo e exemplo de pesquisadora.

Ao Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho e ao Dr. Flávio Veras, pela valiosa colaboração na realização dos ecocardiogramas, imprescindíveis ao estudo.

À Dra. Ana Carolina Chiappetta por sua contribuição na análise dos exames radiológicos.

Aos Professores Odwaldo Barbosa e Silvia Montenegro, pela revisão preliminar desta Dissertação.

Aos colegas de curso, pelo incentivo e em especial à Dra. Rita de Cássia dos Santos Ferreira, pela troca sempre generosa de conhecimento.

À técnica de enfermagem Mércia, pela paciência e dedicação ao paciente durante realização de exames necessários ao estudo.

À enfermeira Helena e às técnicas Aparecida, Miriam e Numerinda, pelo interesse em tornar mais fácil a tarefa de obtenção dos dados da pesquisa.

Aos colegas do Hospital Otávio de Freitas, responsáveis pelo Serviço de UTI, Dr. Thales Marcelo P. Gonçalves; pela Supervisão da Residência Médica, Dr. Luiz Fernando Lundgren; pelo Serviço de Pneumologia, Dr. José de Arruda Queiroga, e ao Diretor Técnico do Hospital, Dr. Carlos Jefferson, pelo apoio.

Aos colegas da Tisiologia do Hospital Otávio de Freitas, Andréa Pereira, Erilande Bayo, Jane Nogueira, Gilson Monteiro, Julio Pereira, Maria do Carmo Belo, Laura Torres e Paula Athayde, pelo apoio fundamental nas horas difíceis de trabalho diário.

Aos meus amigos queridos, por entenderem minha ausência.

Aos meus pais e irmãos, pelo apoio integral e em especial à Lenira Macêdo, pela revisão gramatical do texto.

À Romano Farsoun Jr, pelo auxílio constante na formatação dos dados da pesquisa e das referências bibliográficas, desde a fase de anteprojeto à conclusão da dissertação.



---

“Uma atividade científica,  
filosófica... é boa quando ela  
segue seu caminho completo, que  
é justamente buscar a verdade ...”

Gabriel Chalita em *Os Dez Mandamentos da Ética*.

“Ainda que eu tivesse o  
conhecimento de todos os  
mistérios e de toda a ciência  
... se não tivesse o amor, eu  
não seria nada.”

Primeira Carta de São Paulo aos Coríntios, cap. 13, v. 2.

---

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
Alb	Albumina sérica
BT	Bilirrubina Total
CBDL	Ligadura do Ducto Biliar Comum
CCS	Centro de Ciências da Saúde da UFPE
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa do CCS da UFPE
CO	Monóxido de Carbono
Cr	Creatinina sérica
CVF	Capacidade Vital Forçada
DA-aO <sub>2</sub>	Diferença Alvéolo-arterial de Oxigênio
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DVIP	Dilatações Vasculares Intrapulmonares
Eco-TT	Ecocardiograma Transtorácico com Contraste
Eco-TE	Ecocardiograma Transesofágico com Contraste
EHE	Esquistossomose hepato-esplênica
eNOS	Óxido nítrico sintetase endotelial
ET-1	Endotelina 1

---

ET-A	Receptor A de ET-1 localizado nas células musculares lisas
ET-B	Receptor B de ET-1 localizado nas células endoteliais
EUA	Estados Unidos da América
FOP	Forâmen oval patente
Hb	Hemoglobina
HC	Hospital das Clínicas
HP	Hipertensão portal
HPP	Hipertensão Portopulmonar
iNOS	Óxido nítrico sintetase intraluminal
INR	Relação Normatizada Internacional do TP AE
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
NO	Óxido Nítrico
PaO <sub>2</sub>	Pressão parcial arterial de Oxigênio
PAO <sub>2</sub>	Pressão parcial alveolar de Oxigênio
PaCO <sub>2</sub>	Pressão parcial arterial de Dióxido de Carbono
PVL	Ligadura da Veia Porta
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SHP	Síndrome Hepatopulmonar
SpO <sub>2</sub>	Oximetria de pulso

TCAR	Tomografia Computadorizada de Tórax de Alta Resolução
Tc <sup>99m</sup> MAA	Macroagregados de albumina marcados com o radiofármaco Tecnécio <sup>99m</sup>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TIPS	Derivação porto-sistêmica transjugular intra-hepática
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral $\alpha$
TPAE	Tempo de Protrombina e Atividade Enzimática
Tx	Transplante
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UNOS	United National for Organs Sharing
VEF <sub>1</sub>	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

---

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b>	Características demográficas e clínicas de 44 cirróticos com e sem síndrome hepatopulmonar, inscritos no Ambulatório de Transplante de Fígado do Hospital das Clínicas - UFPE, 2007 ...	55
<b>Tabela 2</b>	Média da idade, do tempo de espera pelo enxerto, dos parâmetros de gasometria arterial e da classificação da doença hepática de 44 cirróticos com e sem síndrome hepatopulmonar, inscritos no Ambulatório de Transplante de fígado do Hospital das Clínicas - UFPE, 2007 .....	56
<b>Tabela 3</b>	Frequências de exames complementares alterados em 44 cirróticos com e sem síndrome hepatopulmonar, inscritos no Ambulatório de Transplante de fígado do Hospital das Clínicas - UFPE, 2007 .....	57

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	01
<b>ABSTRACT</b> .....	06
<b>ARTIGO DE REVISÃO</b> .....	11
<b>Síndrome Hepatopulmonar: teorias da etiopatogenia, diagnóstico atual e transplante hepático como tratamento</b> .....	12
Resumo .....	13
<i>Abstract</i> .....	14
Introdução .....	15
Doença hepática crônica e transplante de fígado .....	15
Etiopatogenia da SHP .....	17
Diagnóstico da SHP .....	20
Análise de gases arteriais .....	21
Diagnóstico das DVIP .....	23
Diagnóstico de doenças pulmonares .....	25
Tratamento e prognóstico da SHP .....	26
Referências .....	29
<b>ARTIGO ORIGINAL</b> .....	40
<b>Elevada frequência de síndrome hepatopulmonar em cirróticos candidatos ao transplante de fígado</b> .....	41
Resumo .....	42
<i>Abstract</i> .....	43
Introdução .....	44
Pacientes e Métodos .....	45
Resultados .....	49
Discussão .....	51
Tabela 1 .....	55
Tabela 2 .....	56
Tabela 3 .....	57
Referências .....	58
<b>ANEXOS</b> .....	64
<b>ANEXO A</b> - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa .....	65
<b>ANEXO B</b> - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	66
<b>ANEXO C</b> - Questionário utilizado para obtenção dos dados da pesquisa .....	68
<b>ANEXO D</b> - Cálculos: 1. DA-aO <sub>2</sub> ; 2. MELD; 3. Child-Turcotte-Pugh .....	69

## RESUMO

A síndrome hepatopulmonar (SHP) é considerada complicação freqüente em pacientes com doença hepática avançada<sup>(1)</sup>, havendo descrições variadas de sua ocorrência, desde 4%<sup>(2)</sup> até 32%, em cirróticos candidatos ao transplante (Tx) de fígado<sup>(3-8)</sup>. Seu diagnóstico se baseia na presença de três critérios: dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP), anormalidades na oxigenação e doença hepática<sup>(9)</sup>, em geral cirrótica. É questionado se a presença de hipertensão portal (HP), ainda que na ausência de cirrose, pode desencadear a síndrome<sup>(1)</sup>.

As teorias sobre a sua etiologia permanecem especulativas, apesar de estudos experimentais sugerirem a associação de alguns fatores, como o aumento na produção de substâncias vasodilatadoras<sup>(10,11)</sup>, a falha na auto-regulação dos mecanismos de vasoconstrição e vasodilatação pulmonar<sup>(12)</sup>, o papel da translocação bacteriana e endotoxemia<sup>(13)</sup>, além de possível remodelamento estrutural da microvasculatura pulmonar<sup>(14,15)</sup>, aliado a uma provável predisposição genética<sup>(1)</sup>.

Devemos salientar a importância do seu diagnóstico nos candidatos ao transplante (Tx) de fígado, já que sua presença interfere negativamente no prognóstico dos pacientes<sup>(16)</sup>, que passam a ter prioridade pelo enxerto<sup>(17, 18)</sup>.

O Tx hepático vem sendo considerado o único tratamento que oferece mudança na evolução natural da SHP, tornando a sobrevida pós-transplante semelhante à dos pacientes que não desenvolveram a síndrome<sup>(19)</sup>.

Considerando-se a relevância que a SHP apresenta na população de candidatos ao Tx de fígado e a necessidade de investigação desta síndrome nos pacientes em lista de espera pelo enxerto, realizou-se durante o ano de 2007, estudo sobre a ocorrência da SHP nos pacientes inscritos no ambulatório de Tx de Fígado do Hospital das Clínicas da

---

Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). Desta pesquisa resultaram dois artigos que compõem esta dissertação de mestrado.

O primeiro deles consta de uma revisão da literatura sobre o tema síndrome hepatopulmonar. Para tanto se buscaram no banco de dados MEDLINE e SciELO, os artigos publicados no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2007, envolvendo adultos, escritos em idioma inglês e português, que apresentassem no título ou no texto o termo síndrome hepatopulmonar isolado ou associado aos termos transplante de fígado, cirrose, hipertensão portal, *MELD*, ecocardiografia, modelo experimental, diagnóstico, prevalência e mortalidade. Encontraram-se 82 descrições, das quais, 42 foram excluídas: 36 relatos de caso, 5 indisponíveis para consulta por meio eletrônico ou impresso e 1 por não descrever adequadamente aspectos metodológicos, restando, portanto, 40 artigos. Para a definição de aspectos conceituais, foram também utilizados livros-texto e artigos citados nas referências obtidas na revisão, e para o emprego das normas legais foram pesquisadas as páginas de instituições nacionais e internacionais na *Internet*, perfazendo um total de 95 referências.

O segundo artigo, original, configura-se em estudo sobre a ocorrência da SHP em cirróticos candidatos ao Tx de fígado no HC-UFPE, realizado no período de janeiro a novembro de 2007, com desenho do tipo série de casos com grupos de comparação interna. Tem como objetivo principal verificar a ocorrência da SHP na população estudada e como objetivos secundários descrever as características demográficas, clínicas e de exames complementares, bem como a classificação da doença hepática por Child-Pugh e *MELD*, além de comparar estas características descritas nos grupos com e sem SHP.

**Palavras-chave:** síndrome hepatopulmonar, transplante de fígado, cirrose, hipertensão portal, *MELD*, ecocardiografia, modelo experimental.



---

## Referências

1. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *Clin Chest Med.* 2005 Dec;26(4):587-97, vi.
2. Stoller JK, Lange PA, Westveer MK, Carey WD, Vogt D, Henderson JM. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. The Cleveland Clinic experience. *West J Med.* 1995 Aug;163(2):133-8.
3. Freire R, Mangualde J, Vieira AM, Lobato C, Alves AL, Cremers MI, et al. Síndrome hepatopulmonar em doentes com cirrose hepática: importância da sua pesquisa sistemática e impacto no prognóstico. *J Port Gastreenterol.* 2007 Set/Out;14:176-83.
4. Lima BLG, França AVC, Pazin-Filho A, Araújo WM, Martinez JAB, Maciel BC, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2004 Jan;79(1):42-8.
5. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut.* 2002 Dec;51(6):853-9.
6. Parolin MB, Coelho JCU, Puccinelli V, Schulz GJ, de Souza AM, de Barros JA. Prevalência da síndrome hepatopulmonar em candidatos a transplante hepático. *Arq Gastroenterol.* 2002 Jan-Mar;39(1):11-6.
7. Martínez GP, Barberà JA, Visa J, Rimola A, Paré JC, Roca J, et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol.* 2001 May;34(5):651-7.
8. Aller R, Moya JL, Moreira V, Boixeda D, Cano A, Picher J, et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci.* 1999 Jun;44(6):1243-8.

- 
9. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004 Nov;24(5):861-80.
  10. Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Ling Y, Fallon MB. ET-1 and TNF-alpha in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 Feb;286(2):G294-303.
  11. Arguedas MR, Drake BB, Kapoor A, Fallon MB. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):328-33.
  12. Vaughan RB, Angus PW, Chin-Dusting JPF. 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 Oct;52(10):1505-10.
  13. Zhang H, Han D, Wang X, Zhao Y, Zhou X, Zhao H. Experimental study on the role of endotoxin in the development of hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2005 Jan;11(4):567-72.
  14. Martínez-Palli G, Gómez FP, Barberà JA, Navasa M, Roca J, Rodríguez-Roisin R, et al. Sustained low diffusing capacity in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2006 Sep;12(36):5878-83.
  15. Gómez FP, Barberà JA, Roca J, Burgos F, Gistau C, Rodríguez-Roisin R. Effects of nebulized N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2006 May;43(5):1084-91.
  16. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1042-52.

17. Portal da Saúde [homepage on the internet]. Brasília: Imprensa Nacional – Diário Oficial da União; c1998 [updated 2006 Jul 01; cited 2008 Mai 10]. Available from: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-1160.htm>.

18. 2006 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1996-2005. Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation, Rockville, MD.

19. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005 May;41(5):1122-9.

## ABSTRACT

Hepatopulmonary Syndrome (HPS) is a frequent complication in patients with advanced liver disease.<sup>(1)</sup> There are varied descriptions of its occurrence, ranging from 4% to 32% in cirrhotic candidates for liver transplant.<sup>(2-8)</sup> Its diagnosis is based on the presence of three criteria: intrapulmonary vascular dilatations, oxygenation abnormalities and liver disease (generally cirrhotic liver disease).<sup>(9)</sup> There are questions as to whether the presence of portal hypertension, even in the absence of cirrhosis, may trigger the syndrome.<sup>(1)</sup>

Theories on its etiology remain speculative, although experimental studies have suggested an association with factors such as an increase in the production of vasodilator substances, failure in the self-regulation of pulmonary vasoconstriction and vasodilatation mechanisms, the role of bacterial translocation and endotoxemia as well as a possible structural remodeling of the pulmonary microvasculature in combination with a possible genetic predisposition.<sup>(1, 10-15)</sup>

The importance of its diagnosis in candidates for liver transplant should be stressed, as its presence has a negative effect on the prognosis of patients, who therefore occupy a priority position on waiting lists.<sup>(16-18)</sup> Liver transplant is considered the only treatment capable of changing the natural evolution of HPS and offers a post-transplant survival rate that is similar to transplant patients who have not developed the syndrome.<sup>(19)</sup>

Considering the relevance of HPS in candidates for liver transplant and the need for an investigation into this syndrome in patients on waiting lists for such surgery, a study on the occurrence of HPS in patients registered at the Liver Transplant Clinic of the Universidade Federal de Pernambuco Hospital (HC-UFPE) was carried out in 2007. Two articles resulted from this study and make up the present Master's dissertation.

