

Elisabete de Melo

Síndrome Hepatopulmonar (SHP): Estudo
Prospectivo para Avaliar a Progressão da
Hipoxemia em Pacientes Candidatos ao
Transplante de Fígado

São José do Rio Preto
2006

Elisabete de Melo

Síndrome Hepatopulmonar (SHP): Estudo
Prospectivo para Avaliar a Progressão da
Hipoxemia em Pacientes Candidatos ao
Transplante de Fígado

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto para
obtenção do Título de Doutor no Curso
de Pós-graduação em Ciências da
Saúde, Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientadora: Profa. Dra. Rita de Cássia M. A. da Silva

São José do Rio Preto
2006

Melo, Elisabete de

Síndrome Hepatopulmonar (SHP): Estudo Prospectivo para Avaliar a Progressão da Hipoxemia em Pacientes Candidatos ao Transplante de Fígado / Elisabete Melo

São José do Rio Preto, 2006

51 p.;

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientadora: Profa. Dra. Rita de Cássia Martins Alves da Silva

1. Síndrome hepatopulmonar; 2. Hipoxemia; 3. Transplante de fígado. 4. Progressão

SUMÁRIO

Dedicatória	i
Agradecimentos	ii
Epígrafe	iii
Lista de Figuras.....	iv
Lista de Tabelas.....	v
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	vi
Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
1. Introdução	01
2. Casuística e Métodos	08
2.1 Desenho do Estudo.....	09
2.2 Seleção de Pacientes	10
2.2.1 Critérios de Inclusão	10
2.2.2 Critérios de Exclusão.....	10
2.3 Definições	11
2.4 Procedimentos.....	12
3. Resultados	14
4. Discussão.....	24
5. Conclusões	31
6. Referências Bibliográficas.....	33
7. Anexos.....	44
8. Apêndices	49

Dedicatória

- ✓ Aos meus familiares e amigos de sempre, pelo apoio e compreensão, dedico esta conquista.

Agradecimentos

- ✓ Aos pacientes que muito contribuíram com sua condição para a realização deste trabalho.
- ✓ Em especial, à Profa. Dra. Rita de Cássia Martins Alves da Silva, sob cuja orientação trilhei com segurança os caminhos da elaboração da pesquisa, em todas as suas fases, sempre com otimismo e incentivo, além da amizade crescente.
- ✓ Aos membros da equipe do Serviço de Transplante de Fígado do Hospital de Base, pelo apoio e amizade.
- ✓ Ao Programa de Pós-Graduação da FAMERP e em especial ao diretor Dr. Domingos Marcolino Braile, pela oportunidade de amadurecimento científico obtida ao longo do curso.
- ✓ Aos funcionários dos setores de Biblioteca, Pós-Graduação, Departamento de Medicina e Serviço de Pneumologia, os meus agradecimentos pelas atividades realizadas de apoio.
- ✓ Um especial agradecimento ao Prof. José Antonio Cordeiro pelas inúmeras análises estatísticas, sempre com atenção, carinho e prontidão.
- ✓ Ao Serviço de Cardiologia, em especial atenção ao Dr. Paulo Roberto Pavarino pela realização dos exames ecocardiográficos e ao Dr. Moacir Fernandes de Godoy pelas suas contribuições durante todo o processo do estudo.

Tudo vale a pena se a alma não é pequena...

Fernando Pessoa

Lista de Figuras

- Figura 1. Comparação entre os valores médios da PaO₂ (mmHg) por intervalo de tempo entre os dois grupos. 23
- Figura 2. Curva Kaplan-Meier para o desenvolvimento de hipoxemia no período de dois anos para os dois grupos..... 23

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Características demográficas e clínicas dos indivíduos estudados.....	19
Tabela 2.	Testes de função pulmonar. Comparação entre os valores médios nos dois grupos.....	20
Tabela 3.	Valores individuais da PaO ₂ (mmHg) por intervalo de tempo dos pacientes com DVP (GRUPO I)	21
Tabela 4.	Valores individuais da PaO ₂ (mmHg) por intervalo de tempo dos pacientes sem DVP (GRUPO II).....	22

Lista de Abreviaturas e Símbolos

CVF	- Capacidade vital forçada, em litros
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
DVP	- Dilatação vascular pulmonar
ET-A	- Endotelina do tipo A
ET-B	- Endotelina do tipo B
HDA	- Hemorragia digestiva alta
NO	- Óxido Nítrico
$P(A-a)O_2$	- Diferença alvéolo-arterial de oxigênio, em mmHg
PBE	- Peritonite bacteriana espontânea
PaO_2	- Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial, em mmHg
$PaCO_2$	- Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial, em mmHg
SHP	- Síndrome hepatopulmonar
V_A/Q	- Relação ventilação/perfusão
VEF_1	- Volume expiratório forçado no primeiro segundo da manobra de capacidade vital forçada, em litros
VHB	- Vírus da hepatite B
VHC	- Vírus da hepatite C

A síndrome hepatopulmonar (SHP) é causada por dilatação anormal da vasculatura intrapulmonar (DVP) em indivíduos com doença hepática, tendo como consequência graus variados de hipoxemia arterial. A hipoxemia grave aumenta a morbimortalidade em candidatos a transplante de fígado, e sua progressão na história natural da SHP não é bem conhecida. O objetivo deste estudo é determinar a probabilidade de desenvolvimento de hipoxemia ($PaO_2 < 70\text{mmHg}$) em pacientes com DVP em lista de espera para o transplante de fígado, em um período de dois anos. Foram estudados prospectivamente 32 pacientes com DVP (GI), detectada pela ecocardiografia com contraste e a PaO_2 foi medida ao início, aos 12 e aos 24 meses do estudo. Como grupo controle (GII), foram incluídos 11 pacientes sem DVP. Os testes t de Student e exato de Fisher foram usados para comparação dos resultados. A curva de Kaplan-Meier foi empregada para verificar a probabilidade de hipoxemia nos dois grupos. A média da PaO_2 aos 12 e 24 meses foi significativamente menor no GI quando comparada ao GII ($84,6 \pm 14,8\text{mmHg}$ vs $95,7 \pm 7,3\text{mmHg}$; $p=0,003$ e $78,5 \pm 19,0\text{mmHg}$ vs $88,7 \pm 7,1\text{mmHg}$; $p=0,036$, respectivamente). No GI há evidência de que a média dos valores da PaO_2 aos 24 meses é menor do que a média basal ($78,5 \pm 18,9$ vs $94,0 \pm 14,9$; $p=0,001$). A razão estimada para o aparecimento da hipoxemia foi aproximadamente $10\% \pm 5\%$ aos 12 meses e $28\% \pm 10\%$ aos 24 meses (Curva Kaplan-Meier), para o GI. A média da variação da PaO_2 no GI foi de $4,6 \pm 13,4\text{mmHg}$ aos 12 meses e de $15,5 \pm 15,5\text{mmHg}$ aos 24 meses. Nenhum paciente apresentou hipoxemia nem DVP no GII durante o período de estudo. Os parâmetros: idade, Child-Pugh, tabagismo, PaO_2 e

PaCO₂ iniciais, não identificaram os indivíduos com DVP que desenvolveram hipoxemia em dois anos de observação. Conclui-se que: Demonstramos o curso progressivo da SHP, mesmo em condições subclínicas; O risco estimado para hipoxemia em portadores de DVP foi de pelo menos 30% em dois anos; A identificação precoce do aparecimento da hipoxemia pode levar a um melhor entendimento da história natural da SHP e ser útil para a otimização da indicação do transplante de fígado e obtenção de melhores resultados.

Palavras-Chave: 1. Síndrome hepatopulmonar; 2. Hipoxemia; 3. Transplante de fígado; 4. História natural; 5. Progressão.

