
Artigo Original / Original Article

SÍNDROME HEPATOPULMONAR EM DOENTES COM CIRROSE HEPÁTICA: IMPORTÂNCIA DA SUA PESQUISA SISTEMÁTICA E IMPACTO NO PROGNÓSTICO

R. FREIRE¹, J. MANGUALDE¹, A. M. VIEIRA¹, C. LOBATO¹, A. L. ALVES¹, M. I. CREMERS¹, F. AUGUSTO¹, F. CAETANO², A. P. OLIVEIRA¹

Resumo

Introdução: A síndrome hepatopulmonar (SHP), uma complicação importante da cirrose hepática, encontra-se, provavelmente, subdiagnosticada, sendo tal facto preocupante pelas implicações prognósticas e terapêuticas que a sua identificação suscita.

Objectivos: Determinar a prevalência e impacto prognóstico da SHP em doentes com cirrose hepática.

Doentes e Métodos: Estudo prospectivo de 48 doentes com cirrose hepática, incluídos consecutivamente após observação em consulta ou internamento (sexo masculino – 77%, média etária – 59,3 anos, etiologia alcoólica – 85%, Child-Pugh A–29%, B–46%, C–25%), submetidos a gasimetria arterial e, se identificadas alterações da oxigenação, ecocardiograma de contraste. O diagnóstico de SHP foi estabelecido em presença de gradiente alvéolo-arterial de O₂ aumentado e vasodilatação pulmonar. Todos os doentes foram mantidos em seguimento.

Resultados: Identificaram-se 4 doentes com SHP (8,3%). Nenhum tinha sintomas respiratórios e houve maior representação de cirrose hepática avançada (p=0,006). Com 7,8 meses de seguimento médio, a mortalidade foi significativa e independentemente mais elevada nos doentes com SHP (75% vs 13,6%, p=0,017).

Conclusões: A SHP foi relativamente frequente, particularmente na cirrose hepática avançada. A ausência de sintomas respiratórios nos casos diagnosticados, bem como a sua identificação como factor independente de prognóstico, traduzida por uma mortalidade significativamente mais elevada, aconselham à sua pesquisa sistemática.

Summary

Introduction: Hepatopulmonary syndrome (HPS) is an important complication of liver cirrhosis associated with worse prognosis and increased mortality. It is probably underdiagnosed, which is relevant due to the therapeutic implications associated with its identification.

Aims: To determine the prevalence and prognostic impact of HPS in patients with liver cirrhosis.

Patients and Methods: Prospective study of 48 consecutive patients with liver cirrhosis (77% male, 59 years average age, 85% alcoholic aetiology, Child-Pugh A–29%, B–46%, C–25%), evaluated by arterial blood gas analysis and, when abnormal, contrast echocardiography. The diagnosis was established if increased alveolar-arterial oxygen gradient and pulmonary vasodilatation were simultaneously present. All patients, with and without HPS, were followed.

Results: From 48 patients studied, 4 (8,3%) had HPS. Among these patients, advanced stages of cirrhosis were overrepresented and none had respiratory symptoms. With a median follow-up of 7,8 months, the mortality in the HPS subgroup was significantly and independently higher (75% versus 13,6% in the controls, p=0,017).

Conclusions: HPS is relatively frequent in patients with advanced liver cirrhosis. Symptoms are not a sensitive marker of the disease, suggesting it should be investigated systematically. It was identified as an independent prognostic factor, associated with higher mortality.

GE - J Port Gastroenterol 2007; 14: 176-183

INTRODUÇÃO

A síndrome hepatopulmonar (SHP) é uma complicação importante da cirrose hepática, caracterizada por alterações funcionais da oxigenação arterial, em contexto de doença hepática, resultantes de uma marcada dilatação

das arteríolas e capilares pulmonares – *vasodilatação pulmonar* – induzida por mediadores libertados pelo fígado lesado⁽¹⁻⁶⁾. Embora possa surgir na hepatite aguda⁽⁷⁾ ou crónica⁽⁸⁾ e mesmo na hipertensão portal sem doença hepática^(9,10), associa-se habitualmente à cirrose hepática, com uma prevalência de 16 a 24%⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Esta prevalência

(1) Serviço de Gastroenterologia

(2) Serviço de Cardiologia

Centro Hospitalar de Setúbal, Hospital de S. Bernardo E.P.E., Setúbal, Portugal

Recebido para publicação: 19/10/2006

Aceite para publicação: 17/09/2007

é independente do sexo, idade, raça e etiologia da cirrose⁽¹⁵⁻²⁰⁾, sendo controversa a existência de associação com a gravidade da doença hepática subjacente^(11,16,21,22).