---

The first article is a literature review on hepatopulmonary syndrome. For such, the MEDLINE and SciELO were searched for articles published between January 2002 and December 2007, written in either English or Portuguese, involving adults, and having the term *hepatopulmonary syndrome* in either the title or the text, either alone or associated with the following terms: liver transplant, cirrhosis, portal hypertension, MELD, echocardiogram, experimental model, diagnosis, prevalence and mortality. Eight-two descriptions were found, 42 of which were excluded – 36 case reports; five studies unavailable for consultation through either the electronic or printed media; and one for not adequately describing methodological aspect. This therefore left 40 articles; text books and articles cited in the reference lists obtained in the review were also used for the definition of conceptual aspects; and web pages from national and international institutions on the Internet were searched for the use of legal norms; totaling 95 references.

The second paper was an original article consisting of a study on the occurrence of HPS in cirrhotic candidates for liver transplant at the HC-UFPE, carried out from January to November 2007, using a case-series design with internal comparison groups. The main objective was to determine the occurrence of HPS in the population studied. Secondary objectives were to describe the demographic, clinical and complementary exam characteristics as well as the Child-Pugh and MELD classifications of liver disease, comparing these characteristics between groups with and without HPS.

**Keywords:** hepatopulmonary syndrome, liver transplant, cirrhosis, portal hypertension, MELD, echocardiogram, experimental model.

---

## References

1. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *Clin Chest Med.* 2005 Dec;26(4):587-97, vi.
2. Stoller JK, Lange PA, Westveer MK, Carey WD, Vogt D, Henderson JM. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. The Cleveland Clinic experience. *West J Med.* 1995 Aug;163(2):133-8.
3. Freire R, Mangualde J, Vieira AM, Lobato C, Alves AL, Cremers MI, et al. Síndrome hepatopulmonar em doentes com cirrose hepática: importância da sua pesquisa sistemática e impacto no prognóstico. *J Port Gastreterol.* 2007 Set/Out;14:176-83.
4. Lima BLG, França AVC, Pazin-Filho A, Araújo WM, Martinez JAB, Maciel BC, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2004 Jan;79(1):42-8.
5. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut.* 2002 Dec;51(6):853-9.
6. Parolin MB, Coelho JCU, Puccinelli V, Schulz GJ, de Souza AM, de Barros JA. Prevalência da síndrome hepatopulmonar em candidatos a transplante hepático. *Arq Gastroenterol.* 2002 Jan-Mar;39(1):11-6.
7. Martínez GP, Barberà JA, Visa J, Rimola A, Paré JC, Roca J, et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol.* 2001 May;34(5):651-7.
8. Aller R, Moya JL, Moreira V, Boixeda D, Cano A, Picher J, et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci.* 1999 Jun;44(6):1243-8.

- 
9. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004 Nov;24(5):861-80.
  10. Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Ling Y, Fallon MB. ET-1 and TNF-alpha in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 Feb;286(2):G294-303.
  11. Arguedas MR, Drake BB, Kapoor A, Fallon MB. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):328-33.
  12. Vaughan RB, Angus PW, Chin-Dusting JPF. 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 Oct;52(10):1505-10.
  13. Zhang H, Han D, Wang X, Zhao Y, Zhou X, Zhao H. Experimental study on the role of endotoxin in the development of hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2005 Jan;11(4):567-72.
  14. Martínez-Palli G, Gómez FP, Barberà JA, Navasa M, Roca J, Rodríguez-Roisin R, et al. Sustained low diffusing capacity in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2006 Sep;12(36):5878-83.
  15. Gómez FP, Barberà JA, Roca J, Burgos F, Gistau C, Rodríguez-Roisin R. Effects of nebulized N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2006 May;43(5):1084-91.
  16. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1042-52.

17. Portal da Saúde [homepage on the internet]. Brasília: Imprensa Nacional – Diário Oficial da União; c1998 [updated 2006 Jul 01; cited 2008 Mai 10]. Available from: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-1160.htm>.

18. 2006 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1996-2005. Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation, Rockville, MD.

19. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005 May;41(5):1122-9.



**ARTIGO DE REVISÃO**

**Síndrome Hepatopulmonar: teorias da etiopatogenia, diagnóstico atual e transplante hepático como tratamento**

**Hepatopulmonary syndrome: ethiopathogeny theories, current diagnostic and liver transplantation for treatment**

**Artigo de revisão**

Liana Gonçalves de Macêdo, Mestre em Ciências da Saúde pela UFPE e médica pneumologista do Hospital Otávio de Freitas, Recife-PE, Brasil.

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto, Doutor pela UNIFESP e Prof. Adjunto do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Endereço para correspondência:

Liana Gonçalves de Macêdo

Rua Tenente João Cicero, 712/2202 Boa Viagem CEP 51020-190 Recife - PE, Brasil.

Tel.: (+5581) 88115811; e-mail: liana.macedo@ig.com.br

## Resumo

A síndrome hepatopulmonar (SHP) é considerada uma tríade clínica composta de doença hepática, dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) e alterações de gases arteriais. Há descrição de sua ocorrência em até 32% dos cirróticos candidatos ao transplante de fígado, acometendo também não cirróticos com hipertensão portal. Sua etiopatogenia não está bem definida mas especula-se que a associação de fatores como o desequilíbrio na resposta dos receptores vasculares de endotelina, o remodelamento microvascular pulmonar e a predisposição genética propiciem as DVIP. O diagnóstico baseia-se em métodos de imagem que identifiquem estas dilatações, como a ecocardiografia com contraste ou a cintilografia de perfusão com  $^{99m}\text{Tc}$ , além da análise de gases arteriais, para identificar elevação da diferença alvéolo-arterial de  $\text{O}_2$  ou hipoxemia. Não existe tratamento medicamentoso eficaz e sua resolução completa ocorre apenas com o transplante de fígado. A importância do diagnóstico da SHP está em priorizar os candidatos ao transplante que a desenvolveram, uma vez que sua presença está associada ao pior prognóstico. O objetivo deste artigo é fazer revisão das teorias de etiopatogenia da SHP, dos seus critérios diagnósticos atuais, além de realizar uma análise crítica sobre a prioridade dos pacientes com a síndrome na lista de espera pelo transplante de fígado. Buscaram-se no banco de dados MEDLINE e SciELO, os artigos publicados no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2007, envolvendo adultos, escritos nos idiomas inglês ou português, que apresentassem o termo síndrome hepatopulmonar, além da consulta de livros-texto e artigos citados nas referências obtidas na revisão.

**Palavras-chave:** síndrome hepatopulmonar, transplante de fígado, cirrose, hipertensão portal, *MELD*, ecocardiografia, modelo experimental.

---

**Abstract**

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a clinical triad made up of liver disease, intrapulmonary vascular dilatation (IPVD) and arterial gas abnormalities. Its occurrence has been described in as much as 32% of cirrhotic candidates for liver transplant and also affects non-cirrhotic individuals with portal hypertension. Its etiopathogenesis is not well defined, but an association with factors such as disequilibrium in the response of endothelin receptors, pulmonary microvascular remodeling and genetic predisposition is thought to lead to IPVD. Diagnosis is based on imaging methods that identify these dilatations, such as contrast echocardiography or perfusion scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ , as well as an analysis of arterial gases to identify a rise in an alveolar-arterial difference in  $\text{O}_2$  or hypoxemia. There is no effective pharmacological treatment and complete resolution only occurs with a liver transplant. The importance of the HPS diagnosis lies in prioritizing transplant candidates who develop the syndrome, as its presence is associated to a worse prognosis. The aim of this article was to carry out a review of theories on the etiopathogenesis of HPS and current diagnostic criteria as well as carry out a critical analysis of the priority of patients with the syndrome on the liver transplant waiting list. Searches were carried out on the MEDLINE and SciELO databanks for articles published between January 2002 and December 2007 involving adults and written either in English or Portuguese that presented the term hepatopulmonary syndrome. Text books and articles cited in the references obtained in the revision were also consulted.

**Keywords:** hepatopulmonary syndrome, liver transplant, cirrhosis, portal hypertension, MELD, echocardiogram, experimental model.

## **Introdução**

A primeira publicação que descreve a associação de doença pulmonar com doença hepática data de 1884, quando se relatou a coexistência de cirrose, cianose e hipocratismo digital em paciente adulto.<sup>(1)</sup> Já o termo síndrome hepatopulmonar (SHP), no entanto, foi descrito pela primeira vez apenas em 1977,<sup>(2)</sup> quando se introduziu o conceito de dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) provocando anormalidades em trocas gasosas.<sup>(3,4)</sup>

A SHP é considerada uma tríade clínica composta por doença hepática, associada à presença de DVIP e alterações de gases arteriais,<sup>(5)</sup> embora mais recentemente a hipertensão portal (HP), independente do comprometimento da função hepática, tenha sido implicada no seu desenvolvimento.<sup>(6)</sup>

Com etiopatogenia sem esclarecimento completo<sup>(7)</sup> e prevalência com ampla variação (4% a 32%) em cirróticos candidatos ao Tx de fígado,<sup>(8-12)</sup> a SHP já foi associada ao pior prognóstico<sup>(13,14)</sup> e tem no Tx de fígado a possibilidade de reversão completa.<sup>(5)</sup>

O objetivo deste artigo é fazer revisão a respeito da SHP ao descrever as recentes teorias de sua etiopatogenia, avaliar os atuais critérios diagnósticos e analisar de forma crítica a prioridade dos pacientes com a síndrome na lista de espera pelo Tx de fígado.

## **Doença hepática crônica e transplante de fígado**

De uma maneira geral, o Tx de fígado está indicado como tratamento da doença hepática crônica avançada e irreversível, que promoveu complicações como ascite ou encefalopatia, as quais propiciaram expectativa de vida menor que a do próprio transplante.<sup>(15-17)</sup>

Desde fevereiro de 2002, um novo critério de posicionamento na lista, empregando pontuação de acordo com a gravidade da doença hepática, denominado *Model for End-Stage Liver Disease (MELD)* vem sendo utilizado nos Estados Unidos (EUA).<sup>(18,19)</sup> Este

---

novo sistema tem características de modelo ideal, pois se baseia em poucos parâmetros, todos objetivos, que são as dosagens séricas de bilirrubina, creatinina e tempo de protrombina, facilmente disponíveis e reprodutíveis, que fornece um padrão de pontuação com excelente habilidade prognóstica para o risco de morte entre os candidatos ao Tx de fígado.<sup>(20)</sup> Sua vantagem sobre o sistema anterior, que utilizava o tempo de espera pelo enxerto (critério cronológico), está em reduzir a mortalidade na lista.<sup>(21)</sup>

No Brasil, para receber indicação ao Tx de fígado, era necessário que o paciente apresentasse uma das complicações da cirrose, e sua posição na lista de espera pelo enxerto de doador cadáver dependia do critério cronológico de inscrição para o Tx.<sup>(16,17)</sup> Em meados de 2006 o sistema *MELD* substituiu este critério, através de Portaria do Ministério da Saúde.<sup>(22)</sup>

Neste cenário de doença hepática com indicação ao Tx de fígado, podem se desenvolver transtornos vasculares decorrentes da disfunção hepatocelular ou da HP, com implicações clínicas as mais variadas, que têm papel relevante na avaliação e seguimento do paciente candidato ao enxerto.<sup>(17,23)</sup> Dentre estes transtornos destacam-se as varizes gastresofágicas, a ascite, a encefalopatia hepática, a síndrome hepatorenal, a hipertensão portopulmonar e a SHP.<sup>(24,25)</sup>

Nas diretrizes de investigação e condutas relacionadas à SHP, a doença hepática foi incluída como requisito para o seu desenvolvimento, no entanto sem estabelecer o tipo de doença hepática, se aguda ou crônica.<sup>(5)</sup> Posteriormente a estas diretrizes houve redirecionamento dos critérios no que se refere à doença hepática de base, sugerindo-se para tal a presença de HP, com ou sem cirrose.<sup>(6)</sup> A maioria dos estudos sobre SHP, entretanto, ocorreu em candidatos ao Tx de fígado, ou seja, em pacientes com doença hepática avançada, em quase sua totalidade cirróticos.<sup>(9-11)</sup>

A principal consequência da cirrose, a HP, também pode ser provocada pelo aumento da resistência em nível pré-sinusoidal ou pelo aumento do fluxo portal, como nos casos de trombose de veia porta, fibrose hepática congênita e esquistossomose mansônica em sua forma hepato-esplênica (EHE).<sup>(25-27)</sup>

De fato, confirmando a possibilidade de desenvolvimento de DVIP em pacientes com HP, mas sem cirrose, a SHP foi diagnosticada nesta população, embora com ocorrência inferior à encontrada nos cirróticos.<sup>(28-30)</sup> Também já foi descrita em pacientes com hepatite viral crônica, sem cirrose e com pressão portal normal<sup>(31)</sup> e até mesmo durante a evolução de insuficiência hepática aguda grave.<sup>(32)</sup>

### **Etiopatogenia da SHP**

Apesar da etiopatogenia da SHP não estar totalmente elucidada, acredita-se no envolvimento de vários fatores que, em conjunto, propiciariam as DVIP e as alterações de oxigenação nos pacientes com doença hepática.<sup>(5,6,33)</sup> Cita-se a predisposição genética, aliada a um possível desequilíbrio de receptores que regulam o tônus vascular pulmonar e, mais recentemente, o papel da translocação bacteriana,<sup>(6)</sup> além de provável remodelamento no leito vascular pulmonar.<sup>(34,35)</sup>

Há pouco mais de uma década falava-se em provável desequilíbrio na síntese de substâncias vasodilatadoras e vasoconstrictoras que atuariam no pulmão propiciando o desenvolvimento de DVIP, mas faltavam modelos experimentais que o comprovassem.<sup>(1)</sup> Atualmente, as hipóteses para explicar a patogenia da SHP ainda permanecem especulativas, a despeito de vários estudos experimentais.<sup>(36-40)</sup>

Tem-se dado ênfase ao papel que a endotelina (*ET-1*) pode exercer na microcirculação pulmonar e na gênese das DVIP.<sup>(41)</sup> Em condições normais, a *ET-1* produzida no fígado tem função reguladora do tônus vascular pulmonar.<sup>(25)</sup> Ao se ligar a receptores localizados na musculatura lisa vascular (*ET<sub>A</sub>*) a *ET-1* produz vasoconstrição, mas

---

quando se liga a receptores localizados no endotélio vascular pulmonar ( $ET_B$ ) produz vasodilatação, devido à síntese de óxido nítrico ( $NO$ ) através da estimulação da oxido nítrico sintetase endotelial ( $eNOS$ ).<sup>(40)</sup> Assim, equilibra seu efeito vasoconstrictor e auxilia a manutenção, dentro dos parâmetros de normalidade, da relação ventilação/perfusão pulmonar.<sup>(41)</sup> Após injúria hepática, a  $ET-1$  produzida no fígado chega à circulação pulmonar e parece interagir preferencialmente com o receptor  $ET_B$ , promovendo a vasodilatação pulmonar.<sup>(38)</sup>

