

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PNEUMOLOGIA

**QUANTIFICAÇÃO DE *SHUNT* INTRAPULMONAR POR CINTILOGRAFIA E
GASOMETRIA ARTERIAL COM OXIGÊNIO A 100% EM CANDIDATOS A
TRANSPLANTE HEPÁTICO COM DIFERENTES GRAUS DE DILATAÇÃO
VASCULAR INTRAPULMONAR**

MARIA ANGÉLICA PIRES FERREIRA

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em Medicina:
Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Orientadores:

Profa. Dra. Marli Maria Knorst
Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto

PORTO ALEGRE, 2003

F383q **Ferreira, Maria Angélica Pires**

Quantificação de shunt intrapulmonar por cintilografia e gasometria arterial com oxigênio a 100% em candidatos a transplante hepático com diferentes graus de dilatação vascular intrapulmonar / Maria Angélica Pires Ferreira ; orient. Marli Maria Knorst; co-orient. Sérgio Saldanha Menna Barreto. – 2003.
x, 72 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina: Pneumologia. Porto Alegre, BR-RS, 2003.

1. Síndrome hepatopulmonar 2. Gasometria 3. Transplante de fígado 4. Anoxemia 5. Circulação pulmonar 6. Cintilografia I. Knorst, Marli Maria II. Menna Barreto, Sérgio Saldanha III. Título.

NLM: WI 700

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Sérgio Menna Barreto, pelo incentivo e pela oportunidade de realizar mais este trabalho sob sua orientação.

À Profa. Dra. Marli Knorst, presença fundamental para a execução e aprimoramento deste trabalho, pelo exemplo, pela orientação e pelo incentivo.

Ao Dr. Antônio Furlan Pinotti e à Dra. Valéria Koppe, pela disposição com que participaram deste estudo, qualificando-o com sua excelência técnica.

Ao Dr. Flávio Zelmanovitz e à Dra. Dolores Ludwig, pela disponibilidade, competência e espírito científico na execução e interpretação dos exames de medicina nuclear.

Ao Prof. Bernardo Leão Spiro e aos funcionários do Serviço de Medicina Nuclear do HCPA, pela colaboração para a realização do estudo.

Ao Prof. Dr. Flávio Danni Fuchs e demais funcionários da Unidade de Métodos Não Invasivos, pela oportunidade e pela colaboração na execução dos exames ecocardiográficos.

Aos funcionários do Serviço de Pneumologia, em especial ao Sr. Júlio Salvador, pelo incansável e dedicado trabalho na execução dos exames e atendimento aos pacientes.

À Equipe de Transplante Hepático do HCPA, em especial ao Dr. Mário Reis Álvares da Silva, pela contribuição científica e pela oportunidade de trabalharmos juntos.

Aos candidatos a transplante hepático do HCPA, que me ensinaram muito mais do que fisiopatologia respiratória nestes três anos.

Ao meu marido, pelo apoio e pelo permanente incentivo.

Aos meus pais. Por tudo.