A escassez de estudos tem dificultado a definição do seu impacto na história natural da cirrose hepática. No entanto, dados recentes confirmam que tem um carácter progressivo, que pode ocorrer mesmo face à estabilidade da doença hepática⁽²³⁾, constituindo um factor independente de mau prognóstico^(14,24). A sua presença traduz-se por significativa morbilidade, aumento da mortalidade e marcada redução da sobrevida média, o que atesta a importância da sua identificação^(14,24).

A progressão da doença é insidiosa, sendo frequente a ausência de manifestações respiratórias as quais, quando presentes, são muitas vezes inespecíficas ou tardias. De facto, numa fase inicial, a dispneia só se manifesta em 18% dos doentes e a platipneia, quase patognomónica, é rara^(6,15,23). No exame físico, os achados mais frequentes são os da própria doença hepática^(6,25). O hipocratismo digital e as telangiectasias cutâneas, propostos como “marcadores” da SHP, são igualmente comuns na sua ausência, pelo que não têm real utilidade^(6,25,26), o mesmo se aplicando à cianose, rara e de aparecimento tardio^(6,25). Para mais, a frequente associação da cirrose hepática com patologia pulmonar tabágica, poderá contribuir para camuflar a SHP⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Estes aspectos poderão explicar a dificuldade no seu reconhecimento, fazendo prever a existência de uma importante fracção de doentes com SHP não identificada. Assim, sendo a suspeita clínica insuficiente, poderá justificar-se a sua pesquisa sistemática em doentes com cirrose hepática, independentemente das características demográficas, etiologia, gravidade e estabilidade da cirrose e, inclusivamente, na ausência de sintomas.

O diagnóstico assenta na identificação de alterações da oxigenação arterial e vasodilatação pulmonar, em indivíduos com doença hepática^(1,6). As perturbações da oxigenação, detectáveis por gasimetria arterial, não se limitam à hipoxémia arterial. Existem alterações mais subtis, sem hipoxémia arterial manifesta, igualmente diagnósticas, que deverão ser pesquisadas mediante a realização da gasimetria arterial após 10 minutos de ortostatismo, acentuando as alterações fisiopatológicas subjacentes à SHP, bem como através do cálculo do gradiente alvéolo-arterial de O₂⁽¹⁵⁾.

Em presença destas alterações, está indicada a realização de ecocardiografia de contraste ou cintigrafia com macroagregados de albumina marcados com tecnécio-99m para pesquisa de vasodilatação intrapulmonar^(11,27,28). Ambos os exames são válidos para este estudo, sendo a ecocardiografia ligeiramente mais sensível e a cintigrafia mais específica⁽²⁸⁾. No entanto, a mera coexistência de alterações da oxigenação arterial e vasodilatação intrapul-

monar não confirma o diagnóstico, dada a possível inexistência de um nexos de causalidade entre ambas^(11,28). De facto, a ocorrência simultânea de vasodilatação pulmonar e alterações da oxigenação pode ser casual, podendo estas ser provocadas por doença pulmonar ou cardíaca associada, que importa documentar. Na ausência deste tipo de patologia, a sensibilidade e especificidade da ecocardiografia de contraste permite excluir ou confirmar o diagnóstico⁽²⁸⁾. Nos casos em que coexista patologia cardíaca ou pulmonar, só a cintigrafia tem validade diagnóstica, pela possibilidade de determinar, quantitativamente, um contributo significativo da vasodilatação nessa perturbação⁽²⁸⁾.

Até há algum tempo, a identificação da SHP era um mero exercício teórico, dada a ausência de um tratamento eficaz. O transplante hepático não estava indicado como terapêutica da SHP, por alegada irreversibilidade do processo, e estava mesmo contraindicado, devido à elevada mortalidade pós-operatória^(9,29).

Este conceito veio a ser alterado com os vários estudos publicados a partir de 1990, que confirmaram a eficácia do transplante hepático, capaz de reverter, em cerca de 80% dos casos, as alterações respiratórias e vasculares da SHP^(29,30). Estes dados conduziram à modificação dos critérios de transplante na SHP que passou, sucessivamente, de contra-indicação absoluta, a indicação relativa e, actualmente, a indicação, inclusivamente com eventual carácter prioritário na lista de espera para transplante hepático, atribuída pela UNOS (*United Network for Organ Sharing*)⁽³¹⁾ o que sublinha a importância do seu diagnóstico. Os objectivos deste estudo foram os de determinar, numa população de doentes com cirrose hepática, a prevalência da SHP e o seu impacto prognóstico.

DOENTES E MÉTODOS

Foram estudados, prospectivamente, 48 doentes consecutivos com cirrose hepática observados no Serviço de Gastroenterologia do nosso Hospital.

Foram critérios de inclusão:

- Doentes com cirrose hepática diagnosticada com base em critérios clínicos, analíticos, imagiológicos e/ou histológicos.

Foram critérios de exclusão:

- Doentes com doença pulmonar ou cardíaca aguda ou crónica agudizada;
- Evidência de infecção activa/sepsis;
- Doença hepática em fase de descompensação aguda e não estabilizada (hepatite aguda alcoólica, síndrome hepatorenal, peritonite bacteriana espontânea, hemorragia digestiva, encefalopatia hepática aguda ou crónica agudizada).