Na cirrose hepática também ocorre elevação dos níveis do fator de necrose tumoral- $\alpha$  ( $TNF-\alpha$ ), que contribui para o acúmulo de macrófagos no lúmen de vasos pulmonares, os quais estimulam outra enzima produtora de  $NO$ , a oxido nítrico sintetase induzida ( $iNOS$ ), desencadeando, assim, a vasodilatação pulmonar.<sup>(42)</sup>

Analisando modelo de cirrose hepática e circulação hiperdinâmica induzidas após ligadura do ducto biliar comum (CBDL), observou-se maior produção hepática e circulação plasmática de  $ET-1$ , que se associou ao desenvolvimento de SHP.<sup>(39)</sup>

Em outro estudo foram observados dois grupos quanto ao desenvolvimento de SHP. Em um grupo, ratos com cirrose após CBDL e em outro, ratos sem cirrose e com hipertensão portal pré-hepática, após ligadura da veia porta (PVL).<sup>(37)</sup> No grupo com cirrose houve desenvolvimento da SHP e aumento dos níveis plasmáticos de  $ET-1$  e  $TNF-\alpha$ . Por outro lado, no grupo com PVL a elevação dos níveis plasmáticos de  $TNF-\alpha$  e a SHP ocorreram somente após a infusão de  $ET-1$  exógena, a despeito da presença de HP. Este achado gerou discussão sobre a interação da  $ET-1$  com o  $TNF-\alpha$  e como agem sobre a microvasculatura pulmonar em SHP experimental.<sup>(37)</sup>

Na cirrose hepática ocorre deterioração de hepatócitos e das células de Kupffer que compõem o sistema fagocítico mononuclear hepático que tem importante papel na retirada de microorganismos da circulação portal.<sup>(25)</sup> Adicionalmente, ocorre diminuição



---

na função da barreira mucosa intestinal na medida em que a drenagem do sangue portal se torna difícil, deixando a mucosa edemaciada e o peristaltismo intestinal reduzido.<sup>(23)</sup>

Observa-se também diminuição da secreção de bile, o que favorece ao maciço crescimento bacteriano no lúmen intestinal, particularmente os gram-negativos,<sup>(23)</sup> propiciando a penetração e circulação de microorganismos e endotoxinas.<sup>(23,38)</sup>

Para demonstrar o papel da translocação bacteriana no estresse oxidativo pulmonar foram comparados modelos de cirrose por CBDL com um grupo controle e observou-se no grupo com cirrose, alteração de gases arteriais compatíveis com SHP, além de níveis elevados de enzimas que refletem o grau de lipoperoxidação no homogeneizado de pulmão destes animais, o que refletia a provável ação fagocitária dos macrófagos pulmonares no combate à translocação bacteriana.<sup>(36)</sup>

Ainda com o objetivo de identificar a possível influência da translocação bacteriana no desenvolvimento de alterações vasculares pulmonares, foram analisados ratos com modelo de cirrose induzida pela administração de solução contendo álcool e colesterol e estes receberam a seguir solução de lipolissacarídeos contendo *Escherichia coli*. Observou-se nestes animais que o aumento dos níveis de endotoxinas no plasma e do número de colônias de gram-negativos nos linfonodos mesentéricos esteve estreitamente associado ao aumento dos níveis plasmáticos de *ET-1*, *NO* e *TNF- $\alpha$*  e à elevação dos níveis de *NO* e *ET-1* no homogeneizado de pulmão. Isto sugere que este órgão pode ser também uma fonte de *ET-1*, ao lado do fígado, ou que a endotoxemia intestinal pode irritar as células de Kupffer que liberam *TNF- $\alpha$* , o qual induz direta ou indiretamente à produção de *ET-1*.<sup>(38)</sup>

Para verificar se existe resposta alterada dos receptores vasculares à *ET-1* em pacientes com cirrose, foi administrada por via intra-arterial *ET-1* exógena, no antebraço de cirróticos e de controles, e se observou que enquanto ocorreu vasoconstrição no

---

antebraço do grupo controle, nos cirróticos ocorreu vasodilatação. Assim, a resposta diferente à endotelina pode contribuir para vasodilatação generalizada em pacientes com cirrose.<sup>(41)</sup>

Ainda que estudos experimentais demonstrem resultados consistentes com a produção elevada de monóxido de carbono (CO) associada às DVIP, permanece não esclarecido seu papel no desenvolvimento da SHP em humanos, mesmo tendo sido encontrado níveis mais elevados de CO em cirróticos com SHP quando comparados a cirróticos sem SHP.<sup>(43)</sup>

Esses achados experimentais sobre a atuação da *ET-1*, *TNF- $\alpha$*  e endotoxemia intestinal, no desenvolvimento de DVIP na microvasculatura pulmonar, podem ajudar na compreensão da fisiopatologia da SHP em humanos e permitir, no futuro, o uso de novas terapias.<sup>(5,33)</sup>

Mais recentemente foi sugerido que ocorra, além da alteração funcional, um possível remodelamento estrutural da microvasculatura pulmonar em pacientes com SHP, baseado em estudos de seguimento após Tx, nos quais persiste a limitação na capacidade de difusão de CO, mesmo após a resolução do distúrbio na relação ventilação/perfusão pulmonar.<sup>(34,35)</sup> Novos estudos são aguardados neste sentido.

### **Diagnóstico da SHP**

O substrato anatômico e principal alteração estrutural da SHP é a dilatação capilar pulmonar.<sup>(5)</sup> Acredita-se que estas dilatações dificultem a difusão das moléculas de O<sub>2</sub> do alvéolo para o centro do capilar pulmonar,<sup>(1)</sup> onde normalmente se ligam às moléculas de hemoglobina (Hb) formando a oxihemoglobina, que distribuirá O<sub>2</sub> para os diversos tecidos.<sup>(44)</sup> Nestes vasos dilatados também ocorre hiperfluxo sanguíneo, causado pela hipertensão portal, o que provoca redução no tempo disponível para a ligação da molécula de O<sub>2</sub> com a molécula de Hb, proporcionando o aumento na DA-

aO<sub>2</sub>.<sup>(24)</sup> A elevação deste gradiente, associada à falência do mecanismo de vasoconstrição pulmonar, devido à falha dos receptores de *ET-1* em regular o tônus vascular pulmonar, promoveria hipoxemia arterial.<sup>(5,9)</sup>

Nos casos mais graves da SHP, ocorrem angiogênese e comunicações arteriovenosas pulmonares propriamente ditas<sup>(1)</sup> e existe pobreza na resposta à oferta de O<sub>2</sub>, mesmo quando administrado em elevadas concentrações, enquanto nas DVIP esta resposta é bastante satisfatória.<sup>(1,45)</sup>

Baseado no conceito da síndrome, o diagnóstico pode ser feito através de exames complementares que comprovem a presença das DVIP e de alterações das trocas gasosas nos pacientes com doença hepática.<sup>(5)</sup> Sintomas como dispnéia e platipnéia são freqüentes na SHP, mas não patognomônicos, e podem ser encontrados na fase inicial, enquanto que aranhas vasculares, cianose periférica e hipocratismo digital podem ser observados em fases mais avançadas.<sup>(5,46)</sup> A combinação de critérios clínicos inespecíficos associados à falta de padronização nos critérios diagnósticos para definir a SHP, além da indisponibilidade de teste padrão ouro confirmatório,<sup>(47)</sup> podem propiciar erros diagnósticos<sup>(7)</sup> e larga variação na taxa de prevalência.<sup>(9,11)</sup> Há relatos sobre a ocorrência da síndrome em cirróticos com taxas que variam de 4%<sup>(48)</sup> até 32%,<sup>(9,10,12,49,50)</sup> enquanto naqueles com HP sem cirrose sua freqüência mostrou-se menor, variando entre 8% e 9,7%<sup>(29,30)</sup> e ainda mais baixa nos casos de hepatite crônica sem cirrose ou HP, com ocorrência de 1,1%.<sup>(31)</sup> Ressalte-se que em 2004 ocorreu publicação sugerindo a padronização na investigação diagnóstica da SHP,<sup>(5)</sup> o que contribuiu sobremaneira para futuras comparações entre os diversos estudos.

### **Análise de gases arteriais**

Ainda que a análise de gases arteriais deva ser realizada para a confirmação diagnóstica da SHP, alguns estudos sobre o papel da mensuração da saturação periférica de O<sub>2</sub>,

através da oximetria de pulso ( $SpO_2$ ), na triagem de pacientes com cirrose hepática, têm demonstrado que este exame não invasivo e rápido poderia ser útil na avaliação da ortodeoxia<sup>(51)</sup> e na detecção da hipoxemia em candidatos ao Tx de fígado.<sup>(52)</sup> A  $SpO_2$  é também considerada economicamente viável, revelando relação custo-efetividade melhor que a aplicação de questionário para dispnéia, além de seu emprego ter sido associado à melhora na sobrevida dos candidatos ao Tx de fígado, se comparado à não realização de qualquer triagem para SHP nestes pacientes.<sup>(53)</sup> É importante salientar que por superestimar a oxigenação arterial, a  $SpO_2$  realizada como exame de triagem pode não identificar os casos mais leves da síndrome, que apresentam apenas elevação na  $DA-aO_2$ , ainda sem hipoxemia.<sup>(3)</sup>

Embora a ortodeoxia também já tenha sido associada à SHP, seu mecanismo fisiopatológico permanece não suficientemente esclarecido.<sup>(5,50)</sup> Valores de ponto de corte ainda não foram validados para sua utilização como critério diagnóstico, contudo, propõe-se caracterizar ortodeoxia quando a  $PaO_2$  reduz em percentuais superiores a 5% ou em níveis maiores que 4 mmHg.<sup>(54)</sup>

A fisiopatologia da hiperventilação e hipocapnia ( $PaCO_2 < 35$  mmHg) encontradas freqüentemente em cirróticos ainda não é perfeitamente compreendida,<sup>(55,56)</sup> mas já foi demonstrado que níveis elevados de progesterona podem estar relacionados a estas alterações.<sup>(57)</sup>

A maioria dos estudos sugere não ser possível prescindir da análise de gases arteriais desde o primeiro atendimento ao paciente cirrótico candidato ao Tx de fígado, além de haver orientação para utilizar a própria gasometria arterial como exame de triagem na investigação de SHP, prosseguindo apenas nos casos de  $DA-aO_2$  elevada ou de hipoxemia.<sup>(3,58)</sup>

A DA-aO<sub>2</sub>, que inclui a PaCO<sub>2</sub> no seu cálculo, tem-se mostrado mais sensível que a própria PaO<sub>2</sub> no diagnóstico da SHP.<sup>(5,9)</sup> Após a publicação das diretrizes de conduta para a SHP, nas quais a presença de DA-aO<sub>2</sub> ≥ 15 mmHg nos hepatopatas com DVIP é suficiente para sua confirmação, houve a sugestão para a PaO<sub>2</sub> deixar de ser critério diagnóstico isolado e passar a integrar também a classificação da síndrome, com significado prognóstico.<sup>(5,59)</sup> A SHP pode então ser classificada em leve, se PaO<sub>2</sub> ≥ 80 mmHg, moderada quando PaO<sub>2</sub> < 80 mmHg ou ≥ 60 mmHg, grave se PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg ou ≥ 50 mmHg e na forma muito grave, quando PaO<sub>2</sub> < 50 mmHg.<sup>(5)</sup>

### **Diagnóstico das DVIP**

Nos indivíduos normais em repouso, o diâmetro dos capilares pulmonares pode alcançar até 15 µm e a DA-aO<sub>2</sub> é considerada normal até 8 mmHg.<sup>(5,44)</sup> Durante o exercício aeróbico supõe-se que exista abertura fisiológica de comunicações arteriovenosas anatômicas, contribuindo para piora nas trocas gasosas pulmonares.<sup>(60)</sup> A presença deste *shunt* intrapulmonar fisiológico foi observada através de ecocardiografia com contraste, realizada durante teste ergométrico, sempre que a análise de gases arteriais revelou DA-aO<sub>2</sub> superior a 12 mmHg.<sup>(60)</sup>

Já nos pacientes com SHP as DVIP ocorrem mesmo em repouso, podem chegar a 500 µm de diâmetro, localizam-se próximas às unidades de trocas gasosas e predominam nos campos pulmonares inferiores, onde o efeito gravitacional resulta em aumento do fluxo sanguíneo.<sup>(61)</sup> Menos freqüentemente, estas alterações vasculares pulmonares se revelam como comunicações arteriovenosas propriamente ditas.<sup>(5)</sup>

Baseados na padronização da investigação diagnóstica, dois métodos podem ser utilizados para a confirmação da presença de DVIP: a ecocardiografia com contraste e a cintilografia de perfusão pulmonar com macroagregados de albumina marcados com Tecnécio-99m (<sup>99m</sup>TcMAA).<sup>(5)</sup> A cintilografia permite a quantificação do grau das

---

DVIP de acordo com a maior captação extrapulmonar dos macroagregados<sup>(62)</sup>, que apresentam diâmetro superior a 20  $\mu\text{m}$  e ultrapassam apenas os capilares pulmonares dilatados.<sup>(63,64)</sup>

A tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR) é método de imagem de uso recente no diagnóstico de DVIP, observando-se que as dilatações de vasos pulmonares periféricos podem ter boa correlação com a gravidade das anormalidades de trocas gasosas nos pacientes com SHP, além de permitir avaliação simultânea do parênquima pulmonar para excluir outras causas de hipoxemia.<sup>(65-68)</sup> No entanto, diretrizes diagnósticas atuais consideram que sua precisão diagnóstica na SHP ainda não está bem estabelecida.<sup>(5)</sup>

Atualmente a ecocardiografia com contraste é o método preferido para o diagnóstico de DVIP, por ter sensibilidade superior à  $^{99\text{m}}\text{TcMAA}$  e poder excluir comunicações intracardíacas<sup>(62)</sup> que são responsáveis por resultados falso-positivos.<sup>(69)</sup> As imagens obtidas por este método são consideradas sugestivas de DVIP quando o átrio esquerdo (AE) é contrastado entre o 4º e 6º ciclos, após a opacificação do átrio direito (AD), na ausência de comunicação intracardíaca, considerada presente se o contraste chega ao AE até o 3º ciclo.<sup>(64,69,70)</sup> O normal é que as partículas do contraste, que variam de diâmetro conforme o tipo utilizado, sejam impactadas nos capilares pulmonares de diâmetro normal e absorvidas fisiologicamente pelos alvéolos, não aparecendo no AE.<sup>(5)</sup> Discute-se na literatura se este método, realizado através da técnica transtorácica (Eco-TT), pode ser o exame de escolha no diagnóstico das DVIP, quando comparada à técnica transesofágica (Eco-TE).<sup>(69)</sup> Há resultados distintos em estudos que utilizaram estas técnicas em cirróticos candidatos ao Tx de fígado. Enquanto alguns enfatizam a superioridade do Eco-TE por evitar falso-positivos encontrados no Eco-TT,<sup>(70,71)</sup> outro estudo aponta a eficácia e a alta sensibilidade do Eco-TT, quando comparado ao Eco-

---

TE, que é sugerido apenas nos casos de Eco-TT negativo.<sup>(72)</sup> Ressalta-se, no entanto, que estes resultados provavelmente se devam às diferentes qualidades de imagens, sendo melhores quando obtidas em frequência de segunda harmônica, ao invés de frequência fundamental.<sup>(73,74)</sup> Há relato no qual a elevada ocorrência de DVIP, quando comparada à de outros estudos,<sup>(72-75)</sup> foi atribuída à melhor resolução das imagens do Eco-TT em segunda harmônica.<sup>(76)</sup>

No momento, questiona-se menos a sensibilidade do Eco-TT para diagnóstico de DVIP que a sua capacidade para excluir resultados falso-positivos, como nos casos de forâmen oval patente (FOP).<sup>(69,75)</sup> Estudos com o Eco-TT demonstraram aumento da sensibilidade para o diagnóstico do FOP, quando foi realizada a manobra de Valsalva para aumentar a pressão no interior do AD, facilitando a abertura deste orifício e, portanto, reduzindo os resultados falso-positivos para DVIP.<sup>(77)</sup>

Recentemente foi sugerida a realização da medida do volume do AE e do grau de disfunção ventricular direita, através da ecocardiografia, como possíveis parâmetros para diagnóstico da SHP em cirróticos,<sup>(49,78)</sup> mas ainda sem padronização em diretrizes diagnósticas.