Hepatopulmonary syndrome (HPS), caused by abnormal intrapulmonary vasodilatation (IPVD), when associated with severe hypoxemia has been related to increased morbid-mortality in liver transplant candidates. The progression of hypoxemia in cirrhotic patients with IPVD is not well known. The aim of this study is to determine the probability of developing hypoxemia ($\text{PaO}_2 < 70\text{mmHg}$) in IPVD patients waiting for liver transplantation over two years. Thirty-two transplant candidates with IPVD detected by contrast-enhanced echocardiography (**GI**) were prospectively studied and the PaO_2 of them was measured at the start and at the end of 12 and 24 months. Eleven patients without IPVD were taken as control group (**GII**). Paired *t* test showed that mean PaO_2 was significantly lower at 24 months compared with basal mean at **GI** ($78,5 \pm 18,9$ vs $94,05 \pm 14,9$; $p=0,001$). **GI** patients had significantly lower mean PaO_2 at 12 months ($84,6 \pm 14,8$ vs $95,7 \pm 7,3$; $p=0,003$) and at 24 months ($78,5 \pm 19,0$ vs $88,7 \pm 7,1$; $p=0,036$) compared with **GII** patients. The Kaplan-Meier estimated ratio for the appearance of hypoxemia was approximately $10\% \pm 5\%$ at 12 months and $28\% \pm 10\%$ at 2 years. The mean variation for PaO_2 in **GI** patients was $4,6 \pm 13,4\text{mmHg}$ at 12 months and $15,5 \pm 15,5\text{mmHg}$ at the end of two years. There was no appearance of either hypoxemia or IPVD in **GII** patients. The variables: age, Child-Pugh score, smoking habit, pré-transplant PaO_2 and PaCO_2 values did not discriminated patients who presented hypoxemia during the period of two years study. In conclusion, we demonstrate prospectively the progressive course of HPS, even on it's subclinical stage; the estimated risk for the appearance of hypoxemia in patients with IPVD was at least 30% at the end of 2 years. The identification of the early appearance of

hypoxemia can lead to a better understanding of the hepatopulmonary syndrome natural history and may be helpful to optimize timing and to predict the outcomes of liver transplantation.

Key-Words: 1. Hepatopulmonary syndrome; 2. Hypoxemia; 3. Liver transplantation; 4. Natural history; 5. Progression.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

“... The tantalizing problem of the connective link in cirrhotic patients between oxygen unsaturation and possible arteriovenous shunting in the lungs remains unsolved, and any relation between arterial unsaturation and pulmonary vasodilation remains obscure...”

Berthelot et al., 1966⁽¹⁾

Doenças hepáticas associam-se a um espectro variado de condições patológicas pulmonares, de relevante implicação clínica.⁽²⁾ Doenças cardiopulmonares intrínsecas, tais como insuficiência cardíaca congestiva ou *cor pulmonale* na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), podem cursar com congestão hepática por aumento de fluxo sanguíneo retrógrado no fígado normal. Por outro lado, complicações pulmonares específicas estão associadas à presença da doença hepática e/ou hipertensão portal, tais como hidrotórax hepático, atelectasias e anormalidades na vasculatura pulmonar.⁽²⁻⁶⁾ Com o sucesso do transplante de fígado, estas síndromes vasculares vêm ganhando importância crescente nos últimos anos, devido ao seu impacto na morbimortalidade dos candidatos ao transplante de fígado,^(4,7-11) sendo o assunto de interesse neste estudo.

A interação fígado-pulmão se estabelece em decorrência da relação anatômica entre os dois órgãos: o fluxo sanguíneo venoso provindo do fígado e sistema portal ao passar pelos sistemas capilar e arterial pulmonar, sofre um impacto suave, em condições normais, devido à alta complacência da vasculatura pulmonar. Na presença de alterações hemodinâmicas, como na hipertensão portal, observa-se uma crítica influência do fígado na regulação do

tônus e também na angiogênese pulmonar. Ocorre um variado espectro de alterações, desde vasodilatação e/ou fístulas na região pré-capilar, com baixos níveis de resistência vascular, consistente com o que se denomina Síndrome hepatopulmonar (SHP), até, em seu extremo oposto, alterações plexogênicas, com altos níveis de resistência vascular, levando a um estado de hipertensão arterial pulmonar, a Síndrome portopulmonar, configurando, portanto, entidades fisiopatologicamente distintas.^(7,8,12)

O termo Síndrome Hepatopulmonar foi utilizado pela primeira vez por Kennedy e Knudson em 1977,⁽¹³⁾ para caracterizar um subgrupo de pacientes com associação de hipoxemia grave e dilatação vascular pulmonar na presença de doença hepática.⁽⁴⁾

Do ponto de vista funcional, este quadro de vasodilatação no leito vascular pulmonar associado ao hiperfluxo decorrente da circulação hiperdinâmica da cirrose, leva a um estado de disfunção do tipo difusão-perfusão com prejuízo da troca gasosa. Isto ocorre por um aumento na distância para a difusão passiva de oxigênio inspirado (em situação normal o diâmetro dos capilares variam de 8 a 15 μm e na presença da SHP pode alcançar 15 a 500 μm), associado à redução do tempo do fluxo de sangue através da circulação pulmonar.⁽¹⁴⁾ Além disto, o excesso de perfusão em relação à quantidade de ventilação alveolar leva a um desequilíbrio da relação Ventilação-perfusão (V_A/Q), sendo este mais acentuado em regiões com normalmente baixa relação V_A/Q , como as regiões basais do pulmão.⁽¹⁴⁻¹⁹⁾ Desta forma o efeito gravitacional aumentando o fluxo sanguíneo nas bases exacerba este desequilíbrio levando à hipoxemia em posição ortostática. A

correspondência clínica a estes efeitos são a ortodeoxia e platipnéia, sendo a gravidade da hipoxemia e o aparecimento de baqueteamento digital proporcional ao grau de desequilíbrio V_A/Q .^(8,12,14,16,18,20,21) A vasodilatação pré capilar pulmonar com telangiectasias pleurais tem sido o mais proeminente achado *pós mortem*,^(1,22,23) enquanto que os *shunts* anatômicos verdadeiros por comunicações arteriovenosas têm sido observados em poucos casos.^(24,25)

Com relação à patogenia, a teoria mais aceita é a de que substâncias humorais produzidas no leito esplâncnico e metabolizadas pelo fígado em indivíduos saudáveis, ganham acesso à circulação pulmonar, em pacientes cirróticos, através de vasos colaterais portosistêmicos.^(5,11,26) Por outro lado a vasculatura pulmonar exposta repetidamente ao fluxo sanguíneo aumentado potencializaria a atividade destas substâncias.^(8,26-28) O óxido nítrico (NO) tem sido considerado um importante mediador implicado na patogênese da Síndrome Hepatopulmonar.^(25,27,28) Nas células musculares lisas existem receptores para endotelina do tipo A (ET-A), responsáveis pela vasoconstrição e proliferação, e receptores tipo B (ET-B), encontrados também no endotélio, os quais desencadeiam a vasodilatação endotélio dependente, através da liberação de NO.⁽²⁹⁾ No modelo de cirrose em ratos induzida pela ligadura do ducto biliar comum, constatou-se aumento da expressão e atividade da enzima NO sintase pulmonar desencadeada por aumento de produção hepática de Endotelina-1, tendo como consequência síntese aumentada de NO no endotélio vascular pulmonar.^(28,29,5)

Com relação aos sinais e sintomas clínicos, a presença de telangiectasias tem sido considerada o marcador mais sensível, sendo a associação de

hipertensão portal, telangiectasia, baqueteamento digital e hipoxemia fortemente sugestiva de SHP.^(4,30,31) A dispnéia, principalmente desencadeada pela posição ortostática (platipnéia) é um sintoma característico, mas incomum e, além disto não é específico. Anemia, ascite e efusão pleural, são as explicações mais comuns para dispnéia em pacientes cirróticos. O baqueteamento digital e cianose estão presentes em casos mais graves de SHP,⁽⁴⁾ e, em alguns, a cianose aparece somente em posição ortostática, caracterizando ortodeoxia, podendo também ser detectada por oximetria de pulso.^(30,32) Alguns relatos foram publicados referentes à embolização arterial causando complicações graves tais como acidente vascular cerebral, hemorragia e abscesso cerebral.^(33,34)