Todos os doentes incluídos foram submetidos a avaliação epidemiológica (sexo, idade, etiologia da cirrose hepática), clínica (gravidade da doença hepática pelos sistemas de Child-Pugh e MELD, presença de sintomas respiratórios, presença de varizes esofágicas, doenças associadas do foro pulmonar, cardíaco e renal, factores de risco para doença pulmonar, exame objectivo) e laboratorial (hemograma com plaquetas, INR, creatinina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, albumina e bilirrubina total).

Seguidamente foi realizada gasimetria arterial após 10 minutos em ortostatismo, para pesquisa de alterações da oxigenação arterial. Estas alterações foram consideradas presentes quando se verificou hipoxémia arterial ($\text{PaO}_2 < 80$ mm Hg) ou aumento do gradiente alvéolo-arterial de O_2 relativamente ao previsto para a idade, de acordo com as seguintes fórmulas⁽³²⁾:

- Gradiente alvéolo-arterial de O_2 (A-a O_2) = $\text{Fi O}_2 \times (\text{pAtm} - \text{pH}_2\text{O}) - \text{paCO}_2 / \text{QR} - \text{paO}_2$;
- Gradiente alvéolo-arterial de O_2 previsto (A-a O_2 previsto) = $0,3 \times \text{idade}$ (anos);
- Diferença de Gradiente = A-a O_2 previsto - A-a O_2 .

Em que Fi O_2 : fracção de O_2 no ar inspirado (%); pAtm : pressão atmosférica = $760 \times \exp[-\text{altitude (m)} / 7000]$ (mm Hg); pH_2O : 47mm Hg com ar saturado a 37°C; paCO_2 : pressão parcial de CO_2 no sangue arterial (mm Hg); QR: quociente respiratório = 0,8; paO_2 : pressão parcial de O_2 no sangue arterial (mm Hg).

O subgrupo de doentes com aumento do gradiente alvéolo-arterial de O_2 foi submetido a ecocardiograma de contraste transtorácico para pesquisa de vasodilatação intrapulmonar. Este exame foi realizado sempre pelo mesmo operador, com experiência em ecocardiografia. O protocolo adoptado baseou-se na injeção rápida, em veia periférica, de 5cc de uma solução de soro fisiológico, agitada até à formação de bolhas visíveis em suspensão, sob monitorização ecocardiográfica directa. A visualização de microbolhas nas câmaras direitas do coração constituiu um requisito para se considerar o teste válido. A observação destas microbolhas nas câmaras esquerdas do coração, após três ou mais batimentos cardíacos desde a sua detecção nas câmaras direitas, constituiu um teste positivo, cujos resultados foram graduados qualitativamente em positivo ligeiro (+), moderado (++) ou acentuado (+++). Durante o exame foram ainda avaliadas a função cardíaca e a presença de comunicações intracardíacas.

Nos doentes com vasodilatação pulmonar foi pesquisada a presença de patologia respiratória subjacente, por radiografia de tórax e espirometria. O diagnóstico de SHP foi directamente estabelecido nos casos em que estes exames foram normais, reservando-se a confirmação por cintigrafia com macroagregados de albumina-tecnécio-99m

para os casos em que esta avaliação evidenciasse alterações susceptíveis de provocar alterações da oxigenação. Concluída a investigação, ambos os grupos de doentes, com e sem SHP, foram mantidos em seguimento regular, sendo este último grupo considerado o grupo de controlo. A análise estatística foi efectuada com a aplicação SPSS© versão 11.5, através dos testes de Fisher⁽²⁾, com correcção de Pearson, T para variáveis independentes e Kolmogorov-Smirnov Z, de acordo com o tipo de variáveis para a análise univariada; análise de sobrevivência de Kaplan-Meier para o estudo da sobrevivência; e regressão binária logística para a análise multivariada, adoptando-se um nível de significância para valores de $p < 0,05$ (intervalo de confiança de 95%).

RESULTADOS

Características Demográficas e Epidemiológicas

Foram incluídos 48 doentes, dos quais 37 (77,1%) do sexo masculino. A média de idades foi de 59,3 anos, com os extremos etários em 34 e 77 anos. O álcool foi a causa da cirrose hepática em 41 doentes (85,4%). Nos restantes 7 doentes, as etiologias foram variadas (Quadro I).

Características Clínicas e Laboratoriais da Doença Hepática

Observou-se encefalopatia portossistémica em quatro doentes (8,3%), nunca excedendo os graus I-II. A ascite estava presente em 27 doentes, dos quais 13 (27,1%) em grau ligeiro e 14 (29,2%) em grau moderado/grave. A presença de varizes esofágicas foi documentada em 39

Quadro I - Características demográficas e epidemiológicas (N=48).