### **Diagnóstico de doenças pulmonares**

Excluir portadores de doenças pulmonares crônicas para se fazer o diagnóstico de SHP não é mais necessário, visto que se dispõe de critérios mais bem estabelecidos sobre a síndrome.<sup>(5,79)</sup> Recomenda-se, no entanto, que nos pacientes com SHP muito grave se prossiga a investigação de doença pulmonar associada, a fim de determinar se o Tx é conduta apropriada, avaliando-se individualmente estes casos,<sup>(5)</sup> uma vez que se considera a presença de doença pulmonar avançada contra-indicação absoluta ao Tx de fígado.<sup>(16)</sup>

Portanto, nos candidatos ao Tx de fígado com suspeita de doença pulmonar crônica, além da investigação de rotina de SHP, a avaliação pulmonar pré-operatória deve ser realizada regularmente.<sup>(5)</sup> Através desta, calculam-se potenciais riscos de complicações pulmonares no pós-operatório, com exame clínico específico, espirometria e radiografia de tórax.<sup>(80)</sup> Esta última pode revelar doenças parenquimatosas subjacentes ou ainda opacidades intersticiais basais bilaterais, que podem refletir as DVIP, mas não é alternativa sensível o bastante para ser considerada adequada ao seu diagnóstico.<sup>(1,79,81)</sup> O teste de difusão de CO, a <sup>99m</sup>TcMAA e a TCAR podem ser realizados de acordo com avaliação individual de cada paciente.<sup>(5)</sup>

### **Tratamento e prognóstico da SHP**

Uma vez que não se definiu claramente sua etiopatogenia, até o momento não se dispõe de tratamento que conceda resultado satisfatório para a reversão da SHP.<sup>(6,82)</sup> Opções terapêuticas como N<sup>G</sup>-nitro-L-arginina methyl ester (L-NAME) inalado,<sup>(35)</sup> azul de metileno por via intravenosa,<sup>(83)</sup> a somatostatina,<sup>(84)</sup> e ainda a almitrina, a indometacina e a norfloxacin, entre outros, foram testados no tratamento da SHP, mas faltam ensaios clínicos que embasem sua utilização.<sup>(4,7)</sup>

Procedimento invasivo, como a realização da derivação porto-sistêmica intra-hepática transjugular (TIPS), não resultou em êxito, ao ser utilizado para tratamento da SHP, embora seja largamente difundido no tratamento de cirróticos com ascite refratária e sangramento digestivo HP.<sup>(82)</sup> Por outro lado, a cavoplastia, citada como opção de tratamento em pacientes com a síndrome de Budd-Chiari, resultou em reversão total da SHP.<sup>(85)</sup> A embolização de possíveis comunicações arteriovenosas também já foi descrita com sucesso.<sup>(86)</sup>



A oxigenoterapia contínua é indicada em pacientes com hipoxemia grave e sabidamente responsivos ao suplemento de O<sub>2</sub>,<sup>(45)</sup> com o objetivo de melhorar o quadro clínico e possibilitar a espera pelo enxerto.<sup>(5)</sup>

Ao se estabelecer o diagnóstico da SHP, busca-se interferir de forma positiva no prognóstico dos pacientes candidatos ao Tx de fígado.<sup>(5)</sup> Nenhuma terapia testada foi capaz de alterar a evolução natural da SHP,<sup>(35)</sup> exceto o Tx de fígado.<sup>(61,87-89)</sup> Ressalta-se que esta indicação é recente, pois a SHP anteriormente foi considerada contra-indicação para o Tx de fígado.<sup>(64)</sup>

Diante da possibilidade da SHP ser fator de risco independente para o pior prognóstico dos candidatos ao Tx de fígado,<sup>(14,59)</sup> atualmente existe recomendação formal que prioriza o enxerto nos portadores da síndrome na sua forma grave.<sup>(18,22)</sup> Deve-se, no entanto, analisar individualmente os casos de SHP considerados muito graves, devido à elevada morbimortalidade associada a esta condição, tanto no peri-operatório como no pós-operatório.<sup>(5,14,47)</sup>

Sabe-se que na ausência do Tx de fígado a mortalidade em longo prazo é mais elevada em pacientes cirróticos com a SHP do que nos cirróticos sem a SHP,<sup>(13,90)</sup> provavelmente devido à rápida progressão da hipoxemia nos portadores da síndrome, com declínio médio anual na PaO<sub>2</sub> em torno de 5 mmHg.<sup>(13)</sup> Após serem submetidos ao Tx, contudo, os cirróticos com SHP passam a ter taxa de mortalidade semelhante à dos não portadores da síndrome,<sup>(13)</sup> confirmando a mudança que o Tx provoca no curso da SHP e por conseguinte, no prognóstico destes pacientes.<sup>(5)</sup>

Neste contexto, vários estudos tentaram associar a gravidade da disfunção hepática classificada por Child-Pugh à gravidade da hipoxemia, mas não encontraram significância estatística nesta associação,<sup>(14,55,63,91,92)</sup> embora haja referência à associação da hipoxemia com cirrose hepática.<sup>(56)</sup> Permanece também indefinida a

---

associação entre a gravidade da disfunção hepática e a ocorrência de SHP, havendo relatos contra<sup>(10,11,51)</sup> e favoráveis a esta associação.<sup>(9,90,93,94)</sup>

Foi questionada a decisão de se atribuir prioridade pelo enxerto especificamente aos portadores da SHP, entre os candidatos ao Tx de fígado, baseando-se na ausência do esclarecimento integral de sua etiopatogenia e fisiopatologia e na falta de um só exame confirmatório da síndrome.<sup>(7)</sup> A atribuição de prioridade pelo enxerto aos pacientes com SHP, por serem considerados mais graves, poderá não reduzir a sua mortalidade, mas sim transferi-la para o pós-operatório, preterindo, desta forma, aqueles casos de menor gravidade, que em princípio têm prognóstico melhor mas serão submetidos à espera adicional do enxerto.<sup>(95)</sup> Isto pode promover questionamentos futuros sobre as recentes determinações de instituições governamentais que gerenciam a distribuição de órgãos, envolvendo o tema SHP em candidatos ao Tx de fígado.

Espera-se que estudos futuros propiciem a elucidação completa dos mecanismos fisiopatogênicos desta síndrome, garantindo seu diagnóstico preciso e tratamento medicamentoso para sua resolução, tão eficaz quanto é considerado atualmente o Tx de fígado, o qual muda a história natural da SHP e confere maior sobrevida.

A reconhecida interferência da SHP no prognóstico dos candidatos ao Tx hepático justifica sua investigação diagnóstica de rotina e padronizada nos hospitais de referência para o atendimento a estes pacientes. Por enquanto, os cirróticos em lista de espera pelo Tx de fígado e com SHP grave são priorizados e aqueles com SHP muito grave devem ser analisados individualmente em virtude do elevado risco cirúrgico. Já os cirróticos com SHP leve a moderada deverão ser avaliados periodicamente até que novos estudos redirecionem a conduta terapêutica.

---

## Referências

1. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest*. 1994 May;105(5):1528-37.
2. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest*. 1977 Sep;72(3):305-9.
3. Abrams GA, Sanders MK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry in the detection of arterial hypoxemia in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2002 Apr;8(4):391-6.
4. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology*. 2000 Oct;32(4 Pt 1):859-65.
5. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004 Nov;24(5):861-80.
6. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *Clin Chest Med*. 2005 Dec;26(4):587-97, vi.
7. Mandell MS. Clinical controversies surrounding the diagnosis and treatment of hepatopulmonary syndrome. *Minerva Anesthesiol*. 2007 Jun;73(6):347-55.
8. Przybyłowski T, Krenke R, Fangrat A, Nasilowski J, Grabczak EM, Styczynski G, et al. Gas exchange abnormalities in patients listed for liver transplantation. *J Physiol Pharmacol*. 2006 Sep;57(Suppl 4):313-23.
9. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut*. 2002 Dec;51(6):853-9.
10. Parolin MB, Coelho JCU, Puccinelli V, Schulz GJ, de Souza AM, de Barros JA. Prevalência da síndrome hepatopulmonar em candidatos a transplante hepático. *Arq Gastroenterol*. 2002 Jan-Mar;39(1):11-6.

11. Lima BLG, França AVC, Pazin-Filho A, Araújo WM, Martinez JAB, Maciel BC, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2004 Jan;79(1):42-8.
12. Freire R, Mangualde J, Vieira AM, Lobato C, Alves AL, Cremers MI, et al. Síndrome hepatopulmonar em doentes com cirrose hepática: importância da sua pesquisa sistemática e impacto no prognóstico. *J Port Gastreterol.* 2007 Set/Out;14:176-83.
13. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology.* 2005 May;41(5):1122-9.
14. 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 Jan;37(1):192-7.
15. Manzerbeitia C. Liver transplantation. *eMedicine Journal.* 2002 Jun 12;3(6):1-11.
16. Marroni CA, Brandão ABM, Zanotelli ML, Cantisani GPC. Transplante hepático em adultos. *Revista AMRIGS.* 2003 Jan.-Mar;47(1):29-37.
17. Sette Jr H, Barros MFA, Cury RA, Lopes Neto EPA, Pessoa MG. Transplante hepático: política de alocação de órgãos. In: Lopes AC, (editor). *Tratado de clínica médica.* São Paulo:Roca; 2006. pp. 1495-504.
18. 2006 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1996-2005. Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation, Rockville, MD.
19. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003 Jan;124(1):91-6.

- 
20. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl.* 2001 Jul;7(7):567-80.
  21. Roberts JP, Dykstra DM, Goodrich NP, Rush SH, Merion RM, Port FK. Geographic differences in event rates by model for end-stage liver disease score. *Am J Transplant.* 2006 Oct;6(10):2470-5.
  22. Portal da Saúde [homepage on the internet]. Brasília: Imprensa Nacional – Diário Oficial da União; c1998 [updated 2006 Jul 01; cited 2008 Mai 10]. Available from: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-1160.htm>.
  23. Brandão ABM, Marroni CA, Fleck Jr AM, Mariante Neto G. Cirrose. In: Lopes AC, (editor). *Tratado de clínica médica.* São Paulo:Roca; 2006. pp. 1344-7.
  24. Barbosa WF, Kondo M. Alterações vasculares pulmonares na hipertensão porta. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2000 Set/Out;10(5):609-20.
  25. Strauss E, . Hipertensão porta. In: Lopes AC, (editor). *Tratado de clínica médica.* São Paulo:Roca; 2006. pp. 1376-85.
  26. Ferraz AAB, Ferraz EM. Esquistossomose. In: Lopes AC, (editor). *Tratado de clínica médica.* São Paulo:Roca; 2006. pp. 1448-57.
  27. Domingues ALC, Silva G. Esquistossomose. In: Filgueira NA, Costa Júnior JI, Lucena VG, Leitão CCS, Kitner D, Mendes JM, Melo HRL, Brito CAA, (editors). *Condutas em clínica médica.* 4th ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan; 2007. pp. 594-603.
  28. Krasinskas AM, Eghtesad B, Kamath PS, Demetris AJ, Abraham SC. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transpl.* 2005 Jun;11(6):627-34; discussion 610-1.

- 
29. Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, Demir K, Cakaloglu Y, Adalet I, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci*. 2003 Mar;48(3):556-60.
  30. De BK, Sen S, Sanyal R. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertension. *Ann Intern Med*. 2000 Jun;132(11):924.
  31. Teuber G, Teupe C, Dietrich CF, Caspary WF, Buhl R, Zeuzem S. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med*. 2002 Aug;13(5):311-18.
  32. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, Holzinger U, Kitzberger R, Funk G, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology*. 2006 Jul;131(1):69-75.
  33. Varghese J, Ilias-basha H, Dhanasekaran R, Singh S, Venkataraman J. Hepatopulmonary syndrome - past to present. *Ann Hepatol*. 2007 Jul-Sep;6(3):135-42.
  34. Martínez-Palli G, Gómez FP, Barberà JA, Navasa M, Roca J, Rodríguez-Roisin R, et al. Sustained low diffusing capacity in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2006 Sep;12(36):5878-83.
  35. Gómez FP, Barberà JA, Roca J, Burgos F, Gistau C, Rodríguez-Roisin R. Effects of nebulized N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2006 May;43(5):1084-91.
  36. Tieppo J, Vercelino R, Dias AS, Marroni CA, Marroni N. Ligadura de ducto biliar como modelo de estudo da síndrome hepatopulmonar e estresse oxidativo. *Arq Gastroenterol*. 2005 Oct-Dec;42(4):244-8.
  37. Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Ling Y, Fallon MB. ET-1 and TNF-alpha in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 Feb;286(2):G294-303.

- 
38. Zhang H, Han D, Wang X, Zhao Y, Zhou X, Zhao H. Experimental study on the role of endotoxin in the development of hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2005 Jan;11(4):567-72.
39. Luo B, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 in the rat bile duct ligation model of hepatopulmonary syndrome: correlation with pulmonary dysfunction. *J Hepatol.* 1998 Oct;29(4):571-8.
40. Filep JG. Endothelin peptides: biological actions and pathophysiological significance in the lung. *Life Sci.* 1993 ;52(2):119-33.
41. Vaughan RB, Angus PW, Chin-Dusting JPF. 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 Oct;52(10):1505-10.
42. Fallon MB. Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease: hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2005 Apr;39(4 Suppl 2):S138-42.
43. Arguedas MR, Drake BB, Kapoor A, Fallon MB. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 2005 Feb;128(2):328-33.
44. West JB. *Fisiologia respiratória.* 6th ed. São Paulo: Manole; 2002.
45. Chakraborty S, Balakotaiah V, Bidani A. Multiscale model for pulmonary oxygen uptake and its application to quantify hypoxemia in hepatopulmonary syndrome. *J Theor Biol.* 2007 Jan;244(2):190-207.
46. Hira HS, Kumar J, Tyagi SK, Jain SK. A study of hepatopulmonary syndrome among patients of cirrhosis of liver and portal hypertension. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2003 Jul-Sep;45(3):165-71.