O Ecocardiograma transtorácico com contraste tem sido considerado um método diagnóstico de alta sensibilidade para evidenciar dilatação vascular pulmonar (DVP)⁽³⁵⁾ e estudos têm demonstrado até 47% de positividade neste exame em pacientes cirróticos,^(5,36,43) aumentado sua sensibilidade quando utilizada a técnica transesofágica.⁽⁶⁷⁾ Entretanto esta técnica pode apresentar contra indicação relativa em pacientes com varizes esofagianas⁽¹¹⁾ A dilatação vascular pulmonar também pode ser detectada e quantificada pela cintilografia perfusional utilizando macroagregados de albumina marcada.^(31,37,38) No entanto, é considerada menos sensível do que a ecocardiografia transesofágica^(3,11,39) e tem a desvantagem de não diferenciar comunicações intra-cardíacas de dilatações vasculares intrapulmonares.^(11,37) Também a angiografia pulmonar pode ser utilizada, mas é considerada um método invasivo e indicada terapeuticamente para embolização das comunicações

artéριοvenosas.^(31,40,41) De acordo com as diretrizes da Força Tarefa da Sociedade Respiratória Européia de 2004, o diagnóstico da SHP é feito pela presença de doença hepática em associação com DVP e desoxigenação arterial, sendo sua gravidade classificada pelo grau de hipoxemia, na presença de $P(A-a)O_2 \geq 15\text{mmHg}$, de acordo com a tabela abaixo:⁽¹¹⁾

Estágio	PaO ₂ (mmHg)
Leve	≥ 80
Moderado	< 80 e ≥ 60
Grave	<60 e ≥ 50
Muito grave	<50 (<300 sob O ₂ a100%)

Estudos demonstram que até 47% dos pacientes com cirrose e hipertensão portal apresentam vasodilatação pulmonar detectável, e que até 15% desenvolverão alteração no tono vascular suficiente para produzir anormalidade evidente na oxigenação arterial, expressando-se por hipoxemia em graus variados: de leve até grave intensidade e, neste caso, requerendo oxigenoterapia contínua.^(35,36,42-44)

O prognóstico da SHP é ruim sem o transplante, com taxas de mortalidade até 41% em aproximadamente 2 anos.^(45,46) Muitos tratamentos têm sido utilizados para SHP sem clara vantagem,⁽⁴⁷⁻⁵²⁾ sendo o transplante hepático considerado atualmente seu único tratamento eficaz, levando à recuperação de até 85% dos pacientes.^(4,53) Por outro lado a taxa de mortalidade é aumentada no pós-operatório do transplante hepático em relação aos não portadores da SHP. Êmbolos hemorrágicos cerebrais e hipoxemia com

ventilação prolongada foram complicações descritas.^(54,55) A coexistência de doença crônica do fígado e disfunção pulmonar tem importantes implicações para o transplante hepático: a sobrevida pós operatória de 1 ano é de 65% a 80% para a SHP.⁽⁹⁾ Em estudos retrospectivos, o grau de hipoxemia e a gravidade do *shunt* intrapulmonar podem se correlacionar com maior risco operatório, comprometendo os resultados cirúrgicos.⁽⁵⁶⁾

Existe alta proporção de pacientes com doença hepática avançada (Child-Pugh C) e hipoxemia grave,^(9,19,34,46) porém a presença de hipoxemia não tem sido consistentemente correlacionada com a gravidade da doença hepática nos estudos publicados.^(30,38,57) Tem sido descrito que alterações de troca gasosa, ocasionalmente, podem anteceder o desenvolvimento da disfunção hepática, e também pode ser observada uma gradativa diminuição da oxigenação, a despeito da função hepática estável.⁽¹⁹⁾ Portanto, é razoável supor que um estado de disfunção pulmonar subclínica preceda o início dos sintomas pulmonares por meses ou anos,^(2,16) porém, são escassos os estudos sobre o aparecimento ou progressão da hipoxemia.^(56,58)

Desta forma, a presença de DVP na ausência de hipoxemia corresponde a uma expressão subclínica da SHP,^(5,11) mas poucos estudos prospectivos com este subgrupo de pacientes tem sido publicados. O curso natural de anormalidades leves de oxigenação devido à DVP não é completamente conhecido e a sua significância clínica não foi ainda estabelecida.

Considerando estes aspectos, o objetivo deste estudo prospectivo foi determinar a probabilidade do desenvolvimento de hipoxemia em pacientes com dilatação vascular pulmonar, na lista de espera para transplante de fígado.

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1. Desenho do Estudo

Este é um estudo prospectivo de coorte planejado para estimar a probabilidade de pacientes candidatos ao transplante de fígado com SHP subclínica tornarem-se hipoxêmicos em um período de 2 anos.

Os candidatos ao transplante de fígado referenciados à nossa Unidade são submetidos a protocolo multidisciplinar pré-estabelecido (Anexo 1) para avaliar a indicação do transplante e inclusão em lista de espera. No período do estudo, os pacientes eram internados por aproximadamente dez dias para realização deste protocolo. Os seguintes exames realizados nesta avaliação foram considerados basais para este estudo (protocolo do estudo, Apêndice 1):

- Exame clínico
- Exames laboratoriais de rotina, incluindo testes de função hepática
- Exame radiológico simples do tórax
- Testes de função pulmonar
- Gases sanguíneos arteriais
- Ecocardiograma Doppler contrastado com microbolhas

A partir da avaliação inicial, os pacientes em lista de espera foram reavaliados ambulatorialmente, em intervalos de 3 a 6 meses, por um período de 2 anos, ou até o transplante ou óbito, com os seguintes procedimentos:

- Exame clínico
- Coleta de gasimetria arterial em ar ambiente

- Ecocardiograma contrastado somente para os indivíduos negativos para DVP

Os resultados foram analisados considerando serem basais à época da entrada no estudo, e ao final de 12 e 24 meses, com o objetivo de avaliar a taxa anual do desenvolvimento de hipoxemia.

2.2. Seleção de Pacientes

2.2.1. Critérios de Inclusão

- Maiores de 18 anos, de ambos os sexos;
- Candidatos ao transplante de fígado, portadores de doença hepática crônica, submetidos consecutivamente à avaliação pré-operatória multidisciplinar padronizada.

2.2.2. Critérios de Exclusão

- Portador de doença cardiopulmonar;
- Inabilidade em colaborar com os testes de função pulmonar;
- Recusa em participar do estudo.

Um total de 88 pacientes consecutivos foram submetidos à avaliação pré-operatória durante o período de janeiro de 2001 a dezembro de 2002. Destes, 20 pacientes não tinham realizado estudo ecocardiográfico contrastado no

período de inclusão do estudo, então 68 pacientes que o realizaram foram recrutados para o protocolo de seguimento. Dos pacientes recrutados, 25 pacientes não foram considerados para a análise final porque 11 não completaram o estudo com o segundo ecocardiograma, 08 foram a óbito e os 06 restantes, submetidos ao transplante antes do final do protocolo. Desta forma, uma coorte de 43 pacientes, em lista de espera para o transplante, que completaram o protocolo, constituíram a casuística deste estudo e foram seguidos prospectivamente por um período de 2 anos.

De acordo com o resultado do primeiro ecocardiograma foram divididos em 2 grupos, sendo: Grupo I = DVP positivo, grupo de estudo ou portadores de dilatação vascular pulmonar, n= 32; Grupo II = DVP negativo, grupo controle, pela ausência de dilatação vascular pulmonar, n=11.

2.3. Definições

O diagnóstico de cirrose foi comprovado por investigação apropriada incluindo três ou mais dos seguintes critérios: clínicos, bioquímicos, ultrassonográficos, radiológicos e histopatológicos.⁽⁵⁹⁻⁶²⁾ Todos os pacientes preencheram os critérios mínimos para inclusão no cadastro técnico único do Ministério da Saúde para transplante de fígado (lista única), após terem sido submetidos aos exames do protocolo de avaliação pré transplante padronizado na Unidade de transplante de fígado local (Anexo 1).