RESUMO

As dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) constituem a anormalidade vascular pulmonar mais freqüente e a principal causa de hipoxemia grave em hepatopatas. A associação de doença hepática, aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio e DVIP é chamada de "síndrome hepatopulmonar". O objetivo principal deste estudo foi verificar se os níveis de DVIP aferidos por ecocardiografia com contraste estão relacionados à intensidade de *shunt* intrapulmonar, medida por dois diferentes métodos: cintilografia com ^{99m}Tc -MAA e gasometria com O_2 a 100%. Foram estudados 28 candidatos a transplante hepático portadores com DVIP identificadas e graduadas por ecocardiografia conforme escala semi-quantitativa (graus I a IV). A idade média foi de 47,5 anos, e a doença hepática foi classificada como Child-Pugh B na maioria dos casos (60,7%). A intensidade das DVIP foi classificada como I, II, III e IV em 13 (46,4%), 9 (32,1%), 2 (7,1%) e 4 (14,3%) casos, respectivamente. Dos 28 pacientes, 21 (75%) tiveram quantificação de *shunt* pelo método cintigráfico e gasométrico, 6 (21,4%) apenas pelo método cintigráfico e 1 caso (3,6%) pelo método gasométrico apenas. A PaO_2 média entre os pacientes com DVIP graus I e II por ecocardiografia foi $89,1 \pm 11,0\text{mmHg}$, enquanto naqueles com DVIP classificadas como graus III e IV foi $74,7 \pm 13,2\text{mmHg}$ ($p = 0,01$). A média dos valores de *shunt* por cintilografia nos 27 pacientes submetidos ao exame foi $14,9 \pm 9,0\%$ do débito cardíaco (mínimo 6,9% e máximo 39%), sendo $11,7 \pm 3,8\%$ nos pacientes com DVIP graus I e II, e $26,3 \pm 9,7\%$ nos pacientes com DVIP graus III e IV ($p = 0,01$). A média dos valores de *shunt* pelo teste com O_2 a 100% foi $9,8 \pm 3,9\%$, sendo $8,3 \pm 2,3\%$ nos pacientes com DVIP graus I e II, e $16,3 \pm 2,6\%$ nos pacientes com DVIP graus III e IV ($p < 0,001$). Observou-se uma relação estatisticamente significativa entre a graduação de DVIP por ecocardiografia e o valor de *shunt* aferido por gasometria com O_2 a 100% ($r_s = 0,609$, $p < 0,01$) e por cintilografia ($r_s = 0,567$, $p < 0,001$). Observou-se relação estatisticamente significativa entre os valores de *shunt* medidos por cintilografia e aqueles medidos por gasometria com O_2 a 100% nos 21 pacientes que se submeteram à quantificação de *shunt* pelos 2 métodos ($r_s = 0,666$, $p < 0,001$). A avaliação semi-quantitativa do grau de DVIP por ecocardiografia apresentou correlação moderada a boa com os valores de *shunt* aferidos pelos dois outros métodos estudados, sendo que a melhor correlação foi observada com o teste com O_2 a 100%.

Palavras-chave: síndrome hepatopulmonar, transplante de fígado, gasometria, circulação pulmonar, cintilografia, ecocardiografia

**QUANTIFICATION OF INTRAPULMONARY SHUNT BY SCYNTIGRAPHY AND
100% OXYGEN GASOMETRY IN LIVER TRANSPLANTATION CANDIDATES
WITH DIFFERENT LEVELS OF INTRAPULMONARY DILATATION BY
ECHOCARDIOGRAPHY**

ABSTRACT

Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) are the most common pulmonary vascular abnormality and the main cause of acute hypoxemia in patients with severe liver disease. The association of liver disease, increased alveolar-arterial oxygen gradient and IPVD is known as "hepatopulmonary syndrome". The chief aim of this study was to determine whether IPVD levels, as determined by contrast echocardiography, are related to intrapulmonary shunt intensity, as measured by Tc-99m MAA scintigraphy and by 100% oxygen gasometry. Twenty-eight IPVD patients, all candidates for liver transplant, were studied. IPVD were identified using echocardiography and graded on the semiquantitative scale (levels I to IV). The mean age was 47.5 years. Liver disease was classified as Child-Pugh B in 60.7% of cases. IPVD intensity was classified as level I, II, III and IV in 13 (46.4%), 9 (32.1%), 2 (7.1%) and 4 (14.3%) cases, respectively. Of the 28 patients, shunt intensity was determined using both scintigraphy and gasometry in 21 patients (75%), by scintigraphy only in 6 (21.4%) and by gasometry only in 1 (21.4%). Mean PaO₂ was 89.1 ± 11.0mmHg among level I and II patients and 74.7 ± 13.2mmHg among level III and IV patients ($p = 0.01$). The mean shunt by scintigraphy was 14.9 ± 9.0% of cardiac output (minimum 6.9% and maximum 39%), being 11.7 ± 3.8% among level I and II patients and 26.3 ± 9.7% among level III and IV patients ($p = 0.01$). The mean shunt by gasometry was 9.8 ± 3.9%, being 8.3 ± 2.3% among level I and II patients and 16.3 ± 2.6% among level III and IV patients ($p < 0.001$). There was a significant correlation between IPVD level and shunt intensity: $r_s = 0.609$; $p < 0.01$ by gasometry and $r_s = 0.567$; $p < 0.001$ by scintigraphy. In those patients undergoing both tests, a significant relation was found between shunt intensity as measured by scintigraphy and by gasometry: $r_s = 0.666$; $p < 0.001$. Hypoxemic individuals had significantly higher levels of intrapulmonary vascular dilatation than did non-hypoxemic individuals. Semiquantitative evaluation of IPVD level showed moderate to good correlation with shunt intensity under each of the two methods used, with the better correlation being found under 100% oxygen gasometry.