- 
47. Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH, Cooper CB, Bellamy PE, Farmer DG, et al. Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl.* 2002 Oct;8(10):925-31.
  48. Stoller JK, Lange PA, Westveer MK, Carey WD, Vogt D, Henderson JM. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. The Cleveland Clinic experience. *West J Med.* 1995 Aug;163(2):133-8.
  49. Zamirian M, Aslani A, Shahrzad S. Left atrial volume: a novel predictor of hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2007 Jul;102(7):1392-6.
  50. Martínez GP, Barberà JA, Visa J, Rimola A, Paré JC, Roca J, et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol.* 2001 May;34(5):651-7.
  51. Deibert P, Allgaier H, Loesch S, Müller C, Olschewski M, Hamm H, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease: role of pulse oximetry. *BMC Gastroenterol.* 2006 ;6:15.
  52. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jun;5(6):749-54.
  53. Roberts DN, Arguedas MR, Fallon MB. Cost-effectiveness of screening for hepatopulmonary syndrome in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2007 Feb;13(2):206-14.
  54. Gómez FP, Martínez-Pallí G, Barberà JA, Roca J, Navasa M, Rodríguez-Roisin R. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology.* 2004 Sep;40(3):660-6.
  55. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly.* 2003 Mar;133(11-12):163-9.



- 
56. Charalabopoulos K, Peschos D, Zoganas L, Bablekos G, Golias C, Charalabopoulos A, et al. Alterations in arterial blood parameters in patients with liver cirrhosis and ascites. *Int J Med Sci.* 2007 ;4(2):94-7.
57. Aller R, Moya JL, Avila S, Villa J, Moreira V, Bárcena R, et al. Implications of estradiol and progesterone in pulmonary vasodilatation in cirrhotic patients. *J Endocrinol Invest.* 2002 Jan;25(1):4-10.
58. Mazzeo AT, Bottari G, Praticò C, Penna O, Mandolino T, Santamaria LB. Significance of hypoxemia screening in candidates for liver transplantation: our experience. *Transplant Proc.* 2006 Apr;38(3):793-4.
59. Schiffer E, Majno P, Mentha G, Giostra E, Burri H, Klopfenstein CE, et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients. *Am J Transplant.* 2006 Jun;6(6):1430-7.
60. Stickland MK, Welsh RC, Haykowsky MJ, Petersen SR, Anderson WD, Taylor DA, et al. Intra-pulmonary shunt and pulmonary gas exchange during exercise in humans. *J Physiol.* 2004 Nov;561(Pt 1):321-9.
61. Hervé P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J.* 1998 May;11(5):1153-66.
62. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 1995 Oct;109(4):1283-8.
63. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK, et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO<sub>2</sub> response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest.* 2000 Sep;118(3):615-24.

- 
64. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med.* 1995 Apr;122(7):521-9.
65. Lee DF, Lepler LS. Severe intrapulmonary shunting associated with metastatic carcinoid. *Chest.* 1999 Apr;115(4):1203-7.
66. Köksal D, Kaçar S, Köksal AS, Tüfekçioğlu O, Küçükay F, Okten S, et al. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Jan;40(1):77-83.
67. Engelke C, Schaefer-Prokop C, Schirg E, Freihorst J, Grubnic S, Prokop M. High-resolution CT and CT angiography of peripheral pulmonary vascular disorders. *Radiographics.* 2002 Jul-Aug;22(4):739-64.
68. Malagari K, Nikita A, Alexopoulou E, Brountzos E, Papathanasiou M, Mitromaras J, et al. Cirrhosis-related intrathoracic disease. Imaging features in 1038 patients. *Hepatogastroenterology.* 2005 Mar-Apr;52(62):558-62.
69. Frazin LJ. Patent foramen ovale or pulmonary arteriovenous malformation: an appeal for diagnostic accuracy. *Chest.* 2007 Jul;132(1):5-6.
70. Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Trepo C, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest.* 1997 May;111(5):1236-40.
71. Aller R, Moya JL, Moreira V, Boixeda D, Cano A, Picher J, et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci.* 1999 Jun;44(6):1243-8.

- 
72. Pavarino PR, Corbucci HA, Marchi CH, Mata PF, Godoy MF. A ecocardiografia com contraste no diagnóstico de dilatações vasculares intrapulmonares em candidatos ao transplante hepático. *Arq Bras Cardiol.* 2004 Apr;82(4):327-36.
73. Madala D, Zaroff JG, Hourigan L, Foster E. Harmonic imaging improves sensitivity at the expense of specificity in the detection of patent foramen ovale. *Echocardiography.* 2004 Jan;21(1):33-6.
74. Clarke NRA, Timperley J, Kelion AD, Banning AP. Transthoracic echocardiography using second harmonic imaging with Valsalva manoeuvre for the detection of right to left shunts. *Eur J Echocardiogr.* 2004 Jun;5(3):176-81.
75. Santa-Cruz RA, Pearson MD, Cohen MG, Shrestha R, Willis PW4, Hinderliter A, et al. Clinical predictors and characteristics of patients with chronic liver disease and intrapulmonary shunts. *Clin Cardiol.* 2005 Sep;28(9):437-41.
76. Kim BJ, Lee S, Park SW, Choi M, Koh KC, Paik SW, et al. Characteristics and prevalence of intrapulmonary shunt detected by contrast echocardiography with harmonic imaging in liver transplant candidates. *Am J Cardiol.* 2004 Aug;94(4):525-8.
77. Daniëls C, Weytjens C, Cosyns B, Schoors D, De Sutter J, Paelinck B, et al. Second harmonic transthoracic echocardiography: the new reference screening method for the detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr.* 2004 Dec;5(6):449-52.
78. Karabulut A, Iltumur K, Yalcin K, Toprak N. Hepatopulmonary syndrome and right ventricular diastolic functions: an echocardiographic examination. *Echocardiography.* 2006 Apr;23(4):271-8.
79. Martinez G, Barberà JA, Navasa M, Roca J, Visa J, Rodriguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol.* 1999 May;30(5):882-9.
80. Faresin SM. Avaliação pré-operatória pulmonar. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.

- 
81. Prediletto R, Catapano G, Bottai M, Bauleo C, Mannucci F, Filipponi F, et al. Role of the chest radiograph in the preoperative assessment of the pulmonary function in patients with cirrhosis candidates to liver transplant. *Radiol Med (Torino)*. 2004 Oct;108(4):320-34.
82. Martinez-Palli G, Drake BB, Garcia-Pagan J, Barbera J, Arguedas MR, Rodriguez-Roisin R, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2005 Nov;11(43):6858-62.
83. Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S, Lehr S, Müller C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med*. 2000 Nov;133(9):701-6.
84. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest*. 1993 Aug;104(2):515-21.
85. De BK, Sen S, Biswas PK, Mandal SK, Das D, Das U, et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology*. 2002 Apr;122(4):897-903.
86. Poterucha JJ, Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA, Stanson AW, Krom RA. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology*. 1995 Jan;21(1):96-100.
87. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MAE, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2):174-82.
88. Carey EJ, Douglas DD, Balan V, Vargas HE, Byrne TJ, Moss AA, et al. Hepatopulmonary syndrome after living donor liver transplantation and deceased donor liver transplantation: a single-center experience. *Liver Transpl*. 2004 Apr;10(4):529-33.

- 
89. Taillé C, Cadranel J, Bellocq A, Thabut G, Soubrane O, Durand F, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation*. 2003 May;75(9):1482-9; discussion 1446-7.
90. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1042-52.
91. Mohamed R, Freeman JW, Guest PJ, Davies MK, Neuberger JM. Pulmonary gas exchange abnormalities in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2002 Sep;8(9):802-8.
92. Levitsky J, McCashland T. Hepatopulmonary syndrome. In: Reddy KR, Faust T, (editors). *The clinician's guide to liver disease*. NJ:Slack Incorporated; 2006. pp. 271-82.
93. Leyva EM, Zepeda VHJ, Alonso LAG, Martínez IA. Síndrome hepatopulmonar. *An Med (Mex)*. 2006 ;51(3):123-33.
94. Kim HY, Choi MS, Lee SC, Park SW, Lee JH, Koh KC, et al. Outcomes in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Transplant Proc*. 2004 Nov;36(9):2762-3.
95. Fernandes JH, Millan LS, Massarollo PCB, Mies S. Efeito da escala MELD na mortalidade após transplante de fígado. *Rev Med (São Paulo)*. 2002 Jan./Dez.;81(1):15-21.

**ARTIGO ORIGINAL**

---

**Elevada frequência de síndrome hepatopulmonar em cirróticos candidatos ao transplante de fígado\***

*Hepatopulmonary syndrome in cirrhotic candidates for liver transplantation*

**Liana G. de Macêdo, Edmundo P. A. Lopes, Maria F. M. Albuquerque, Brivaldo Markman Filho, Flávio H. A. P. Vêras, Ana C. C. C. Araújo, Álvaro A. B. Ferraz.**

\* Estudo realizado no Ambulatório de Transplante de Fígado (E.P.A.L., A.A.B.F) e do Serviço de Cardiologia (B.M., F.H.A.P.V) - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco; Instituto Ageu Magalhães - Fundação Oswaldo Cruz (M.F.M.A); Hospital Esperança (A.C.C.A.); Hospital Otávio de Freitas (L.G.M.), Recife, Brasil.

Endereço para correspondência:

Liana Gonçalves de Macêdo

Rua Tenente João Cícero, 712/2202

CEP 51020-190 - Recife, PE, - Brasil

e-mail: [liana.macedo@ig.com.br](mailto:liana.macedo@ig.com.br)

## Resumo

**Objetivo:** Verificar a ocorrência da síndrome hepatopulmonar (SHP) em cirróticos, inscritos no Ambulatório de Transplante Hepático do HC-UFPE e comparar as características demográficas, clínicas e de exames complementares, bem como a gravidade da doença hepática (Child-Pugh e *MELD*), entre os grupos com e sem SHP. **Métodos:** Entre janeiro e novembro de 2007 foram avaliados 44 cirróticos através de exame clínico, bioquímico, gasometria arterial, espirometria, radiografia de tórax e ecocardiografia transtorácica (Eco-TT) com contraste. Os critérios diagnósticos da síndrome foram a presença de dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) identificadas por Eco-TT, associada à diferença alvéolo-arterial de  $O_2$  ( $DA-aO_2$ )  $\geq 15$  mmHg e/ou  $PaO_2 < 80$  mmHg. **Resultados:** A idade média foi 52 anos, sendo 70% do sexo masculino. A causa mais freqüente de cirrose foi uso de etanol e a esquistossomose hepatoesplênica esteve associada em 64% dos casos. A ocorrência de SHP foi de 46%, sendo sua freqüência maior nos pacientes com tempo de espera pelo enxerto  $> 24$  meses e nos com Child A e *MELD*  $< 15$ , mas sem diferenças significativas. No grupo com SHP foram menores as médias da oximetria de pulso ( $p = 0,04$ ),  $PaO_2$  ( $p = 0,006$ ) e  $PaCO_2$  ( $p = 0,05$ ). As DVIP foram mais freqüentes no grupo com SHP ( $p < 0,001$ ), assim como a  $DA-aO_2 \geq 15$  mmHg ( $p = 0,001$ ) e a  $PaO_2 < 80$  mmHg ( $p = 0,06$ ). **Conclusão:** A SHP apresentou elevada freqüência neste estudo. Eventuais resultados falso-positivos do ECO-TT, o longo tempo de espera na lista pelo enxerto e o envolvimento de EHE exacerbando a hipertensão portal pode ser responsável por esta ocorrência elevada.

**Palavras-chave:** Síndrome Hepatopulmonar; Transplante de Fígado; Cirrose Hepática; Hipertensão Portal; Esquistossomose; Ecocardiografia.



---

**Abstract**

**Objective:** Determine the occurrence of hepatopulmonary syndrome (HPS) in patients with cirrhosis enrolled at the Liver Transplant Clinic and compare demographic, clinical, complementary exam characteristics, and severity of liver disease between groups with and without HPS. **Patients and Methods:** 44 patients were assessed through clinical and biochemical exams, arterial blood gas analysis, spirometry, chest x-ray and transthoracic echocardiography (TTE) with contrast between January and November 2007. Diagnostic criteria for the HPS were intrapulmonary vascular dilation (IPVD), associated to the alveolar-arterial oxygen tension difference ( $PA-aO_2$ )  $\geq 15$  mmHg and/or  $PaO_2 < 80$  mmHg. **Results:** Average age was 52 years; 70% of the patients were male. The most frequent cause of cirrhosis was the use of alcohol and hepatosplenic (HS) schistosomiasis was associated in 64% of cases. The occurrence of HPS was 46%, with a greater frequency among patients with transplant waiting time  $> 24$  months and in those classified as Child A and with MELD scores  $< 15$ , but the differences did not achieve significance. Mean pulse oximetry ( $p = 0.04$ ),  $PaO_2$  ( $p = 0.006$ ) and  $PaCO_2$  ( $p = 0.05$ ) values were lower and IPVD ( $p < 0.001$ ),  $PA-aO_2 \geq 15$  mmHg ( $p = 0.001$ ) and  $PaO_2 < 80$  mmHg ( $p = 0.06$ ) were more frequent in the group with HPS. **Conclusion:** There was a high frequency of HPS in this study. Eventual false-positives TTE results, the longer time on the waiting list for liver transplant and the involvement of HS schistosomiasis exacerbating portal hypertension can be responsible for this occurrence.

**Key words:** Hepatopulmonary Syndrome; Liver Transplant; Hepatic Cirrhosis; Portal Hypertension; Schistosomiasis; Echocardiography.