A gravidade da doença hepática foi estabelecida utilizando o sistema de escore de Child-Pugh.⁽⁶³⁾

O valor de corte para PaO₂ abaixo de 70mmHg (PaO₂<70mmHg) foi utilizado para definição de hipoxemia.^(9,10,34,36,55,64-66)

A combinação de hipoxemia, ecocardiograma contrastado positivo e doença hepática foi considerada critério diagnóstico para SHP.^(4,9,11) Na ausência de hipoxemia, em pacientes com DVP, considerou-se SHP subclínica.^(3,4,10,11,36)

2.4. Procedimentos

Ecocardiografia contrastada com microbolhas: foi utilizado equipamento HDI 5000; ATL, Ultrasound (Bothell, WA,USA). O paciente era posicionado em decúbito lateral esquerdo. Através de acesso venoso periférico no membro superior, duas seringas eram conectadas em equipo de 3 vias. Após rápida administração de solução salina agitada manualmente entre duas seringas, em "bolus", o exame ecocardiográfico era executado. O estudo foi considerado positivo quando detectada a presença anormal do contraste (microbolhas) em câmaras cardíacas esquerdas, com atraso de 4 a 6 ciclos cardíacos após a opacificação das câmaras direitas.^(35,67,68) Todos os exames foram realizados pelo mesmo cardiologista.

Gasimetria arterial: as amostras foram obtidas por equipe treinada através de punção arterial periférica, após repouso de 15 minutos, em posição sentada, em ar ambiente, e enviadas imediatamente ao laboratório. As determinações foram feitas pelo equipamento Radiometer série ABL700 (Copenhagen, Dinamarca). Os resultados obtidos em condições clínicas não

estáveis que poderiam alterar a troca gasosa não foram considerados (exemplos: infecção respiratória, derrame pleural e ascite acentuados, HDA, encefalopatia, PBE).

Testes de função pulmonar: foram conduzidos de acordo com as especificações da American Thoracic Society,⁽⁶⁹⁾ para fluxos expiratórios e diretrizes para testes de função pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia.⁽⁷⁰⁾ Os parâmetros da capacidade vital forçada (CVF), foram medidos através de espirômetro Collins GS Plus (Warren E. Collins, Inc. Braintree, MA, EUA), utilizando os valores de referência de Knudson.⁽⁷¹⁾

Análise estatística: os resultados foram expressos como média e desvio padrão. Quando aplicáveis, utilizou-se o Teste *t* de Student e o teste exato de Fisher para comparação entre os grupos. Para análise de probabilidade foi utilizado o método de Kaplan-Meier. A significância estatística foi considerada para $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. Cada participante concordou em participar do estudo mediante a assinatura do termo de consentimento informado.

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

Do total de 68 indivíduos que realizaram ecocardiograma contrastado, 40 (58,8%) foram positivos, e 28 (41,1%), negativos para a presença de DVP. Destes, uma coorte de 43 pacientes completou o protocolo de estudo e foi acompanhada durante dois anos dividida em dois grupos, de acordo com o resultado do primeiro ecocardiograma: DVP positivos (GRUPO I), n=32 e DVP negativos (GRUPO II), n=11.

As características clínicas e demográficas dos pacientes integrantes dos dois grupos estão apresentadas na **Tabela 1**. Não houve evidência de diferença entre as médias dos parâmetros demográficos apresentados entre os dois grupos.

A média do tempo de seguimento para o GRUPO I foi de 14,5 meses (de 3 a 24 meses) e para o GRUPO II foi de 17,4 meses (3 a 24 meses). Não houve evidência de diferença entre os tempos de seguimento nos dois grupos ($p=0,29$).

A causa mais comum de cirrose foi hepatite por vírus C nos dois grupos (34,4% e 27,3%, respectivamente no GI e GII). Não houve evidência de diferença entre os dois grupos para Álcool, VHC e VHB. Para as demais etiologias, não houve possibilidade de realização de avaliação estatística inferencial devido ao um número pequeno de pacientes relacionados a cada uma delas.

De acordo com a classificação de Child-Pugh, todos tinham cirrose avançada (graus B e C). Não houve evidência de diferença na proporção de

Child-Pugh segundo grupo. A presença de baqueteamento digital e dispnéia foi infrequente, mas 34,4% dos indivíduos do **GI** e 45,5% do **GII** tinham telangiectasias, e houve maior frequência de casos de ascite no **GII** (63,8%) em comparação ao **GI** (12,5%) com diferença significativa ($p=0,002$).

Na entrada do estudo, dois pacientes (6%) do Grupo I, apresentavam SHP e foram seguidos para verificar a evolução da hipoxemia. Os 41 pacientes restantes sem hipoxemia integraram uma coorte com a finalidade de se avaliar a probabilidade de desenvolver hipoxemia ou DVP.

A **Tabela 2** mostra os testes de função pulmonar e sua comparação entre os 2 grupos. Considerando o exame espirométrico, houve evidência de que a média da capacidade vital forçada (% do previsto) no Grupo I foi maior ($93,7\pm 17,3$ vs $75,4\pm 14,2$; $p=0,001$). Os resultados da gasimetria inicial mostraram que o valor médio da $PaCO_2$ estava abaixo do limite normal nos dois grupos tendo sido atribuído à hiperventilação. Não houve evidência de diferença entre as médias dos parâmetros gasimétricos iniciais (basais) nos dois grupos.

Os valores individuais da PaO_2 obtidos em diferentes intervalos de tempo (basal e ao final de 12 e 24 meses de seguimento) dos dois grupos, estão apresentados nas **Tabelas 3 e 4**, e seus valores médios foram comparados às medidas basais (**Figura 1**). Todos os pacientes tinham pelo menos duas medidas de PaO_2 durante o protocolo de estudo. Houve evidência de que a média da PaO_2 no Grupo II foi maior aos 12 meses ($p=0,003$) e aos 24 meses ($p=0,036$) com relação ao Grupo I. Houve queda mediana de $4,6 \pm 13,4$ e $15,5 \pm$

15,5 mmHg na PaO₂ ao final de 12 e 24 meses, respectivamente, para o Grupo I, e de 1,9 ± 16,4 e 3,2 ± 16,0 mmHg, respectivamente, para o Grupo II.

Ao final do primeiro ano de seguimento, 12 pacientes (37,5%) do Grupo I que permaneceram sem hipoxemia e 05 (45,4%) do Grupo II não foram reexaminados aos 24 meses, por óbito ou porque foram transplantados.

Considerando os valores intra-grupo e utilizando teste *t* para amostras pareadas, houve evidência de que a média dos valores da PaO₂ aos 24 meses foi significativamente menor quando comparada à média basal (78,5 ± 18,9mmHg vs 94,05 ±14,9mmHg; *p*= 0,001) no Grupo I. Não houve diferença significativa entre as médias das amostras pareadas entre os intervalos de tempo, no Grupo II.

Com relação aos dois pacientes do Grupo I inicialmente hipoxêmicos, o paciente nº 13 que apresentava a PaO₂ basal de 61mmHg, apresentou acentuada queda aos 12 meses (52mmHg) e aos 24 meses (33mmHg), permanecendo sob oxigenoterapia contínua, tendo recusado o transplante e ido a óbito por abscesso cerebral, após o final deste estudo. O paciente nº 8, com a PaO₂ basal de 55mmHg, aos 12 meses teve aumento para 65mmHg, tendo ido a óbito por complicações hepáticas em lista de espera para o transplante. (**Tabela 3**).

Dos 30 pacientes inicialmente sem hipoxemia do Grupo I, seis tornaram-se hipoxêmicos, sendo três ao final de 12 meses e os outros três, ao final de 24 meses. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores médios dos seguintes parâmetros entre estes indivíduos que tornaram-se hipoxêmicos e os que permaneceram sem hipoxemia: idade (*p*=0,08); Child-

Pugh ($p=0,86$); tabagismo ($p=0,22$); PaO₂ inicial ($p=0,42$) e PaCO₂ inicial ($p=0,20$). A seqüência de valores da PaO₂ no grupo dos 30 pacientes está representada na curva Kaplan-Meier, e a **Figura 2** expressa a probabilidade acumulada de desenvolver hipoxemia (PaO₂<70 mmHg) em um período de dois anos. A probabilidade de tornarem-se hipoxêmicos foi de $10 \pm 5\%$ aos 12 meses, e aos 24 meses aumentou para $28 \pm 10\%$.