	SHP (N=4)		Controlo (N=44)		Total (N=48)	
	N(%)	Média	N(%)	Média	N(%)	Média
Idades (anos)	-	58,2	-	59,4	-	59,3
Raça						
Branca	4 (100)	-	43 (97,7)	-	47 (97,9)	-
Negra	0	-	1 (2,3)	-	1 (2,1)	-
Sexo						
Masculino	3 (75)	-	34 (77,3)	-	37 (77,1)	-
Feminino	1 (25)	-	10 (22,7)	-	11 (22,9)	-
Etiologia da cirrose hepática						
Álcool	4 (100)	-	37 (84,1)	-	41 (85,4)	-
Hepatite C crónica	0	-	2 (4,5)	-	2 (4,2)	-
Hepatite B crónica	0	-	1 (2,3)	-	1 (2,1)	-
Hemocromatose	0	-	1 (2,3)	-	1 (2,1)	-
Álcool e hepatite B crónica	0	-	1 (2,3)	-	1 (2,1)	-
Álcool e hepatite C crónica	0	-	1 (2,3)	-	1 (2,1)	-
Desconhecida	0	-	1 (2,3)	-	1 (2,1)	-

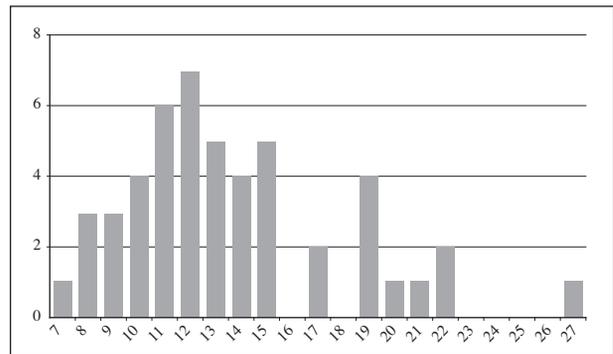
Quadro II - Características clínicas e perfil laboratorial (N=48).

	SHP (N=4)		Controlo (N=44)		Total (N=48)	
	N(%)	Média	N(%)	Média	N(%)	Média
Encefalopatia hepática						
Ausente	4 (100)	-	40 (90,1)	-	44 (91,6)	-
I-II	0	-	4 (9,1)	-	4 (8,3)	-
III-IV	0	-	0	-	0	-
Ascite						
Ausente	0	-	21 (47,7)	-	21 (43,8)	-
Ligeira	1 (25)	-	12 (27,3)	-	13 (27,1)	-
Moderada / Grave	3 (75)	-	11 (25)	-	14 (29,2)	-
Varizes esofágicas (N=44)						
Presentes	4 (100)	-	35 (87,5)	-	39 (88,6)	-
Ausentes	0	-	5 (12,5)	-	5 (11,4)	-
Telangiectasias						
	2 (50)	-	10 (22,7)	-	12 (25)	-
Hipocratismos digitais						
	1 (25)	-	2 (4,5)	-	3 (6,25)	-
Plaquetas (10³/μL)						
<150	3 (75)	-	32 (72,7)	-	35 (72,9)	-
≥150	1 (25)	-	12 (27,3)	-	13 (27,1)	-
Creatinina (mg/dL)						
<1,5	4 (100)	-	41 (93,2)	-	45 (93,8)	-
1,5-2,5	0	-	3 (6,8)	-	3 (6,2)	-
>2,5	0	-	0	-	0	-
AST (U/L x N)						
≤2	2 (50)	-	31 (70,5)	-	33 (68,8)	-
>2	2 (50)	-	13 (29,5)	-	15 (31,2)	-
ALT (U/L x N)						
≤2	4 (100)	-	39 (88,6)	-	43 (89,6)	-
>2	0	-	5 (11,4)	-	5 (10,4)	-
INR						
<1,7	3 (75)	-	42 (95,5)	-	45 (93,8)	-
1,7-2,3	1 (25)	-	2 (4,5)	-	3 (6,2)	-
>2,3	0	-	0	-	0	-
Albumina (mg/dL)						
<2,8	3 (75)	-	16 (36,4)	-	19 (39,6)	-
2,8-3,5	1 (25)	-	16 (36,4)	-	17 (35,4)	-
>3,5	0	-	12 (27,3)	-	12 (25)	-
Bilirrubina (mg/dL)						
<2	4 (100)	-	28 (63,6)	-	32 (66,6)	-
2-3	0	-	5 (11,4)	-	5 (10,4)	-
>3	0	-	11 (25)	-	11 (22,9)	-
Child-Pugh						
A	0	-	14 (31,8)	-	14 (29,2)	-
B	1 (25)	-	21 (47,7)	-	22 (45,8)	-
C	3 (75)	-	9 (20,5)	-	12 (25)	-
Pontuação de MELD						
	-	17,5	-	13,1	-	13,5

doentes, entre os 44 que aceitaram realizar esta avaliação (Quadro II).