## Introdução

A síndrome hepatopulmonar (SHP), complicação freqüente de cirrose hepática<sup>(1-4)</sup>, também tem sido relatada em não cirróticos com<sup>(5-8)</sup> hipertensão portal (HP).<sup>(9)</sup> É objeto de discussão na literatura o papel da HP no desenvolvimento de alterações clínicas tais como a SHP, em pacientes com função hepática preservada.<sup>(5,7,10,11)</sup>

Esta síndrome é definida como uma tríade representada por dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP), associadas à diferença alvéolo-arterial de O<sub>2</sub> anormal (DA-aO<sub>2</sub> ≥ 15 mmHg) e/ou à pressão arterial parcial de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) < 80 mmHg, na presença de doença hepática<sup>(4)</sup> ou de HP.<sup>(10,12,13)</sup> Esta combinação é tão exclusiva que respalda seu diagnóstico mesmo na presença de doenças pulmonares crônicas associadas.<sup>(14)</sup>

A descrição de sua prevalência tem variado largamente, com relatos de 4%<sup>(15)</sup> até 32% em pacientes cirróticos,<sup>(2,3,16-18)</sup> enquanto naqueles com HP sem cirrose, sua freqüência se mostrou inferior a 10%.<sup>(5,6)</sup> Esta variação provavelmente se deve às controvérsias nos critérios diagnósticos, principalmente no que se refere às alterações de gases arteriais<sup>(2)</sup>, além da indisponibilidade de um exame padrão-ouro para o seu diagnóstico.<sup>(1,19)</sup>

A etiopatogenia da SHP ainda não está totalmente elucidada. Atribui-se o seu surgimento ao provável desequilíbrio na função reguladora de vasodilatação e vasoconstrição dos receptores de endotelina nos vasos pulmonares, promovendo o aumento na produção de *NO*, potente vasodilatador, que determinaria as DVIP em estudos experimentais.<sup>(20)</sup>

Até o presente momento não existe terapia medicamentosa eficaz para a SHP.<sup>(21-24)</sup> A oxigenoterapia está indicada para os casos de hipoxemia moderada,<sup>(10)</sup> como tratamento paliativo, enquanto se aguarda o transplante (Tx) de fígado. Único tratamento considerado

---

eficaz para a SHP em cirróticos, o Tx de fígado tem proporcionado sua resolução completa em mais de 80% dos relatos.<sup>(25-27)</sup>

Observa-se em estudos sobre mortalidade de cirróticos em lista de Tx de fígado, que a SHP é fator de risco independente para o pior prognóstico.<sup>(28,29)</sup> No Brasil, assim como em outros países, sua presença em candidatos ao Tx de fígado é critério de prioridade para a recepção do enxerto de doador cadáver.<sup>(30)</sup>

Diante da freqüência de SHP nos cirróticos em lista para Tx de fígado<sup>(2,3,16,17)</sup> e de sua interferência no prognóstico,<sup>(28,29)</sup> o objetivo geral deste estudo foi verificar a ocorrência da SHP em cirróticos assistidos no Ambulatório de Tx de Fígado do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), e comparar as freqüências das características demográficas, clínicas, laboratoriais, dos exames de imagem e dos testes de função pulmonar, assim como da gravidade da doença hepática (Child-Pugh e *MELD*), entre os grupos com e sem síndrome.

### **Pacientes e Métodos**

Trata-se de estudo descritivo do tipo série de casos, com grupos de comparação interna, no qual se considerou avaliar todos os 61 pacientes do Ambulatório de Transplante de Fígado do HC-UFPE em lista de espera pelo enxerto, inscritos até o início do estudo. Os dados foram obtidos entre janeiro e novembro de 2007, utilizando os seguintes critérios de exclusão: pacientes submetidos ao Tx antes da conclusão de sua avaliação, presença de contra-indicação à realização de procedimentos inerentes ao estudo, aqueles que não retornaram para seguimento até a fase final da coleta de dados e recusa em participar de qualquer das etapas.

Os pacientes foram avaliados consecutivamente, de acordo com a demanda do ambulatório. Após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram submetidos a entrevista pelo mesmo médico para a aquisição de informações a respeito de idade, sexo, data de inscrição na lista (tempo de espera), etiologia da cirrose hepática, antecedentes de esquistossomose, de doenças pulmonares e de tabagismo (atual e passado), platipnéia e dispnéia, esta última mensurada pelo índice de dispnéia *Medical Research Council (MRC)* modificado,<sup>(31)</sup> platipnéia e exame físico para avaliar a presença de ascite, encefalopatia, icterícia, aranhas vasculares e hipocratismo digital. Foram buscados nos prontuários dados sobre a epidemiologia para esquistossomose mansônica e o diagnóstico da forma hepatoesplênica (EHE) foi estabelecido através da ultra-sonografia abdominal, quando houve descrição de fibrose periportal e de esplenomegalia.<sup>(32)</sup>

Na ocasião foram obtidos 10 mL de sangue de veia periférica para dosagem de albumina, aminotransferases, bilirrubina total, creatinina e taxa normatizada internacional (*INR*) do tempo de protrombina, para classificação *MELD* e Child-Pugh. Foram também obtidos 2 mL de sangue da artéria radial utilizando técnica de punção e de manipulação da amostra recomendadas pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (*SBPT*)<sup>(33)</sup> com análise em aparelho modelo GEM 3000<sup>®</sup>, que forneceu pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, e diferença alvéolo-arterial de O<sub>2</sub> (DA-aO<sub>2</sub>). Esta última também foi calculada segundo equação normatizada,<sup>(4)</sup> considerando o paciente na posição sentada, respirando ar ambiente e ao nível do mar. Todos os exames foram realizados no Laboratório Central do HC-UFPE e se utilizaram os métodos a seguir discriminados: para albumina, Verde de Bromocresol Diasys; para aminotransferases (AST e ALT) UV Diasys-Architect c8000; para bilirrubina, Diclorofenildiazônio Diasys; para creatinina, Architect Abbott; para INR, Automação ACL 3000.

Concomitante à obtenção de sangue arterial, foi também realizada oximetria de pulso ( $SpO_2$ ), utilizando oxímetro digital portátil (Modelo Medical Onix II 9550, Nonin; Plymouth, MN USA). Em seguida, foi realizada a espirometria, com equipamento modelo Microlab 3300 Micromedical<sup>®</sup>, para se obter medidas de  $VEF_1$ , CVF e  $VEF_1/CVF$ , com valores previstos para estas manobras corrigidos para população brasileira, considerando alterados para  $VEF_1$  e CVF os valores inferiores a 80% do previsto e para  $VEF_1/CVF$ , valor inferior a 75% do previsto.<sup>(34)</sup> Vale salientar que ao ser observada ascite moderada ou intensa, ou encefalopatia grau II ou maior, aguardou-se seu controle para realização dos testes de função pulmonar.<sup>(35)</sup>

As radiografias de tórax foram realizadas para diagnóstico diferencial com outras enfermidades pulmonares.<sup>(36)</sup> Todos os exames foram analisados pelo mesmo radiologista, que desconhecia o quadro clínico e laboratorial dos pacientes, exceto que se tratavam de cirróticos em lista de espera para Tx de fígado.

A ecocardiografia com contraste (solução salina a 0,9%) foi realizada através de técnica transtorácica (Eco-TT), utilizando aparelho modelo HDI 1500 Philips Medical Systems<sup>®</sup> e recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia.<sup>(37)</sup> Veia periférica de membro superior foi puncionada à qual foi conectado registro de três vias, adaptando às outras, duas seringas de 10 mL com 9,5 mL da solução. As microbolhas foram produzidas manualmente através da agitação da solução entre as duas seringas, por 10 vezes, sendo injetada a seguir. Este procedimento foi repetido, no mínimo, uma vez em cada paciente, com o cuidado de esperar que as câmaras cardíacas estivessem totalmente sem o contraste antes da nova injeção. As imagens foram obtidas simultaneamente à introdução do contraste, sempre em frequência de segunda harmônica para melhorar sua resolução, utilizando transdutor em posição apical de quatro câmaras, com o paciente em decúbito

---

lateral esquerdo. Dois especialistas, que sabiam apenas se tratar de cirróticos candidatos ao Tx de fígado, analisaram simultaneamente as imagens, que também foram gravadas, e revistas em caso de dúvida. O exame foi considerado indicativo de DVIP quando o átrio esquerdo (AE) foi contrastado entre o 4º e 6º ciclos, após contraste do átrio direito (AD), em qualquer das injeções, na ausência de comunicação intracardiaca. Esta foi considerada presente ao se observar o contraste no AE até o 3º ciclo, contados após a opacificação do AD.<sup>(38,39)</sup>

O diagnóstico de SHP foi firmado após a identificação de DVIP através do Eco-TT associados às alterações de gases arteriais, definidas como  $DA-aO_2 \geq 15$  mmHg e/ou  $PaO_2 < 80$  mmHg, e para os pacientes acima de 64 anos de idade foi considerada  $DA-aO_2 \geq 20$  mmHg e/ou  $PaO_2 < 70$  mmHg.<sup>(4)</sup> Foi utilizada a classificação da SHP definida pela Sociedade Respiratória Européia (ERS), de acordo com o grau de hipoxemia.<sup>(4)</sup>

Todos os dados foram submetidos à análise estatística através do programa *Statistical Package for the Social Science (SPSS)* versão 12.0. Para caracterizar a amostra estudada foram apresentadas freqüências relativas (%) e absolutas (N) das classes de cada variável qualitativa. Para as variáveis quantitativas foram utilizados médias e desvios-padrão mínimo e máximo para indicar a variabilidade dos dados e empregado o teste *t-Student* para comparação de médias entre os grupos com e sem SHP. No caso das variáveis qualitativas, para verificar diferenças entre os grupos nas diversas categorias, utilizou-se o teste Qui-Quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, calculando o *odds ratios* com intervalo de confiança (IC) de 95%, considerando como categoria de base aquela de menor risco para desenvolver SHP.<sup>(40)</sup>

---

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde da UFPE.

## **Resultados**

Entre os 61 cirróticos inscritos na lista de espera para Tx hepático do HC-UFPE, 17 (28%) foram excluídos: 6 (10%) por óbito antes da realização da ecocardiografia, 5 (8%) por recusa em participar da pesquisa, 3 (5%) por não retornarem ao ambulatório e 3 (5%) foram transferidos para outros serviços.

Foram avaliados 44 pacientes, sendo 31 (70%) do sexo masculino (Tabela 1). A idade média foi de 52 anos, variando de 29 a 67 anos e o tempo médio de espera na lista foi de 26,64 meses com variação de 10 a 63 meses (Tabela 2).

As causas mais freqüentes de cirrose foram: consumo de etanol em metade dos casos, hepatite pelo vírus C em 30%, hepatite pelo vírus B em 11%, doença hepática gordurosa não alcoólica em 11% e outras etiologias em 10% dos casos.

Trinta e dois (73%) pacientes apresentavam epidemiologia para esquistossomose mansônica, dos quais 28 (64%) possuíam EHE, associada a uma das causas de cirrose; Onze (25%) pacientes apresentavam doenças pulmonares prévias e 8 (18%) referiam história de tabagismo. Entre os sintomas respiratórios, platipnéia esteve ausente nesta amostra e 15 (34%) pacientes relataram dispnéia (Tabela 1).

Dados do exame físico e exames complementares podem ser observados nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

Quanto à gravidade da doença hepática, 17 (39%) pacientes foram classificados como Child A, 19 (43%) como B e 8 (18%) C; 29 pacientes (66%) apresentavam *MELD* inferior

a 15 pontos (Tabela 1). A pontuação média de Child-Pugh foi de  $7,55 \pm 2,20$ , variando de 5 a 14 pontos, e a do *MELD* foi de  $14,10 \pm 3,56$ , variando de 8 a 25 pontos (Tabela 2).

A espirometria revelou valores anormais (Tabela 3) em 14 pacientes (32%), dos quais apenas um apresentava hipoxemia, mas sem antecedente de doença pulmonar. Observou-se  $DA-aO_2 \geq 15$  mmHg em 34 pacientes (77%),  $PaCO_2 < 35$  mmHg em 30 (68%) e  $PaO_2 < 80$  mmHg em 9 (20%). Nos pacientes que apresentavam hipoxemia também se observou  $DA-aO_2$  elevada e em nenhum destes foi encontrado antecedente de doença pulmonar. As médias da  $SpO_2$  e dos gases arteriais podem ser observadas na Tabela 3.

A SHP foi diagnosticada em 20 (46%) dos 44 pacientes estudados, sendo mais freqüente naqueles até 50 anos de idade, do sexo masculino e com tempo de espera pelo enxerto acima de 24 meses, mas sem diferenças significativas.

Antecedente de tabagismo foi mais freqüente no grupo com SHP, enquanto os de doença pulmonar e de EHE no grupo sem SHP. Dispnéia foi mais referida no grupo com SHP, (Tabela 1). Nesta série, 13 (65%) pacientes apresentaram a forma leve, 7 (35%) a forma moderada e não houve formas grave ou muito grave da SHP.

Quanto à gravidade da doença hepática, a SHP foi mais freqüente naqueles com Child A e com *MELD* inferior a 15 pontos (Tabela 1), mas sem diferenças significativas.

Não houve diferenças nas médias de albumina, bilirrubina total, creatinina, *INR*, *AST* e *ALT* entre os grupos com e sem SHP, (Tabela 2) e os resultados alterados da função hepática e renal foram mais freqüentes no grupo sem SHP, mas sem diferenças significativas, (Tabela 3).

Na Tabela 3 verifica-se que as alterações de espirometria foram mais freqüentes no grupo sem a síndrome ( $p = 0,81$ ). Os pacientes com SHP apresentaram médias significativamente



mais baixas da  $SpO_2$  ( $p = 0,04$ ),  $PaO_2$  ( $p = 0,006$ ) e  $PaCO_2$  ( $p = 0,05$ ), e mais elevada da  $DA-aO_2$  ( $p = 0,002$ ), quando comparadas aos valores do grupo sem SHP, (Tabela 2).

O Eco-TT indicativo de DVIP (Tabela 3) foi mais freqüente no grupo com SHP ( $p < 0,001$ ).

## Discussão

Até recentemente não havia padronização nos critérios diagnósticos da SHP, o que propiciou larga variação dos relatos de sua prevalência e dificuldade de comparação entre os estudos.<sup>(41)</sup> Utilizando padrões gasométricos estabelecidos em 2004 para o diagnóstico da SHP,<sup>(4)</sup> sua freqüência nesta série foi de 46%. Este valor é superior aos descritos em outros artigos que utilizaram estes mesmos critérios ( $DA-aO_2 \geq 15$  mmHg e/ou  $PaO_2 < 80$  mmHg), observando-se variação de 8 até 32%.<sup>(1,2,17)</sup>

Interessante ressaltar que estudo para estabelecer parâmetros das alterações de gases arteriais na SHP, revelou variação de freqüência de 12 até 32% numa mesma casuística, a depender dos limites utilizados.<sup>(2)</sup> A freqüência foi maior, evidentemente, quando se optou por reduzir o ponto de corte da  $DA-aO_2$ , tendo como referência  $DA-aO_2 \geq 15$  mmHg. Se este estudo tivesse considerado como limite da normalidade a  $DA-aO_2 \geq 20$  mmHg, a ocorrência da síndrome cairia de 46% para 30%, mas ainda permaneceria elevada.<sup>(1,2)</sup>

Já foi demonstrada a maior ocorrência de hipocapnia e hipoxemia em cirróticos.<sup>(42)</sup>

Consistente com esses estudos, os resultados das análises de gases arteriais demonstraram valores médios significativamente inferiores da  $SpO_2$ ,  $PaO_2$  e  $PaCO_2$  no grupo com SHP, (Tabela 2). Esses dados reforçam a necessidade de avaliação periódica de cirróticos para o possível surgimento da SHP.

Neste estudo não se observaram diferenças nas características demográficas e clínicas entre os grupos com e sem SHP (Tabela 1), assim como referem outros autores.<sup>(1,3,16,42)</sup> Por outro lado, em casuísticas maiores, a presença de hipocratismo digital, aranhas vasculares e ascite,<sup>(17,43)</sup> estiveram associadas à SHP. É possível que o número de pacientes envolvidos nesta série tenha sido insuficiente para demonstrar diferenças mais expressivas.