Keywords: Hepatopulmonary syndrome, scintigraphy, echocardiography, liver transplantation, gasometry

LISTA DE ABREVIATURAS

C(A -a)O ₂	diferença de conteúdos arterial e venoso de oxigênio
CRF	capacidade residual funcional
CVF	capacidade vital forçada
D _{CO}	difusão pulmonar pelo monóxido de carbono (fator de transferência)
DP	desvio-padrão
DVIP	dilatações vasculares intrapulmonares
eNOS	sintase endotelial do óxido nítrico
ET-1	endotelina 1
ETA	receptor A da endotelina 1
ETB	receptor B da endotelina 1
FiO ₂	fração inspirada de oxigênio
HVC	hepatite viral C
HVB	hepatite viral B
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
GMPc	guanosina 3',5'-monofosfato cíclico
iNOS	sintase indutível do óxido nítrico
INR	<i>international normalized ratio</i>
nNOS	sintase neuronal do óxido nítrico
NOS	sintase do óxido nítrico
P(A-a)O ₂	gradiente de pressão alvéolo-arterial de oxigênio
PaCO ₂	pressão parcial arterial de gás carbônico
PAO ₂	pressão parcial alveolar de oxigênio
PaO ₂	pressão parcial arterial de oxigênio
PB	pressão barométrica
PH ₂ O	pressão atmosférica de vapor de água
PO ₂	pressão parcial de oxigênio
Q _T	fluxo sanguíneo pulmonar total (~débito cardíaco)
Q _S	fluxo sanguíneo em curto-circuito ou <i>shunt</i>
Q _S /Q _T	fração de <i>shunt</i>

R.....	quociente respiratório
RDI.....	regiões de interesse
SaO ₂	saturação da hemoglobina com oxigênio no sangue arterial
SpO ₂	saturação transcutânea da hemoglobina arterial com oxigênio
SHP.....	síndrome hepatopulmonar
TEMGI.....	técnica de eliminação de múltiplos gases inertes
V/Q.....	relação ventilação-perfusão
VCO ₂	produção de dióxido de carbono
VEF ₁	volume expiratório forçado no primeiro segundo
VO ₂	consumo de oxigênio

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Representação gráfica do delineamento do estudo	27
Figura 2 Classificação de gravidade da hipoxemia ao nível do mar.....	29
Figura 3 Graduação de dilatação vascular intrapulmonar por ecocardiografia transtorácica com contraste.....	30
Figura 4 Correlação entre valores de Q_S/Q_T por cintilografia e valores de PaO_2 ambiente.....	41
Figura 5 Correlação entre os valores de Q_S/Q_T por cintilografia e capacidade de difusão pelo monóxido de carbono.....	42
Figura 6 Correlação entre os valores de PaO_2 ambiente e os valores de <i>shunt</i> obtidos por gasometria com O_2 a 100%.....	43
Figura 7 Distribuição dos valores <i>shunt</i> por cintilografia com ^{99m}Tc -MAA conforme graduação de dilatações vasculares intrapulmonares por ecocardiografia	45
Figura 8 Dispersão dos valores de frações de <i>shunt</i> (Q_S/Q_T) medidas por teste com O_2 a 100% e por cintilografia com macroagregado de albumina.....	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos e da doença de base em 28 candidatos a transplante de fígado portadores de dilatações vasculares intrapulmonares.....	35
Tabela 2 - Tabagismo em candidatos a transplante hepático portadores de dilatações vasculares intrapulmonares.....	36
Tabela 3 - Função pulmonar em candidatos a transplante hepático portadores de dilatações vasculares intrapulmonares.....	38
Tabela 4 Parâmetros gasométricos, difusão pulmonar e frações de <i>shunt</i> em pacientes com diferentes graus de dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) por ecocardiografia	40
Tabela 5 Coeficientes de correlação (r_s) entre parâmetros gasométricos e medidas de <i>shunt</i> por cintilografia (n = 27) e por gasometria com O ₂ a 100%.....	44