Nenhum paciente do grupo II tornou-se hipoxêmico ou apresentou DVP no período de seguimento.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos indivíduos estudados.

	GRUPO I	GRUPO II	valor-p
Pacientes (n)	32	11	
Sexo (M/F)	23/09	08/03	
Proporção Masc	71,80%	72,70%	0,96
Idade (anos)*	43,70±14,00	42,60 ± 15,60	0,85
Tabagismo			0,81
Não fumante	18 (56,20%)	07 (63,60%)	
Ex-fumante	09 (28,10%)	02 (18,10%)	
Fumante	05 (15,60%)	02 (18,10%)	
Tempo de diagnóstico (meses)*	32,00 ± 25,70	31,00 ± 26,30	0,91
Etiologia da Doença Hepática			
VHC	11 (34,40%)	03 (27,30%)	0,06
Álcool	05 (15,60%)	02 (18,20%)	0,45
VHB	04 (12,50%)	01 (9,00%)	0,06
Álcool+VHC	0	01 (9,00%)	
VHB+VHC+Álcool	0	01 (9,00%)	
Neoplasia+VHC+Álcool	01 (3,10%)	0	
Fibrose	02 (6,20%)	0	
Autoimune	01 (3,10%)	0	
Doenças colestáticas	01 (3,10%)	0	
Criptogênica	01 (3,10%)	01 (9,00%)	
Outras	06(18,70%)	02 (18,20%)	
Escore Child-Pugh			0,94
A	0	0	
B	17 (53,10%)	06 (54,50%)	
C	15 (46,90%)	05 (45,50%)	
Achados Clínicos			
Ascite	04 (12,50%)	07 (63,60%)	0,002
Baqueteamento digital	03 (9,40%)	0	0,58
Spiders	11 (34,40%)	05 (45,50%)	0,72
Dispneia	03 (9,40%)	01 (9,00%)	1,00

VHC= vírus de hepatite C; VHB= vírus de hepatite B; * Valores médios ± DP.

Tabela 2. Testes de função pulmonar. Comparação entre os valores médios nos dois grupos.

	GRUPO I (n=32)	GRUPO II (n=11)	valor – p
CVF (%prev)	93,70 ± 17,30	75,40 ± 14,20	0,001
VEF ₁ /CVF (%)	81,50 ± 8,70	85,10 ± 10,60	0,35
PaO ₂ (mmHg)	90,60 ± 14,60	93,20 ± 11,80	0,55
PaCO ₂ (mmHg)	31,50 ± 5,30	32,40 ± 3,50	0,49
pH	7,44 ± 0,03	7,43 ± 0,03	0,37

CVF= capacidade vital forçada; VEF₁= volume expiratório forçado no 1º segundo; PaO₂= pressão parcial arterial de oxigênio; PaCO₂= pressão parcial arterial de gás carbono; prev= previsto; Valores expressos como média ± DP.

Tabela 3. Valores individuais da PaO₂ (mmHg), por intervalo de tempo, dos pacientes com DVP (Grupo I).

DVP Positivos Nº ordem	Valor da PaO ₂		
	Basal	12M	24M
1	96,0	75,9	66,0
2	113,4	100,0	71,0
3	81,7	...	78,0
4	104,3	106,0	...
5	105,0	...	93,0
6	107,5	100,0	106,0
7	96,0	...	80,4
8	55,0	65,0	...
9	75,2	69,0	...
10	70,0	112,0	...
11	84,0	...	81,0
12	77,0	84,0	...
13	61,0	53,0	33,0
14	105,0	...	59,0
15	101,0	97,0	...
16	71,0	65,0	62,0
17	96,9	79,5	74,9
18	100,7	...	87,0
19	95,0	...	82,0
20	80,8	66,0	...
21	89,0	94,1	...
22	91,7	76,0	...
23	86,0	74,9	63,0
24	89,0	93,4	...
25	105,0	94,0	...
26	80,0	76,1	...
27	80,0	94,0	97,0
28	93,2	75,9	...
29	96,0	90,0	...
30	92,0	82,0	...
31	115,6	98,0	110,0
32	104,0	95,0	91,5
Média	90,56	84,63	78,51
Desvio padrão	14,62	14,83	18,96
Nível de confiança (95,0%)	5,27	6,12	9,74

... Dados não disponíveis

Tabela 4. Valores individuais da PaO₂ (mmHg), por intervalo de tempo, dos pacientes sem DVP (Grupo II).

DVP Negativos	Valor da PaO ₂		
	Nº ordem	Basal	12M
1	80,4	108,0	...
2	87,0	...	97,0
3	85,0	102,0	92,0
4	103,0	100,4	...
5	105,0	84,0	95,0
6	103,2	98,8	80,0
7	88,3	93,5	...
8	99,0	85,0	81,0
9	73,0	95,0	88,2
10	91,0	94,8	...
11	110,7	96,0	...
Média	93,23	95,75	88,86
Desvio padrão	11,75	7,30	7,13
Nível de confiança (95%)	6,94	4,52	5,70

...Dados não disponíveis

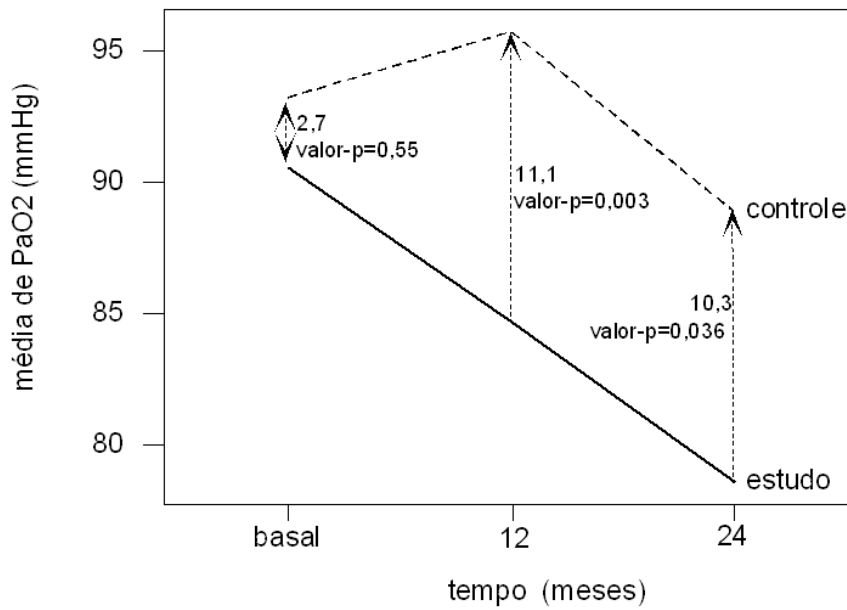


Figura 1. Comparação entre os valores médios da PaO₂ (mmHg), por intervalo de tempo dos dois grupos.

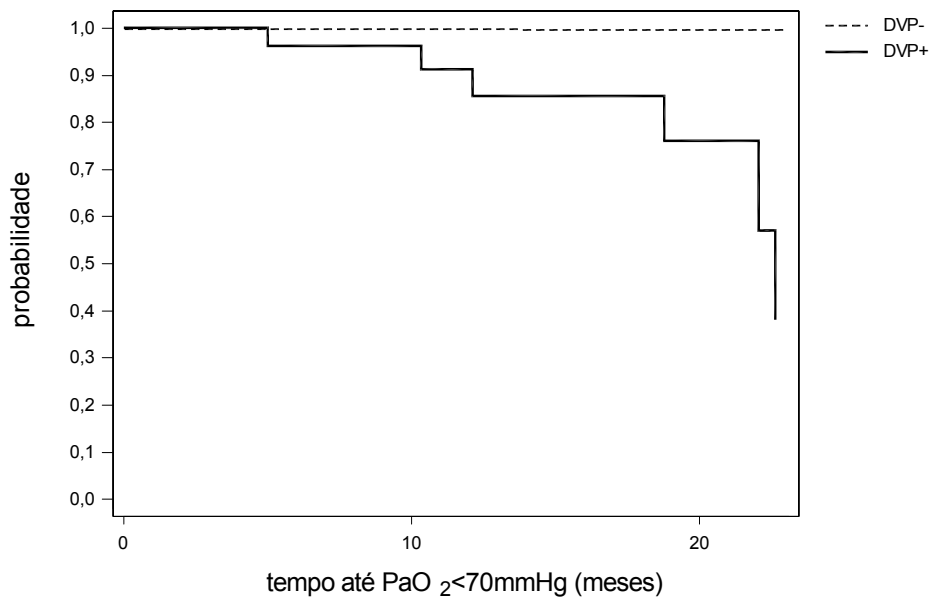


Figura 2. Curva Kaplan-Meier para o desenvolvimento de hipoxemia no período de dois anos para os dois grupos (*Log-rank*: $p=0,09$)

4. DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

Neste estudo prospectivo demonstramos o aparecimento progressivo de hipoxemia em uma coorte de 30 pacientes cirróticos com DVP sem anormalidades evidentes da oxigenação arterial. Considera-se até o momento que pacientes cirróticos com DVP sem hipoxemia evidente são portadores de uma forma subclínica ou frustra da SHP,^(4,11,34,43) sendo que o seu curso clínico e o comportamento da PaO₂ não são bem conhecidos.^(56,58)

Nós encontramos a prevalência de 58,8% de DVP em candidatos ao transplante submetidos à avaliação pré-operatória. Na literatura, a frequência descrita de DVP em cirróticos é variável na faixa de 13 a 47%.^(27,32,34-36,38,39,43,65) Esta variabilidade pode ser explicada por diferentes fatores tais como: alta sensibilidade do método diagnóstico, diferentes critérios de seleção de candidatos ao transplante e diferentes protocolos para rastreamento de SHP. Neste estudo, todos os candidatos ao transplante realizaram consecutivamente o estudo ecocardiográfico contrastado, mesmo sem sinais clínicos de anormalidade de oxigenação arterial. Estes foram infrequentes, à exceção de telangiectasias, presentes em 34,4% dos casos no Grupo I, o que está de acordo com a literatura: considera-se que é o mais sensível marcador para SHP.^(3,4,7,34,72) A cianose e o baqueteamento digital, quando presentes no cirrótico, são fortemente sugestivos desta síndrome,^(4,31) mas são infrequentes e encontramos a presença de baqueteamento digital somente em 9,4% dos nossos pacientes e somente os dois pacientes com SHP ao início do seguimento apresentavam cianose. A expressão oligossintomática desta

complicação pulmonar da doença hepática em nossos pacientes era esperada, considerando que eles representam um estadió precoce da SHP, pois os sinais e sintomas clínicos relatados estão geralmente relacionados à maior gravidade da SHP, ou seja, portadores de $PaO_2 < 60\text{mmHg}$.

A prevalência de SHP na amostra estudada foi de 6%. Nesta coorte todos os pacientes apresentavam grau moderado ou grave da doença hepática (Child-Pugh B ou C), como observado em outros estudos.^(34,36,50,65) Mesmo considerando que os estudos não demonstram consistentemente associação entre a gravidade da doença hepática e grau de hipoxemia,^(11,19,34,50) observa-se que pacientes com Child-Pugh C têm risco aumentado para o desenvolvimento de SHP.^(34,36,65) Da mesma forma, a etiologia da doença hepática não parece influenciar o desenvolvimento da SHP,^(34,65) mesmo considerando bias de seleção pela alta percentagem de cirróticos por VHC e álcool referidos aos centros transplantadores.⁽³⁶⁾ O mesmo ocorreu em nossa série.

Os dois grupos estudados não diferiram com relação aos testes de função pulmonar, com exceção da CVF (%), com valor médio menor no Grupo II, atribuído à restrição ventilatória pela maior frequência de ascite neste grupo. Observamos a presença de hipocapnia ($PaCO_2 < 45\text{mmHg}$) nos dois grupos, consistente com a hiperventilação frequentemente observada no hepatopata.⁽¹¹⁾

À época da entrada no estudo, dois pacientes (6%) exibiam hipoxemia ($PaO_2 < 70\text{mmHg}$), preenchendo os critérios para SHP. Nos estudos prévios, esta proporção é variável principalmente devido aos diferentes valores de corte adotados para definição de hipoxemia arterial na SHP.^(27,34,37) Atualmente

considera-se o cálculo da diferença entre a tensão alveolar e arterial de oxigênio [$P(A-a)O_2$] mais sensível que a medida da PaO_2 para detecção precoce das anormalidades de troca gasosa,^(4,7,11) com prevalência de até 40% quando este parâmetro é utilizado. Quando o valor de corte de $<70\text{mmHg}$ é considerado, a prevalência da SHP varia de 5 a 25%.^(34-37,43,65) Ao final do seguimento de nosso estudo, um total de 8 pacientes (25%) apresentavam hipoxemia, estando estas taxas de acordo com os autores mencionados anteriormente. Estudamos algumas variáveis demográficas (sexo, idade) e clínicas (tabagismo, gravidade da doença hepática, PaO_2 e $PaCO_2$ iniciais) que pudessem ser preditoras da evolução para hipoxemia com relação aos seis pacientes que tornaram-se hipoxêmicos e nenhuma mostrou-se significativa. Outras variáveis clínicas não foram estudadas neste protocolo

A maior contribuição do nosso estudo foi demonstrar um curso progressivo da SHP subclínica, através da taxa de probabilidade de deterioração da oxigenação arterial em um grupo de pacientes com DVP. Não encontramos na literatura estudos prospectivos demonstrando o surgimento de hipoxemia em pacientes portadores de DVP. Swanson *et al.*⁽⁶⁴⁾ publicou estudo retrospectivo documentando mudanças da PaO_2 pré e pós-transplante, em pacientes com diagnóstico de SHP sendo em sua maioria, hipoxêmicos graves. A média da queda da PaO_2 encontrada nesse estudo foi de $4,6\text{mmHg}$ por ano, enquanto se encontravam em lista de espera para o transplante. Como a casuística é diferente da nossa, a comparação desses dados é difícil. Entretanto podemos constatar que o declínio médio documentado nos nossos pacientes ao final de dois anos, de $15,5\text{mmHg}$, foi mais intenso do que aquele

observado nos pacientes hipoxêmicos estudados na série estudada por Swanson. O mesmo ocorreu com o paciente nº 13, com SHP grave, quando apresentou declínio de 28mmHg ao final de dois anos. Além disso, nenhum paciente sem DVP tornou-se hipoxêmico ou DVP positivo no período do estudo.

Embora não façam parte dos objetivos propostos para este estudo, os resultados observados acima são importantes para o entendimento da história natural da Síndrome hepatopulmonar, e foram relatados pela sua relevância clínica.

De acordo com a curva Kaplan-Meier, o risco anual estimado de hipoxemia ($PaO_2 < 70\text{mmHg}$) foi de pelo menos 30% ao final de 2 anos após a detecção da DVP. Também demonstramos redução estatisticamente significativa da média da PaO_2 aos 12 e 24 meses, em relação a pacientes DVP negativos.

Estes dados da história natural da SHP não tinham sido descritos na literatura até o final deste estudo.

Nós devemos analisar algumas limitações deste estudo tais como o tamanho reduzido da amostra e o fato de que 12 pacientes (35,5%) que não se encontravam hipoxêmicos aos 12 meses, não tiveram a medida da PaO_2 aos 24 meses por óbito ou porque foram transplantados. Estas limitações podem potencialmente subestimar os achados, entretanto, não invalidam a expressão maior de nossos resultados.

Estudos prospectivos sobre anormalidades de oxigenação em pacientes em lista de espera para transplante são escassos na literatura. Krowka *et al.*⁽⁵⁶⁾

demonstraram, em um relato de caso bem documentado, hipoxemia progressiva e grave em um período de 2 a 4 anos em três pacientes com SHP. Enfatizou que hipoxemia progressiva foi considerada indicação para o transplante em todos os três pacientes, mesmo em condições de função hepática estável. Colle *et al.*⁽⁵⁸⁾ demonstraram um aumento da $P(A-a)O_2$ em uma série de pacientes cirróticos com $P(A-a)O_2$ normal durante o seguimento de 1 a 18 meses. Entretanto, a investigação de DVP não foi incluída neste estudo. Este fato, associado a outras diferenças de metodologia, dificultam a comparação com nossa série. Além disso, somente 58,6% dos indivíduos inicialmente com $P(A-a)O_2$ normal, tinham pelo menos duas medidas de gases arteriais durante o seguimento de Colle *et al.*⁽⁵⁸⁾ Estes dados demonstram as dificuldades deste tipo de estudo devido à perda acentuada de pacientes durante o seguimento, provavelmente pela alta morbimortalidade relacionada à doença hepática avançada, como também ocorreu em nosso estudo.