São encontrados resultados diversos nos estudos que utilizaram o Eco-TT com solução salina como contraste e imagens obtidas com frequência em segunda harmônica para a detecção das DVIP. Isto pode ser explicado tanto por diferenças nas doenças subjacentes que estão sendo investigadas, quanto por variações na ecogenicidade ou interpretação dos exames.<sup>(38)</sup> Nesta avaliação o Eco-TT foi sugestivo de DVIP em 52% dos pacientes, estando dentro do observado em outras pesquisas, com variação de 30% a 56%.<sup>(1,2,16,42,44,45)</sup> No estudo sobre prevalência de DVIP em hepatopatas crônicos utilizando o Eco-TT,<sup>(45)</sup> sugere-se que o resultado positivo em 56% dos casos pode ter sido superestimado, devido às limitações desta técnica em diagnosticar *shunt* intracardiaco, se comparada ao ecocardiograma transesofágico (Eco-TE). Com efeito, na pesquisa ora descrita, a não realização do Eco-TE para exclusão de possíveis falso-positivos pode ter, eventualmente, superestimado o achado de DVIP.

Pelo fato da EHE não ter sido descrita em outros estudos de prevalência da SHP em cirróticos candidatos ao Tx hepático no Brasil,<sup>(1,3,46)</sup> achou-se pertinente abordar esta questão diante da sua elevada frequência nesta série (64%). Especula-se que a HP desencadeada pela EHE possa ter sido fator adicional para o desenvolvimento da síndrome, embora não tenha havido diferenças entre os grupos com e sem SHP ( $p = 0,16$ ).

Alguns autores aventam a possibilidade da HP estar envolvida no desenvolvimento da SHP<sup>(12,47)</sup>, mesmo quando a função hepática está preservada,<sup>(5,7)</sup> como se observa na EHE.

Admitindo-se que a fisiopatologia da HP difere na EHE daquela observada na cirrose, tendo como fatores relevantes o hiperfluxo na primeira e o aumento de resistência na segunda, a associação das duas enfermidades, em princípio, poderia desencadear níveis pressóricos mais elevados no território portal e propiciar maior ocorrência de SHP. Encontrou-se na literatura referência a respeito da presença de fistulas arterio-venosas intra-pulmonares na forma cianótica da esquistossomose mansônica.<sup>(48)</sup> Estudos com amostras mais consistentes e voltadas a este objetivo poderão elucidar o possível impacto do envolvimento da EHE na etiologia da cirrose e no agravamento da HP em cirróticos candidatos ao Tx hepático.

Quanto ao comprometimento da função hepática, quer pelo Child-Pugh quer pelo *MELD*, também não se encontrou, neste estudo, diferenças entre os grupos com e sem SHP, como referido em outros relatos.<sup>(1,3)</sup> Isto pode reforçar o papel da HP esquistossomótica na etiopatogenia da SHP, observada neste estudo, independentemente da disfunção do fígado.<sup>(5,6)</sup> De fato, já foi publicado estudo no qual a SHP foi mais freqüente nos pacientes com disfunção hepática mais leve (Child-Pugh A)<sup>(29)</sup> e, contrariamente, também há referência à maior ocorrência de SHP naqueles com alterações hepáticas mais graves (Child-Pugh B e C).<sup>(2,46)</sup>

Outro dado que chamou a atenção foi o prolongado tempo de espera pelo Tx (média de 27 meses), semelhante ao encontrado em outros centros antes da utilização do *MELD*.<sup>(49)</sup> Ressalta-se que no Brasil a implantação do sistema *MELD* ocorreu em meados de 2006 e, até então, a lista de espera seguia critério cronológico. Maior tempo de espera significava vantagem em potencial para recepção do enxerto, fazendo com que fossem listados pacientes com doença pouco avançada.<sup>(50)</sup>

---

Esta foi a primeira avaliação pulmonar destes pacientes após a introdução do *MELD* e a amostra foi composta originalmente por aqueles que suportaram a espera na lista cronológica. Isto poderia ter proporcionado maior ocorrência da SHP neste estudo, uma vez que a maior espera estaria associada ao agravamento da HP e conseqüentemente ao desenvolvimento de complicações, entre as quais a SHP. Outras complicações da cirrose, como a hemorragia digestiva ou as infecções, poderiam ter desencadeado o óbito. Assim, o maior tempo de espera na lista teria naturalmente selecionado os pacientes com função hepática menos comprometida e oferecido condições para o surgimento da síndrome. Destaca-se ainda que no grupo com SHP a espera pelo enxerto foi discretamente superior à do grupo sem a síndrome (Tabela 2). Adicionalmente, recente estudo revelou associação entre a SHP e doença hepática mais grave (*MELD*), mas não com maior mortalidade em curto prazo, sugerindo indiretamente que a síndrome não levaria ao óbito.<sup>(46)</sup>

Em suma, a ocorrência da SHP nesta série foi elevada. A possibilidade de resultados falso-positivos pelo Eco-TT, superestimando os dados, nos faz questionar a necessidade de realizar de rotina o Eco-TE nos casos de Eco-TT sugestivo de DVIP.<sup>(51)</sup> Outra possibilidade seria a interferência da EHE no agravamento da HP dos cirróticos, embora os dados ainda não sejam consistentes. Finalmente, o prolongado tempo de espera na lista também poderia ter permitido o surgimento da SHP. Novos estudos serão necessários para avaliar a influência destes fatores no desenvolvimento da SHP.

**Tabela 1** - Características demográficas e clínicas de 44 cirróticos com e sem síndrome hepatopulmonar, inscritos no Ambulatório de Transplante de Fígado do Hospital das Clínicas - UFPE, 2007.

Variáveis	Total	(%)	SHP		<i>p</i>
			positivo	negativo	
<b>N</b>	44	(100)	20 (45)	24 (55)	
<b>Idade</b>					
≤ 50 anos	16	(36)	10 (63)	6 (37)	
> 50 anos	28	(64)	10 (36)	18 (64)	0,09
<b>Gênero</b>					
Masculino	31	(71)	15 (48)	16 (52)	
Feminino	13	(30)	5 (38)	8 (62)	0,55
<b>Espera pelo Tx</b>					
≤ 24 meses	20	(46)	8 (40)	12 (60)	
> 24 meses	24	(55)	12 (50)	12 (50)	0,51
<b>Tabagismo</b>	8	(18)	5 (63)	3 (37)	0,44
<b>Doença pulmonar</b>	11	(25)	5 (45)	6 (55)	0,99
<b>EHE*</b>	28	(64)	10 (36)	18 (64)	0,16
<b>Dispneia</b>	15	(34)	8 (53)	7 (47)	0,45
<b>Ascite</b>	15	(34)	7 (47)	8 (53)	0,91
<b>Encefalopatia</b>	10	(23)	4 (40)	6 (60)	0,73
<b>Icterícia</b>	7	(16)	3 (43)	4 (57)	0,99
<b>Aranhas vasculares</b>	6	(14)	4 (67)	2 (33)	0,39
<b>Hipocratismo digital</b>	2	(5)	1 (50)	1 (50)	0,99
<b>Child-Pugh</b>					
A	17	(39)	10 (59)	7 (41)	
B + C	27	(61)	10 (37)	17 (63)	0,16
<b>MELD</b>					
< 15	29	(66)	16 (55)	13 (45)	
≥ 15	15	(34)	4 (27)	11 (73)	0,11

**Tabela 2** - Média da idade, do tempo de espera pelo enxerto, dos parâmetros de gasometria arterial e da classificação da doença hepática de 44 cirróticos com e sem síndrome hepatopulmonar, inscritos no Ambulatório de Transplante de Fígado do Hospital das Clínicas - UFPE, 2007.

Variável	Média ± DP	Variação	SHP		p
			positivo	negativo	
<b>Idade</b>	51,77 ± 9,03	29-67	51,15 ± 9,80	52,29 ± 8,51	0,69
<b>Tempo (meses)</b>	26,64 ± 11,97	10-63	28,75 ± 13,77	24,87 ± 10,19	0,29
<b>Albumina</b>	3,41 ± 0,55	2,1 - 4,5	3,45 ± 0,45	3,39 ± 0,63	0,72
<b>Bilirrubina</b>	2,39 ± 1,65	0,2 - 7,3	2,14 ± 1,45	2,60 ± 1,80	0,36
<b>Creatinina</b>	0,95 ± 0,19	0,6 - 1,4	0,92 ± 0,13	0,98 ± 0,23	0,31
<b>INR</b>	1,52 ± 0,28	1,06 - 2,36	1,49 ± 0,20	1,55 ± 0,33	0,48
<b>AST</b>	55,52 ± 29,65	21 - 171	51,15 ± 23,46	59,17 ± 34,03	0,38
<b>ALT</b>	36,84 ± 16,75	9 - 88	35,20 ± 15,88	38,20 ± 17,65	0,56
<b>SpO<sub>2</sub>(%)</b>	98,07 ± 1,40	94 - 100	97,60 ± 1,60	98,45 ± 1,10	0,04
<b>PaO<sub>2</sub> mmHg</b>	87,66 ± 9,28	60 - 100	83,55 ± 9,48	91,08 ± 7,72	0,006
<b>PaCO<sub>2</sub> mmHg</b>	32,15 ± 4,77	21 - 43	30,60 ± 4,64	33,45 ± 4,56	0,05
<b>DA-aO<sub>2</sub> mmHg</b>	22,07 ± 11,98	0 - 63	27,87 ± 11,39	17,25 ± 10,37	0,002
<b>Child-Pugh</b>	7,55 ± 2,20	5 - 14	7,20 ± 2,04	7,83 ± 2,33	0,35
<b>MELD</b>	14,10 ± 3,56	8 - 25	13,34 ± 2,95	14,73 ± 3,95	0,20

**Tempo:** espera na lista para Tx de fígado;

**SpO<sub>2</sub>:** Oximetria de pulso;

**PaO<sub>2</sub>:** Pressão parcial arterial de oxigênio;

**PaCO<sub>2</sub>:** Pressão parcial arterial de dióxido de carbono;

**DA-aO<sub>2</sub>:** Diferença alvéolo-arterial de O<sub>2</sub>;

**MELD:** Model for End Stage Liver Disease.

**Tabela 3** - Frequências de exames complementares alterados em 44 cirróticos com e sem síndrome hepatopulmonar, inscritos no Ambulatório de Transplante de Fígado do Hospital das Clínicas - UFPE, 2007.

Variáveis	Total	(% )	SHP				<i>p</i>
			positivo	(%)	negativo	(%)	
<b>N</b>	44	(100)	20	(45)	24	(55)	
<b>Albumina</b> < 3,0 g/dL	22	(50)	10	(45)	12	(55)	0,99
<b>AST (U/L) *</b>	30	(68)	12	(40)	18	(60)	0,29
<b>ALT (U/L) †</b>	18	(41)	7	(39)	11	(61)	0,47
<b>Bilirrubina</b> > 1,2 g/dL	18	(41)	7	(39)	11	(61)	0,47
<b>Creatinina</b> (mg/dL)‡	13	(30)	4	(31)	9	(69)	0,21
<b>INR ≥ 1,3</b>	8	(18)	3	(37)	5	(63)	0,71
<b>Espirometria</b> <b>Anormal</b>	14	(32)	6	(43)	8	(57)	0,81
<b>PaO<sub>2</sub></b> < 80 mmHg	9	(21)	7	(78)	2	(22)	0,06
<b>PaCO<sub>2</sub></b> < 35 mmHg	30	(68)	16	(53)	14	(47)	0,18
<b>DA-aO<sub>2</sub></b> ≥ 15 mmHg	34	(77)	20	(59)	14	(41)	0,001
<b>Rx tórax</b> <b>DVIP</b>	36	(82)	16	(44)	20	(56)	1,000
<b>Eco-TT</b> <b>DVIP</b>	23	(52)	20	(87)	3	(13)	<0,001

\*AST (aspartato aminotransferase): normal = 31 mg/dL para mulher e 35 mg/dL para homem.

†ALT (alanino aminotransferase): normal = 31 mg/dL para mulher e 41 para mg/dL homem.

‡ **Creatinina:** normal = 1,1 mg/dL para mulher e 1,3 mg/dL para homem.

---

## Referências

1. Lima BLG, França AVC, Pazin-Filho A, Araújo WM, Martinez JAB, Maciel BC, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2004 Jan;79(1):42-8.
2. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut.* 2002 Dec;51(6):853-9.
3. Parolin MB, Coelho JCU, Puccinelli V, Schulz GJ, de Souza AM, de Barros JA. Prevalência da síndrome hepatopulmonar em candidatos a transplante hepático. *Arq Gastroenterol.* 2002 Jan-Mar;39(1):11-6.
4. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004 Nov;24(5):861-80.
5. Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, Demir K, Cakaloglu Y, Adalet I, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci.* 2003 Mar;48(3):556-60.
6. De BK, Sen S, Sanyal R. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertension. *Ann Intern Med.* 2000 Jun;132(11):924.
7. Krasinskas AM, Eghtesad B, Kamath PS, Demetris AJ, Abraham SC. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transpl.* 2005 Jun;11(6):627-34; discussion 610-1.
8. Yilmaz S, Dursum M, Canoruç F, Bayan K, Karabulut A, Akay H. A severe (type II) hepatopulmonary syndrome in a patient with idiopathic portal hypertension and treatment with paroxetine. *Neth J Med.* 2005 Dec;63(11):448-52.



- 
9. Teuber G, Teupe C, Dietrich CF, Caspary WF, Buhl R, Zeuzem S. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med.* 2002 Aug;13(5):311-18.
  10. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology.* 2000 Oct;32(4 Pt 1):859-65.
  11. Aller MA, Arias JL, Cruz A, Arias J. Inflammation: a way to understanding the evolution of portal hypertension. *Theor Biol Med Model.* 2007 Nov 13;4:44.
  12. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *Clin Chest Med.* 2005 Dec;26(4):587-97, vi.
  13. Fallon MB. Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease: hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2005 Apr;39(4 Suppl 2):S138-42.
  14. Martínez G, Barberà JA, Navasa M, Roca J, Visa J, Rodríguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol.* 1999 May;30(5):882-9.
  15. Stoller JK, Lange PA, Westveer MK, Carey WD, Vogt D, Henderson JM. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. The Cleveland Clinic experience. *West J Med.* 1995 Aug;163(2):133-8.
  16. Freire R, Mangualde J, Vieira AM, Lobato C, Alves AL, Cremers MI, et al. Síndrome hepatopulmonar em doentes com cirrose hepática: importância da sua pesquisa sistemática e impacto no prognóstico. *J Port Gastroenterol.* 2007 Set/Out;14:176-83.
  17. Martínez GP, Barberà JA, Visa J, Rimola A, Paré JC, Roca J, et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol.* 2001 May;34(5):651-7.