O perfil de alterações laboratoriais encontra-se representado no Quadro II.

A distribuição dos doentes de acordo com a gravidade da cirrose hepática, calculada pelos sistemas de Child-Pugh e MELD, revelou que a maioria estava numa fase ligeira a moderada da doença, com 14 doentes (29,2%) na classe A, 22 (45,8%) na B e 12 (25%) na C de Child-Pugh, e 38 doentes (79,1%) entre os 7 e os 15 pontos de MELD (Quadro II e Figura 1).

**Figura 1 - Gravidade da doença hepática: distribuição por pontuação de MELD.**

Alterações Respiratórias

Entre os 48 doentes da população estudada, 17 (35,4%) tinham hábitos tabágicos regulares, 2 tinham doença pulmonar obstrutiva crónica nas classes 0 e I de gravidade⁽³³⁾ e 1 tinha insuficiência cardíaca classe II da NYHA⁽³⁴⁾.

Quatro doentes (8,3%) referiam dispneia, quando especificamente questionados, sendo que nenhum apresentava, objectivamente, sinais de dificuldade respiratória (taquipneia, aumento do tempo expiratório ou tiragem) (Quadro III). Destes, um correspondia ao doente com doença pulmonar obstrutiva crónica da classe I e outro ao doente com insuficiência cardíaca da classe II da NYHA, atrás referidos. Nos restantes dois, não se identificou patologia justificativa das queixas apresentadas. Todos negaram a existência de platipneia. Ao exame objectivo, 12 (25%) tinham telangiectasias, 3 (6,2%) tinham hipocratismos digitais e nenhum apresentava cianose (Quadro II).

Todos os doentes foram submetidos a gasimetria arterial após 10 minutos de ortostatismo. Detectou-se hipoxémia arterial em 6 (12,5%). Quando calculado o gradiente alvéolo-arterial de O₂, para além destes 6 doentes com hipoxémia manifesta, identificaram-se mais 7, num total de 13 doentes (27,1%), com um gradiente calculado superior ao previsto para a idade (Quadro III).

Quadro III - Características respiratórias e evolução (N=48).

	SHP (N=4)		Controlo (N=44)		Total (N=48)	
	N(%)	Média	N(%)	Média	N(%)	Média
Sintomas respiratórios	0	-	4 (9,1)	-	4 (8,3)	-
Pa O₂ (mm Hg)	-	81	-	95	-	94
<80	2 (50)	-	4 (9,1)	-	6 (12,5)	-
≥80	2 (50)	-	40 (90,9)	-	42 (87,5)	-
Diferença de Gradiente	-	-13,5	-	3,2	-	1,8
≥0	0	-	35 (79,5)	-	35 (72,9)	-
<0	4 (100)	-	9 (20,5)	-	13 (27,1)	-
Tempo de evolução (meses)	-	1,7	-	8,2	-	7,8
Mortalidade	3 (75)	-	6 (13,6)	-	9 (18,75)	-

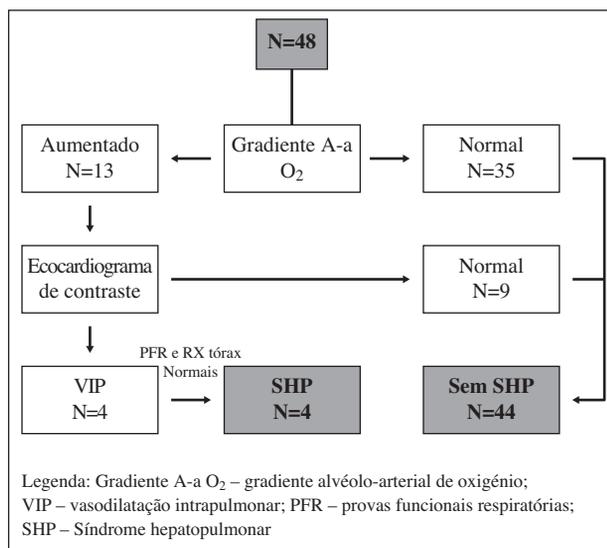


Figura 2 - Fluxograma de diagnóstico.

Alterações Vasculares Pulmonares

Os 13 doentes com aumento do gradiente alvéolo-arterial de O₂ foram submetidos a ecocardiograma de contraste, que foi normal em 9 e evidenciou vasodilatação pulmonar em 4 (1 positivo ligeiro, 1 positivo moderado e 2 positivos acentuados). Nestes 4 doentes, a espirometria e a radiografia de tórax não revelaram alterações, o que permitiu estabelecer directamente o diagnóstico de SHP e dispensar a realização de cintigrafia com macroagregados de albumina (Figura 2).