Nossos achados, ao mostrar o potencial evolutivo da hipoxemia no período de 1 a 2 anos em paciente com DVP, indicam que coleta seriada de gases arteriais em pacientes oligossintomáticos candidatos ao transplante após o diagnóstico de DVP pode levar à detecção precoce da hipoxemia, e auxiliar na determinação do significado clínico deste subgrupo de pacientes para o transplante. Considerando que a hipoxemia grave ($PaO_2 < 50\text{mmHg}$) pode comprometer o resultado perioperatório do transplante,^(4,55) alguns pacientes poderiam ser beneficiados, antes de se tornarem hipoxêmicos graves, especialmente considerando a longa espera para o procedimento do transplante, que na nossa unidade varia de 1 a 3 anos.

Concluindo, nós demonstramos um curso progressivo da SHP mesmo em seu estágio subclínico, com queda média da PaO₂ de 15,5 mmHg ao final de 2 anos, sendo de pelo menos 30% a estimativa de risco para o desenvolvimento da hipoxemia em pacientes com DVP.

Identificar precocemente a hipoxemia pode levar a um melhor entendimento da história natural da SHP e ser útil para otimizar o melhor momento para indicação do transplante de fígado.

5. CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

1. Demonstramos o curso progressivo da SHP, mesmo em condições subclínicas.
2. Em pacientes com doença hepática, candidatos ao transplante de fígado, portadores de dilatação vascular pulmonar (DVP), demonstramos que ocorre hipoxemia ($PaO_2 < 70 \text{ mmHg}$) em dois anos.
3. O risco estimado para o desenvolvimento de hipoxemia em candidatos aos transplante de fígado, portadores de dilatação vascular pulmonar (DVP), não hipoxêmicos ($PaO_2 > 70 \text{ mmHg}$), foi de 10% no primeiro ano e 28% ao final do segundo ano.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver-lung spiders nevi. *N Engl J Med* 1966; 274: 291-298.
2. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of chronic liver disease and liver Transplantantion. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 407-418.
3. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000; 46: 1-4.
4. Lange PA, Stoller JK. The Hepatopulmonary Syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122:521-529.
5. Hervé P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, *et al.* Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11: 1153-1166.
6. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363:1461-1468.
7. Rodriguez-Roisin R, Agusti AGN, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992; 47: 897-902.
8. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000; 32:859-865
9. Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome: Recent Literature (1997 to 1999) and Implications for Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6 Supl 1: S31-S35.

10. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MAE, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, *et al.* Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: a report of multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 2004; 10: 174-182.
11. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé PH, Fallon MB. ERS Task Force. Pulmonary-Hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24:861-880.
12. Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome Versus Portopulmonary Hypertension: Distinctions and Dilemmas. *Hepatology* 1997; 25:1282-1284.
13. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977; 72: 305-309.
14. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Is severe arterial hypoxaemia due to hepatic disease an indication for liver transplantation? A new therapeutic approach. *Eur Respir J* 1994; 7:839-842.
15. Hedenstierna G, Söderman C, Eriksson LS, Wahren J. Ventilation-perfusion inequality in patients with non-alcoholic liver cirrhosis. *Eur Respir J* 1991; 4:711-717.
16. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, Batra P, Simmons MS. Pulmonary Dysfunction in Advanced Liver Disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 1991; 90: 693-700.

17. Thorens J-B, Junod AF. Hypoxaemia and liver cirrhosis: a new argument in favour of a "diffusion-perfusion defect". *Eur Respir J* 1992; 5: 754-756.
18. Krowka MJ, Dickson ER, Wiesner RH, Krom RAF, Atkinson B, Cortese DA. A Prospective Study of Pulmonary Function and Gas exchange following Liver Transplantation. *Chest* 1992; 102: 1161-1166.
19. Vachiéry F, Moreau R, Hadengue A, Gadano A, Soupison T, Valla D, *et al.* Hypoxemia in patients with cirrhosis: relationship with liver failure and hemodynamic alterations. *J Hepatol* 1997; 27: 492-495.
20. Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agusti AGN, Mastai R, Wagner, P D, Bosch,J. Gas Exchange and Pulmonary Vascular Reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1085-1092
21. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528-1537.
22. Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 1-15.
23. Lamps LW, Carson K, Bradley AL, Pinson CW, Johnson JE, Coogan AC, *et al.* Pulmonary vascular morphological changes in Cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl and Surg* 1999; 5: 57-64.
24. Robin ED, Horn B, Goris ML, Theodore J, Kessel AV, Mazoub J, *et al.* Detection, quantitation and pathophysiology of lung "spiders". *Trans Assoc Am Physicians* 1975; 88: 202-215.

-
25. Rolla G. Hepatopulmonary syndrome: role of nitric oxide and clinical aspects. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 303-308.
 26. Chang S-W, O'Hara N. Pulmonary circulatory dysfunction in rats with biliary cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 798-805.
 27. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Dutto L, Polizzi S, Scappaticci E, *et al.* Exhaled nitric Oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26: 842-847
 28. Fallon MB, Abrams GA, Luo B, Hou Z, Dai J, Ku DD. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997; 113:606-614
 29. Luo B, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1: a potential mediator of intrapulmonary vasodilatation in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 1997; 26: A390
 30. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary Syndrome: Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515-521.
 31. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: a pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 35-48.
 32. Gupta D, Vijaya DR, Gupta R, Dhiman RK, Bhargava M, Verma J, *et al.* Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3395-3399.

-
33. Abrams GA, Rose K, Fallon MB, McGuire BM, Bloomer JR, Van Leeuwen DJ, *et al.* Hepatopulmonary syndrome and venous emboli causing intracerebral hemorrhages after liver transplantation: a case report. *Transplantation* 1999; 68: 1-3.
 34. 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; 51: 853-859.
 35. Krowka MJ, Tajik J, Dickson ER, Wiesner RH, Cortese DA. Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in liver transplant candidates. Screening by Two-dimensional contrast-enhanced Echocardiography. *Chest* 1990; 97: 1165-1170.
 36. 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; 79: 42-48.
 37. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary síndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 1283-1288.
 38. Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, Krowka MJ, Fallon MB. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998; 114: 305-310.

39. Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Trepo C, *et al.* Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest* 1997; 111: 1236-1240.
40. Poterucha JJ, Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA, Stanson AW, Krom RAF. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology* 1995; 21:96-100.
41. Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome: What are we learning from interventional radiology, liver transplantation, and other disorders? *Gastroenterology* 1995; 109: 1009-1012. Editorials.
42. Stoller JK. As the liver goes, so goes the Lung. Editorials. *Chest* 1990; 97: 1028-1030
43. Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 516-519.
44. De BK, Sen S, Biswas PK, Biswas J, Maity AK. Clinical and haemodynamic aspects of hepatopulmonary syndrome in Indian patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 412-416.
45. Krowka MJ. Analysis & Commentary. *Transplantation* 2003; 15: 1446-1447.