- 
18. Aller R, Moya JL, Moreira V, Boixeda D, Cano A, Picher J, et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci*. 1999 Jun;44(6):1243-8.
  19. Mandell MS. Clinical controversies surrounding the diagnosis and treatment of hepatopulmonary syndrome. *Minerva Anesthesiol*. 2007 Jun;73(6):347-55.
  20. Vaughan RB, Angus PW, Chin-Dusting JPF. 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 Oct;52(10):1505-10.
  21. Varghese J, Ilias-basha H, Dhanasekaran R, Singh S, Venkataraman J. Hepatopulmonary syndrome - past to present. *Ann Hepatol*. 2007 Jul-Sep;6(3):135-42.
  22. Gómez FP, Barberà JA, Roca J, Burgos F, Gistau C, Rodríguez-Roisin R. Effects of nebulized N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2006 May;43(5):1084-91.
  23. Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S, Lehr S, Müller C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med*. 2000 Nov;133(9):701-6.
  24. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest*. 1993 Aug;104(2):515-21.
  25. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MAE, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2):174-82.

- 
26. Taillé C, Cadranet J, Bellocq A, Thabut G, Soubrane O, Durand F, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation*. 2003 May;75(9):1482-9; discussion 1446-7.
  27. Hervé P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J*. 1998 May;11(5):1153-66.
  28. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1042-52.
  29. 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 Jan;37(1):192-7.
  30. Portal da Saúde [homepage on the internet]. Brasília: Imprensa Nacional – Diário Oficial da União; c1998 [updated 2006 Jul 01; cited 2008 Mai 10]. Available from: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-1160.htm>.
  31. Jardim JR, Oliveira JA, Nascimento O, (editors). II Consenso brasileiro sobre doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC – 2004. *J Bras de Pneumol*. 2004 Nov;30(Suppl 5).
  32. Richter J, Domingues AL, Barata CH, Prata AR, Lambertucci JR. Report of the second satellite symposium on ultrasound in schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001 ;96:151-6.
  33. Viegas CAA. Gasometria arterial. *J Bras de Pneumol*. 2002 Oct;28(Suppl 3):S233-8.
  34. Pereira CAC. Espirometria. *J Bras de Pneumol*. 2002 Oct;28(Suppl 3):S1-82.
  35. Nitrini AMS, Stirbulov R, Rolim EG. Influência da ascite na avaliação da função pulmonar em portadores de hipertensão portal. *J Bras de Pneumol*. 2004 ;30(1):14-9.

- 
36. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest*. 1994 May;105(5):1528-37.
37. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63.
38. Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Trepo C, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest*. 1997 May;111(5):1236-40.
39. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med*. 1995 Apr;122(7):521-9.
40. Vieira S. *Bioestatística: tópicos avançados*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
41. Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH, Cooper CB, Bellamy PE, Farmer DG, et al. Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl*. 2002 Oct;8(10):925-31.
42. Przybyłowski T, Krenke R, Fangrat A, Nasilowski J, Grabczak EM, Styczynski G, et al. Gas exchange abnormalities in patients listed for liver transplantation. *J Physiol Pharmacol*. 2006 Sep;57(Suppl 4):313-23.
43. Arguedas MR, Drake BB, Kapoor A, Fallon MB. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):328-33.

- 
44. Pavarino PR, Corbucci HA, Marchi CH, Mata PF, Godoy MF. A ecocardiografia com contraste no diagnóstico de dilatações vasculares intrapulmonares em candidatos ao transplante hepático. *Arq Bras Cardiol.* 2004 Apr;82(4):327-36.
45. Santa-Cruz RA, Pearson MD, Cohen MG, Shrestha R, Willis PW4, Hinderliter A, et al. Clinical predictors and characteristics of patients with chronic liver disease and intrapulmonary shunts. *Clin Cardiol.* 2005 Sep;28(9):437-41.
46. Ferreira PP, Camara EJM, Paula RLPD, Zollinger CC, Cavalcanti AR, Bittencourt PL. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with decompensated chronic liver disease and its impact on short-term survival. *Arq Gastroenterol.* 2008 Mar;45(1):34-7.
47. Palma DT, Fallon MB. The hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol.* 2006 Oct;45(4):617-25.
48. Pedrosa ERP. Alterações pulmonares associadas à esquistossomose mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1989 Oct;84(Suppl I):46-57.
49. Martin AP, Bartels M, Hauss J, Fangmann J. Overview of the MELD score and the UNOS adult liver allocation system. *Transplant Proc.* 2007 Dec;39(10):3169-74.
50. Everson GT. MELD: the answer or just more questions?. *Gastroenterology.* 2003 Jan;124(1):251-4.
51. Frazin LJ. Patent foramen ovale or pulmonary arteriovenous malformation: an appeal for diagnostic accuracy. *Chest.* 2007 Jul;132(1):5-6.

## **ANEXOS**

- A- Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)**
- B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**
- C- Questionário para Coleta de Dados da Pesquisa**
- D- Cálculo da DA-aO<sub>2</sub>; Cálculo do MELD; Classificação da doença hepática pelos critérios Child-Turcotte-Pugh**



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

Of. N.º 248/2006-CEP/CCS

Recife, 06 de dezembro de 2006

Registro do SISNEP FR – 115743

CAAE – 0278.0.172.000-06

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 269/06

Título: **“Prevalência de síndrome hepatopulmonar em adultos cirróticos candidatos a transplante de fígado no HC – UFPE”**

Pesquisador Responsável: Liana Gonçalves de Macêdo

Senhora Pesquisadora:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 06 de dezembro de 2006.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório anual da pesquisa.

Atenciosamente,

Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto  
Coordenador do CEP / CCS / UFPE

A

Mestranda Liana Gonçalves de Macêdo  
Pós-Graduação em Saúde do Adulto e do Idoso – CCS/UFPE

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
(TCLE)**

**PROJETO**

Prevalência da Síndrome Hepatopulmonar  
Em  
Adultos Cirróticos Candidatos ao Transplante de Fígado

**PESQUISADORA**

Dra. Liana Gonçalves de Macêdo  
Telefone: **8811.5911**

Convido o Sr.(a) a participar de uma pesquisa clínica que tem como **objetivo** diagnosticar uma doença (síndrome hepatopulmonar) que pode estar presente nas pessoas que vão se submeter ao transplante de fígado. Esta doença pode acometer os pulmões dos portadores de cirrose hepática e pode existir sem que o Sr.(a) apresente sintomas, sendo necessária a realização de exames para ser detectada.

O **risco** que este estudo poderá lhe trazer está durante a realização **dos exames que precisam da coleta de sangue e também na administração de medicação para realização de espirometria, conforme será explicado na lista de exames abaixo relacionados.**

O **benefício** que este estudo poderá trazer ao Sr.(a) é que, verificada a presença da síndrome hepatopulmonar, o Sr.(a) poderá ser **reclassificado(a) na lista do transplante**, uma vez que esta doença confere maior gravidade ao seu quadro clínico.

Todos os dados obtidos neste estudo terão **natureza confidencial e o Sr.(a) tem garantia de sigilo sobre a informação fornecida e resultado de exames realizados.** Estes dados não serão divulgados de forma associada à sua identificação, sendo respeitada a sua privacidade. Estas informações poderão ser acessadas pelo Sr.(a) através do seu médico assistente e estarão no seu prontuário.

**Qualquer esclarecimento sobre o estudo** poderá ser feito antes de iniciá-lo, assim como em qualquer etapa do estudo e após a sua conclusão, no ambulatório onde o Sr.(a) é atendido(a) ou por contato telefônico com o pesquisador, através do telefone acima.

Sua participação no estudo será **voluntária e iniciará após a sua concordância com os termos deste texto.** O Sr.(a) **não pagará e nem receberá pagamento** pela participação no estudo, **podendo desistir em qualquer etapa.**

Neste estudo o Sr.(a) será entrevistado(a) sobre sintomas respiratórios e existência de doenças pulmonares prévias, assim como sobre o uso de cigarros. Em seguida será realizado o exame físico pelo médico pesquisador. Após o exame físico o Sr.(a) será convidado(a) a se submeter aos seguintes exames complementares no próprio Hospital das Clínicas, não necessariamente na ordem que se segue abaixo. Nenhum deles precisa de jejum:

1. **Oximetria Digital** - exame indolor no qual é colocado por alguns segundos um pequeno aparelho em um dos dedos das mãos ou dos pés para medir a oxigenação.
2. **Gasometria Arterial** - exame de sangue arterial **realizado pelo Médico Pesquisador** no qual o sangue é coletado de artéria do pulso ou da virilha. Como o sangue é de artéria, que é mais profunda que a veia, poderá ocorrer alguma intensidade de dor no local da punção durante esta coleta, além de precisar



comprimir o local da punção por três a cinco minutos após a coleta, para não haver sangramento. Serve para medir de forma detalhada os gases no sangue.

3. **Prova de Função Pulmonar** - realizada pelo Médico Pesquisador. O Sr.(a) ficará sentado(a) ou de pé enquanto sopra com força dentro de um bocal descartável que estará conectado a um pequeno aparelho para medir a sua capacidade pulmonar. O Sr.(a) poderá receber uma medicação inalada chamada broncodilatador que poderá causar tremor fino nas mãos e palpitação. Estes efeitos passam em alguns minutos. Este exame dura em torno de trinta minutos.
4. **Função Hepática** - exame de sangue venoso coletado no laboratório de análises clínicas do hospital.
5. **Ecocardiografia com contraste** - é uma ultrassonografia do coração realizada por cardiologista especializado. Neste exame é necessário puncionar uma veia no braço para injetar um pequeno volume de soro fisiológico. Em seguida, coloca-se um líquido no seu peito para fazer o exame, que é indolor. Este exame pode durar até trinta minutos.
6. **Radiografia de Tórax**- realizada no setor de radiologia do Hospital das Clínicas por um técnico do hospital.

Após estes exames o **Sr.(a) retornará ao ambulatório com os resultados** para que eu possa concluir sobre a presença ou não da síndrome hepatopulmonar. **É possível que seja necessário repetir algum destes exames, desde que considerado inconclusivo.**

Eu, \_\_\_\_\_, identificado por \_\_\_\_\_, declaro que o Pesquisador leu comigo este documento e explicou o estudo de forma **clara e detalhada** até a minha total compreensão. Estou de acordo em participar voluntariamente deste estudo e ciente de que posso me recusar em qualquer etapa deste.

---

**Assinatura do Paciente**

---

**Pesquisadora Responsável: Dra. Liana Gonçalves de Macêdo**

**Testemunha 1:** (por extenso) \_\_\_\_\_

---

**Documento**

**Assinatura**

**Testemunha 2:** (por extenso) \_\_\_\_\_

---

**Documento**

**Assinatura**

Recife, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_.

MELD \_\_\_\_\_  
 NOME: \_\_\_\_\_

NASC.: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_ SEXO M  F  ALTURA: \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

**SINTOMAS RESPIRATÓRIOS SIM  NÃO**

DISPNÉIA

MRC

PLATIPNÉIA

**DOENÇAS PULMONARES PRÉVIAS SIM  NÃO**

ASMA

SIM  NÃO

OUTRAS: \_\_\_\_\_

BRONQUIECTASIAS

SIM  NÃO

DPOC

SIM  NÃO

MEDICAÇÃO  
REGULAR: \_\_\_\_\_

TUBERCULOSE

SIM  NÃO

**TABAGISMO**

FUMANTE

EX-FUMANTE

NUNCA FUMOU

MAÇOS/ANO: \_\_\_\_\_

MAÇOS/ANO: \_\_\_\_\_

PAROU EM: \_\_\_\_\_

**COMORBIDADES**

HAS

SIM  NÃO

OUTRAS: \_\_\_\_\_

DM

SIM  NÃO

CARDIOPATIA

SIM  NÃO

**EXAME FÍSICO**

GERAL: \_\_\_\_\_

AR: \_\_\_\_\_

f (ipm): \_\_\_\_\_

ACV: \_\_\_\_\_

FC (bpm): \_\_\_\_\_

PA(mmHg

): \_\_\_\_\_ cianose \_\_\_\_\_

ASCITE grau \_\_\_\_\_

ARANHAS VASCULARES \_\_\_\_\_

ENCEFALOPATIA grau \_\_\_\_\_

HIPOCRATISMO DIGITAL \_\_\_\_\_

**EXAMES COMPLEMENTARES**

**OXIMETRI** SpO2

**A** RADIOGRAFIA DE TÓRAX: / / \_\_\_\_\_

Albumina \_\_\_\_\_

**BT/BD/BI** \_\_\_\_\_

Creatinina \_\_\_\_\_

**TPAE/INR** \_\_\_\_\_

TGO/TGP \_\_\_\_\_

**ESPIROMETRIA:** / / \_\_\_\_\_

LAUDO DA ESPIROMETRIA: \_\_\_\_\_

VEF1%: \_\_\_\_\_

CVF%: \_\_\_\_\_

VEF1/CVF: \_\_\_\_\_

**GASOMETRIA:** / / \_\_\_\_\_

PaO2: \_\_\_\_\_

PaCO2: \_\_\_\_\_

**PONTUAÇÃO**

CP \_\_\_\_\_



**1. Cálculo da DA-aO<sub>2</sub>:**

Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). Eur Respir J. 2004 Nov;24(5):861-80.

$$DA-aO_2 = (PAO_2 - PaO_2) = FiO_2 \times (Patm - PH_2O) - (PaCO_2/RER) - PaO_2$$

FiO<sub>2</sub> = fração inspirada de O<sub>2</sub>

Patm = pressão atmosférica

PH<sub>2</sub>O = pressão de vapor de água

RER = constante de valor 0,8

**2. Cálculo do MELD:**

Portal da Saúde [homepage on the internet]. Brasília: Imprensa Nacional – Diário Oficial da União; c1998 [updated 2006 Jul 01; cited 2008 Mai 10]. Available from: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-1160.htm>.

$$MELD = 0,97 \times \text{Log}_e(\text{Cr}) + 0,378 \times \text{Log}_e(\text{BT}) + 1,120 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 6,43$$

Log<sub>e</sub> = logaritmo Neperiano

Cr = Creatinina (mg/dL)

BT = Bilirrubina total (mg/dL)

Valores laboratoriais inferiores a 1,0 deverão ser aproximados para o valor = 1,0.

Creatina terá valor máximo de 4,0 mg/dL.

### 3. Classificação da doença hepática pelos critérios Child-Turcotte-Pugh:

(A: 5-6 Pontos; B: 7-9 Pontos; C: 10-15 Pontos)

Manzerbeitia C. Liver transplantation. eMedicine Journal. 2002 Jun 12;3(6):1-11.

Parâmetros	Pontos		
	1	2	3
Encefalopatia	Não	Grau 1 - 2	Grau 3 - 4
Ascite	Não	Controlada com medicação	Não controlada
Albumina (g/dL)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Bilirrubina total (mg/dL)	< 2,0	2-3	> 3
Relação Normalizada Internacional (INR) da Atividade de Protrombina	< 1,7	1,7 - 2,3	> 2,3

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)