Seguimento

Definiram-se dois grupos de doentes: um, com 4 doentes com SHP (prevalência de 8,3%) e outro, que serviu de controlo, com 44 doentes sem SHP, ambos mantidos sob vigilância.

A presença de contra-indicações impediu o transplante hepático de qualquer destes doentes. Com um tempo médio de seguimento de 7,8 meses, observaram-se 9 óbitos, o que equivale a uma mortalidade global de 18,75%. Dos 9 óbitos, 3 pertenciam ao grupo de 4 doentes com SHP. Assim, a mortalidade no grupo de doentes com SHP foi de 75%, limitando-se a 13,6% entre os não afectados, diferença esta que foi estatisticamente significativa ($p=0,017$). Entre os doentes com SHP, a mortalidade foi, não só, mais elevada, como também mais precoce (1,66 vs 4,5 meses desde a inclusão até ao óbito), o que se traduziu por uma redução estimada da sobrevida média que, por análise de Kaplan-Meier, se cifrou em 4 meses, ascendendo aos 18 meses entre os não afectados ($\log rank$ 0,0001) (Figura 3). As causas de

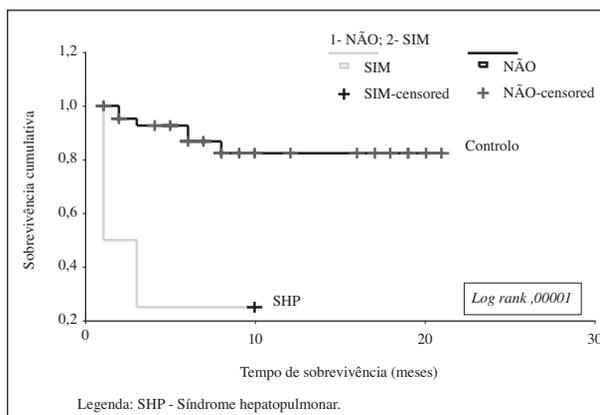


Figura 3 - Análise da probabilidade de sobrevivência (Kaplan-Meier).

morte foram semelhantes em ambos os grupos, todas relacionadas com a doença hepática de base e nenhuma por outras patologias, designadamente por falência respiratória.

Factores Preditivos da SHP

Foi pesquisada a existência de factores preditivos da presença de SHP, entre as seguintes variáveis: idade, sexo, etiologia e gravidade da cirrose hepática, presença e grau de ascite e encefalopatia hepática, hipocratismo digital, telangiectasias cutâneas, varizes esofágicas, contagem de plaquetas, INR, creatinina, aminotransferases, albumina e bilirrubina. Entre estas, apenas se observaram diferenças estatisticamente significativas no que se refere aos níveis de albumina sérica ($p=0,03$) e à gravidade da cirrose hepática, mais sólida com o sistema de Child-Pugh ($p=0,006$) do que com o MELD ($p=0,047$) (Quadro IV).

Factores de Prognóstico

Repetiu-se a análise estatística, com as variáveis atrás descritas a que se acrescentou a PaO₂, a diferença entre o gradiente alvéolo-arterial previsto e calculado, a presença e grau de vasodilatação pulmonar e a presença de SHP, para identificação de factores preditivos da mortalidade. As variáveis associadas a pior prognóstico foram os menores níveis séricos de albumina ($p=0,001$), o maior grau de ascite ($p=0,010$), a maior gravidade da cirrose hepática – Child-Pugh ($p=0,000$) e MELD ($p=0,001$) – a presença de vasodilatação pulmonar ($p=0,014$) e a presença de SHP ($p=0,017$). À excepção do grau de ascite

Quadro IV - Variáveis preditivas da ocorrência de SHP.

Variável	P
Albumina sérica	0,030
Child-Pugh	0,006
Pontuação de MELD	0,047

Quadro V - Variáveis preditivas da mortalidade (análise multivariada).

Variável	P
Albumina sérica	0,018
Child-Pugh	0,004
Pontuação de MELD	0,005
Vasodilatação pulmonar	0,006
SHP	0,017

($p=0,051$), todas as restantes variáveis mantiveram, na análise multivariada, validade prognóstica independente: níveis séricos de albumina ($p=0,018$), índice de gravidade da cirrose hepática – Child-Pugh ($p=0,004$) e MELD ($p=0,005$), presença de vasodilatação pulmonar ($p=0,006$) e diagnóstico de SHP ($p=0,017$) (Quadro V).

DISCUSSÃO

O conceito de SHP como complicação menor da cirrose hepática, que perdurou até meados da última década, tem vindo a ser progressivamente alterado, resultado da maior clarificação do seu impacto na história natural da doença. Os trabalhos recentes, que comprovam a sua potencial reversibilidade com o transplante hepático e que incluem a SHP na lista de indicações para este procedimento, contribuíram para uma mudança radical na abordagem desta situação^(28,36-38).