-
46. Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Muller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1261-1264.
 47. Riegler JL, Lang KA, Johnson SP, Westerman JH. Transjugular Intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in Hepatopulmonary Syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 978-983.
 48. Song JY, Choi JY, Ko JT, Bae EJ, Kim HS, Noh CI, *et al.* Long-term aspirin therapy for hepatopulmonary syndrome. *Pediatrics* 1996; 917-920.
 49. Fallon MB. Methylene blue and cirrhosis: pathophysiologic insights, therapeutic dilemmas. *Ann Intern Med.* 2000; 133:738-740
 50. Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S, Lehr S, Müller C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Inter Med* 2000; 133: 701-706.
 51. Lasch HM, Fried MW, Zacks SL, Odell P, Johnson MW, Gerber DA, *et al.* Use of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt as a bridge to liver transplantation in a patient with severe hepatopulmonary Syndrome. *Liver Transpl* 2001; 7: 147-149.
 52. 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. *Gastroenterol* 2002; 122: 897-903.
 53. Hasegawa T, Kamiyama M, Azuma T, Sasaki T, Okada A, Miwatani T, *et al.* Reversal of intapulmonary arteriovenous shunting detected by two-

- dimensional contrast-enhanced echocardiography after liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 672-675
54. Egawa H, Kasahara M, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Fujita S, *et al.* Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. *Transplantation*. 1999; 67: 712-717.
55. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; 37: 192-197.
56. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, Pappas SC, Steers JL, Krom RAF, *et al.* Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for Liver Transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 44-53.
57. Krowka MJ, Wiseman G A, Burnett O L, Spivey J R, Therneau T, Porayko M K, *et al.* Hepatopulmonary Syndrome. A prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% Oxygen, and Brain uptake after ^{99m}Tc MAA Lung Scanning. *Chest* 2000; 118:615-620.
58. Colle I, Langlet P, Barriere E, Heller J, Rassiati E, Condat B, *et al.* Evolution of hypoxemia in patients with severe cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1106-1109.

59. Sherlock S, Dooley J. diseases of the liver and biliary system. 9^a ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1993. p.357-69.
60. Runyon BA. Ascites in liver diseases. In: Hubrich WS, Schaffner F, editors. Bockus: gastroenterology. 5^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p.2004-22.
61. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. In: Haubrich WS, Schaffner F. Bockus: gastroenterology. 5^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p.1988-2003.
62. Hyman PE, Tomomasa T. Small bowel motility. In: Haubrich WS, Schaffner F, editors. Bockus: gastroenterology 5^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 930-40.
63. Pugh RN, Murray-Lion IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973; 60: 646-649.
64. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. Hepatology 2005; 41: 1122-1129.
65. Martinez GP, Barberà JA, Visa J, Rimola A, Paré JC, Roca J, *et al.* Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. J Hepatol 2001; 34: 651-657.

-
66. 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; 15: 1482-1489.
 67. Aller R, Moya JL, Moreira V, Boixeda D, Cano A, Picher J, *et al.* Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography. Advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1243- 1248.
 68. Pavarino PR, Corbucci HAR, de Marchi CH, Mata PF, Godoy MF. Contrast echocardiography in the diagnosis of intrapulmonary vascular dilatations in patients eligible for liver transplantation. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82: 332-336.
 69. American Thoracic Society – Standardization of spirometry – 1987 update. *Am Rev Resp Dis* 1987; 136: 1285-1296.
 70. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia). *J Pneumol* 28 (Supl 3) – outubro de 2002.
 71. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 725-734.
 72. Andrivet P, Cadranel J, Housset B, Herigault R, Harf A, Adnot S. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. Effects of indomethacin. *Chest* 1993; 103: 500-507.

7. ANEXOS

Anexo 1. Protocolo padrão utilizado na Unidade de Transplante do HB.

Unidade de Transplante de Fígado FUNFARME/FAMERP	
Protocolo de avaliação para transplante	
Nome do Paciente: _____	Tipo Sanguíneo: _____
Registro: _____	Peso: _____ Kg
(colar etiqueta)	Altura: _____ m
	Circ. Tóraco-abd.: _____ cm
Sexo: M() F() Idade: _____ Nasc. _____/_____/_____ Data 1º atendimento _____/_____/_____	
Naturalidade: _____	Procedência: _____
Profissão: _____	Estado civil: _____
Endereço _____	Nº: _____
Bairro: _____	Cidade: _____ CEP: _____
Telefones para contato: _____	
RG: _____	CPF: _____ Mãe: _____
Causa da doença hepática: _____ tempo da doença: _____	
Estado Atual: _____	
Complicações/Nº Episódios: Ascite () Edema MMII () HDA () PBE () "TIPS" ()	
Encefalopatia () SHR () SHP () SPP () ↓ Estado geral () Letargia () Osteodistrofia ()	
Medicações em uso: _____	
Antecedentes: _____	
Etilismo () g/alcool/dia. Por quanto tempo: _____	
EF: P.A.= _____ mmHg; FC= _____ bpm; Desorientado (); Palidez ()++++	
Icterícia ()++++; Equimoses (); Petéquias (); "Spiders" (); Eritema palmar () Desnutrição ()	
Cárdio-vascular: _____	
Pulmonar: _____	
Abdome: _____	
Fígado-palpável () _____ cm L.H.C.; _____ cm L.M.; borda _____; cons. _____++++	
Baço-palpável () _____ cm R.C.E. / Ascite () / Cir. Colat. () / Massas abdominais ()	
Extremidades: _____	
Outros: _____	
Exames Complementares já realizados (US, EDA, Biópsia, CT, CPER. Outros): _____	
Data: _____	
H.D./Diagnóstico: _____ CHILD _____	
Entrada na lista: _____/_____/_____ Mudança de Status: ()_____/_____/_____ ()_____/_____/_____ ()_____/_____/_____	
Critério de inscrição: _____	
(Status: inativo/óbito/saída de lista)	
Entrevista com a família: _____/_____/_____	
Participantes/grau de parentesco _____	

Unidade de Transplante de Fígado FUNFARME/FAMERP
Protocolo de avaliação para transplante
FASE II

NOME DO PACIENTE:	
EXAME	___/___/___
US C/DOPPLER	
ESPIROMETRIA	___/___/___
GASOMETRIA	___/___/___
PH (7,37 a 7,43)	
pO ₂ (85 a 100)	
pCO ₂ (38 a 42)	
HCO ₃ (22 a 26)	
CO ₂ T (23 a 27)	
BE (+/- 2 mmol/l)	
Sat O ₂ (>= a 95%)	
	___/___/___
ECG	
	___/___/___
ECO-CARDIOGRAMA	
	___/___/___
CINTILOGRAFIA MIOCARDIO	
	___/___/___
CATETERISMO	

AVALIAÇÕES OBRIGATÓRIAS:

PNEUMOLOGIA	___/___/___
CARDIOLOGIA	___/___/___
DIP	___/___/___
PSICOLOGIA	___/___/___
ODONTOLOGIA	___/___/___
ANESTESIO	___/___/___
INTENSIVISTA	___/___/___
FISIOTERAPIA	___/___/___
NUTRIÇÃO	___/___/___
SERV. SOCIAL	___/___/___

8. APÊNDICES

Apêndice 1. Protocolo utilizado no estudo.

SERVIÇO DE TRANSPLANTE DE FÍGADO FICHA DE AVALIAÇÃO E ACOMPANHAMENTO – PNEUMOLOGIA

Idade _____ Sexo _____ Raça _____

Procedência _____

Profissão _____

Diagnóstico _____

PRÉ – OPERATÓRIO: _____/_____/_____ (1ª AVALIAÇÃO)

Queixa atual: _____

História clínica: _____

AP: _____

AF: _____

Tabagismo: Nunca fumou Ex- fumante parou há _____ Fumante _____ cig/dia _____ maços/ano

Exame Físico

Geral: _____

Estase jugular Baqueteamento digital Cianose Spiders Edema: _____ FR: _____

Tórax: _____

Abdome: _____

Extremidades: _____

Exames complementares:

Rx tórax: _____ ϕ Art. Pulmonar: _____ cm

Espirometria: _____ CVF _____ VEF1 _____ VEF1/CVF _____ FEF _____

Gasimetria: pH: _____ PaO₂ : _____ PaCO₂: _____ Sat O₂: _____ % HCO₃: _____ CO_{2t}: _____ BE: _____

ECO: _____ Shunt : positivo negativo Conv TE

Cateterismo: _____

Outros: _____

Alt	Peso	IMC	Htc	Hb	Alb	BT	C	TP	Child	Varizes	Medicação

Conclusão: _____

DATA					
SITUAÇÃO					
PaO ₂					
PaCO ₂					
ECO shunt					
PSVD - Eco					
RX tórax					
PAPmédia					
RVP					
GTP					
Pcap					
DC					
OBS					