Persistem, contudo, alguns conceitos inexactos, designadamente no que se refere à sua prevalência, tida como baixa e inferior à de outras complicações da cirrose hepática mais debatidas. Para tal, deverá contribuir a dificuldade inerente à sua identificação clínica, devido à frequente ausência de sintomas e sinais específicos, ao seu curso insidioso e à frequente coexistência de doença pulmonar na cirrose hepática, camuflando alterações que poderão corresponder à SHP. Contudo, as séries existentes apontam para uma prevalência entre 18 e 24%⁽¹⁹⁻²²⁾, semelhante à de outras complicações da cirrose hepática como a peritonite bacteriana espontânea (3,5% dos cirróticos com ascite)⁽³⁵⁾, a ascite refractária (10% dos cirróticos com ascite)^(36,37), a síndrome hepatorenal (18% a 1 ano e 39% aos 5 anos dos cirróticos com ascite)⁽³⁸⁾ e a hemorragia digestiva por rotura de varizes esofágicas (25 a 35% dos cirróticos)^(39,40).

Na nossa série, a prevalência da SHP foi de 8,3% pelo que, apesar de inferior à observada noutras séries⁽¹⁹⁻²²⁾, pode ser considerada uma complicação frequente da cirrose hepática.

Os sintomas respiratórios – dispneia e platipneia – estiveram notoriamente ausentes entre os doentes com SHP. De facto, entre os 4 doentes com SHP, nenhum apresentava sintomas respiratórios. Simultaneamente, a sua presença não foi indicativa deste diagnóstico, já que em nenhum dos 4 doentes que referia dispneia veio a ser

diagnosticada SHP (Quadro III). Paralelamente, as telangiectasias e o hipocratismo digital tiveram uma associação débil com a SHP, sem significado estatístico, sendo estes dados, na sua globalidade, testemunho da pouca relevância das manifestações clínicas para o diagnóstico (Quadro II).

Não só os sinais e sintomas foram insuficientes para levantar a suspeita clínica, como a maioria dos aspectos demográficos, clínicos e laboratoriais foram também insuficientes, na análise estatística, para definir grupos de maior risco de SHP. As excepções foram os níveis séricos de albumina e a gravidade da doença hepática (Quadro IV). Na nossa série, nenhum dos doentes com SHP pertencia à classe A de Child-Pugh, que constituíam, aliás, a maioria. Esta diferença teve expressão estatística significativa, com uma relação directa entre maior gravidade da doença hepática e maior probabilidade de SHP, ao contrário do referido por outros autores^(19,27,48,49). Assim, de acordo com os nossos resultados, na ausência de “marcadores” mais sensíveis, que permitam limitar o grupo de candidatos a avaliação complementar, esta deve, pelo menos, ser mais cautelosamente considerada nas fases mais avançadas (classes B e C de Child-Pugh) da cirrose hepática.

Na pesquisa de alterações da oxigenação, a hipoxémia ($\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$) permitiu identificar apenas 6 doentes, enquanto esse número ascendeu a 13 quando considerado o aumento do gradiente alvéolo-arterial de O_2 . Este facto adquire maior relevância se considerarmos que a hipoxémia teria permitido identificar apenas 2 dos doentes com SHP, ficando por diagnosticar 2 doentes que tinham somente um gradiente alvéolo-arterial de O_2 aumentado (Quadro III).

Esta avaliação, simples e acessível, permitiu limitar apreciavelmente o número de candidatos a investigação adicional. Nesta série, esta estratégia permitiu reduzir, de 48 para 13 (27,1%), o número de doentes candidatos a confirmação da presença de vasodilatação intrapulmonar, mais dispendiosa e exigindo maiores recursos, pelo que deverá ser o método de eleição para a selecção inicial de doentes. O impacto verificado na mortalidade e sobrevivência foi notório e atesta a importância de efectuar o diagnóstico, em particular numa fase precoce da doença, antes do estabelecimento de hipoxémia grave, responsável por aumento da mortalidade pós-transplante. Embora não exista terapêutica médica específica, a sua identificação recomenda a referenciação para transplante hepático, mesmo na ausência de outra indicação e, talvez mais importante, deverá suscitar prioridade na lista de espera. A elevada mortalidade associada à SHP (75% vs 13,6%; $p=0,017$) e a marcada redução da sobrevida média (4 vs 18 meses; $\log \text{rank } 0,0001$) confirmam-na como um factor a equacionar em termos de prognóstico e opções terapêuticas.

CONCLUSÃO

A SHP, com uma prevalência de 8,3% nesta série, é uma complicação relativamente frequente da cirrose hepática. Esta entidade associou-se às fases mais avançadas da doença hepática e a sua presença agravou significativa e independentemente o prognóstico a curto prazo, aumentando a mortalidade de 11,4% para 75% e reduzindo a sobrevida de 18 para 4 meses.

A presença de sintomas ou sinais é insuficiente para a sua identificação, o que sugere a necessidade de uma estratégia de pesquisa sistemática deste diagnóstico, particularmente nos doentes com cirrose hepática avançada. Para a avaliação de doentes candidatos a investigação adicional, a determinação do gradiente alvéolo-arterial de O₂ deverá ser o método de eleição.

O impacto desta entidade na história natural da cirrose hepática e as implicações, em termos de transplante hepático que deve suscitar, sublinham a importância do seu reconhecimento.

Correspondência:

Ricardo Freire
Serviço de Gastroenterologia
Hospital de São Bernardo
Rua Camilo Castelo Branco
2910 – Setúbal
Tel.: 265549070
e-mail: ricardofreire@netvisao.pt

BIBLIOGRAFIA

- Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977; 72: 305-9.
- Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of liver disease and liver transplantation. *Clin Chest Med* 1989; 10: 593-616.
- Rodriguez-Roisin R, Wagner PD. Clinical relevance of ventilation-perfusion inequality determined by inert gas elimination. *Eur Respir J* 1989; 3: 469-82.
- Zhang M, Luo B, Chen SJ, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1999; 277: G944-52.
- Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, Capron F, Heller J, Tazi KA. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 879-85.
- Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122(7): 521-9.
- Agusti AGN, Roca J, Bosch J, Rodriguez-Roisin R. The lung in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1990; 10: 251-7.
- Rodriguez-Roisin R, Agusti AGN, Roca J. Pulmonary function and liver disease. *Current Opinion Gastroenterol* 1988; 4: 609-14.
- Melot C, Naeije R, Dechamps P, Halleman R, Lejeune P. Pulmonary and extrapulmonary contributors to hypoxemia in liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 631-40.
- Eriksson LS. Hypoxemia in patients with liver cirrhosis. *Acta Gastroenterol Belg* 1990; 53: 209-15.
- Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 1283-8.
- Martinez GP, Barbera JA, Visa J, Rimola A, Pare JC, Roca J. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 34: 651-7.
- Lima BL, Franca AB, Pazin-Filho A, Araújo WM, Martinez JA, Maciel BC. Frequency, clinical characteristics and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(1): 42-8.
- Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrman V, Madl C, Silberhumer G, Muller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1042-52.
- Schenk P, Fuhrman V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive values of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002; 51: 853-9.
- Krowka M, Wiseman G, Burnett O, Spivey J, Therneau T, Porayko M, et al. Hepatopulmonary syndrome: A prospective study of the relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after 99mTc MAA lung scanning. *Chest* 2000; 118: 615-24.
- 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; 1: 192-7.
- Fallon MB, Abrams GA. Hepatopulmonary Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 40-5.
- Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: recent literature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: S31-5.
- Rodriguez-Roisin R, Agusti GN, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992; 47: 897-902.
- Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11: 1153-66.
- Whyte M, Hughes J, Peters A, Ussov W, Patel S, Burroughs A. Analysis of intrapulmonary right to left shunt in hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 1998; 29: 85-93.
- Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary Syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104(2): 515-21.
- Hunt K, Kawut S, Rosenthal L, LaPointe-Rudow D, Emond J, Brown R. (Re?)Defining hepatopulmonary syndrome in patients listed for liver transplantation (abstract). *Hepatology* 2002; 36: 188.
- Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary Syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528-37.
- Robin ED, Horn B, Goris ML, Theodore J, Kessel AV, Mazoub J. Detection, quantitation and pathophysiology of lung spiders. *Trans Assoc Am Physicians* 1975; 88: 202-16.
- Hind CRK, Wong CM. Detection of pulmonary arteriovenous fistulae in patients with cirrhosis by contrast two-dimensional echocardiography. *Gut* 1981; 22: 1042-5.
- 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: 305-10.
- 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.
- Paramesh AS, Husain SZ, Shneider B, Guller J, Tkati I, Gondolesi

- GE, *et al.* Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: case report and review of the literature. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 157-62.
31. Em: <http://www.unos.org> (Policy 3.6.4.5.1, consultado em 30/6/2006).
 32. Mellema K. The alveolar-arterial oxygen difference: its size and components in normal man. *Acta Physiol Scand* 1966; 67: 10-20.
 33. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), World Health Organization (WHO), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Bethesda (MD): Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, World Health Organization, National Heart, Lung and Blood Institute; 2005.
 34. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 6th ed. Boston, Mass: Little Brown; 1964.
 35. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003; 37: 897-901.
 36. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, *et al.* Randomized comparative study of efficacy of furosemide vs. spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1983; 84: 961-8.
 37. Stanley MM, Ochi S, Lee KK, Nemchausky BA, Greenlee HB, Allen JI, *et al.* Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites. *N Engl J Med* 1989; 321: 1632-8.
 38. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Gimenez W, Inglada L, *et al.* Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-36.
 39. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and Esophageal varices: a prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988; 319: 983-9.
 40. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, *et al.* Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99: 1401-7.