SUMÁRIO

<u>1 INTRODUÇÃO</u>	1
<u>1.1 DISTÚRBIOS DE CIRCULAÇÃO PULMONAR RELACIONADOS À HEPATOPATIA</u>	2
<u>1.2 SÍNDROME HEPATOPULMONAR</u>	4
1.2.1 FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME HEPATOPULMONAR	7
1.2.2 MEDIADORES ASSOCIADOS À SÍNDROME HEPATOPULMONAR	12
1.2.3 PROGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME HEPATOPULMONAR	14
<u>1.3 DIAGNÓSTICO DE DILATAÇÕES VASCULARES INTRAPULMONARES</u>	16
1.3.1 ECOCARDIOGRAFIA COM CONTRASTE	16
<u>1.4 DETERMINAÇÃO DE SHUNT INTRAPULMONAR</u>	18
1.4.1 TESTE COM O ₂ A 100%	19
1.4.2 CINTILOGRAFIA COM MACROAGREGADO DE ALBUMINA (^{99m} Tc-MAA)	21
<u>2 JUSTIFICATIVA</u>	24
<u>3 OBJETIVOS</u>	25
<u>4 PACIENTES E MÉTODOS</u>	26
<u>5 RESULTADOS</u>	35
<u>5.1 ACHADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS</u>	35
<u>5.2 FUNÇÃO PULMONAR</u>	37
<u>5.3 DETERMINAÇÃO E GRADUAÇÃO DE DILATAÇÕES VASCULARES INTRAPULMONARES</u>	38
<u>5.4 QUANTIFICAÇÃO DE SHUNT INTRAPULMONAR</u>	40
5.4.1 CINTILOGRAFIA COM ^{99m} Tc-MAA	41
5.4.2 GASOMETRIA COM O ₂ A 100%	42
5.4.3 ECOCARDIOGRAFIA VERSUS GASOMETRIA COM O ₂ A 100%	44
5.4.4 ECOCARDIOGRAFIA VERSUS CINTILOGRAFIA	45
5.4.5 CINTILOGRAFIA VERSUS GASOMETRIA COM O ₂ A 100%	46
<u>6 DISCUSSÃO</u>	47
<u>7 CONCLUSÕES</u>	54

<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	55
--	-----------

<u>ANEXO I - PROTOCOLO DE REGISTRO DE DADOS DE PESQUISA CLÍNICA</u>	59
--	-----------

<u>ANEXO II</u>	1
------------------------	----------

1 INTRODUÇÃO

Suspeitou-se de uma relação entre hipoxemia e hepatopatia crônica já no final do século XIX. O primeiro relato na literatura sugerindo a associação foi feito em 1884, quando um jornal de Viena publicou um artigo descrevendo o caso de uma mulher com cirrose, cianose e hipocratismo digital (FLÜCKIGER, 1884). RYDELL e HOFFBAUER, em 1956, descreveram a presença de *shunt* intrapulmonar direita-esquerda em um paciente jovem com cirrose, hipoxemia e um sopro torácico. O termo "síndrome hepatopulmonar" (SHP), análogo à síndrome hepato-renal, foi utilizado primeiramente em 1977, referindo-se à associação de doença hepática, aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio ($P(A-a)O_2$) e dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) em paciente com cirrose alcoólica e dessaturação ao exercício (KENNEDY & KNUDSON, 1977).

O conhecimento da fisiopatologia das alterações pulmonares associadas à doença hepática avançou muito nas últimas décadas. Trabalhos experimentais e técnicas de avaliação da circulação pulmonar revelaram uma intrincada relação entre fígado e pulmão. Grande parte desse progresso se deveu ao desenvolvimento do transplante de fígado como alternativa viável no tratamento de doenças hepáticas avançadas. As alterações da função pulmonar e os distúrbios vasculares pulmonares relacionados à hepatopatia tornaram-se objetos de estudos, uma vez que o adequado reconhecimento e avaliação desses achados se mostrou fundamental para a boa evolução pós-operatória (KROWKA et al., 1997).

O presente trabalho se propôs a estudar aspectos estruturais e funcionais relativos às alterações de circulação pulmonar que afetam hepatopatas e portadores de hipertensão portal. Após revisão da literatura, foi realizado estudo transversal no Ambulatório de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), cujos resultados são aqui apresentados. Neste estudo, avaliamos, basicamente, a relação entre a avaliação semiquantitativa de dilatações vasculares intrapulmonares, por método de imagem, e a presença e intensidade de *shunt* intrapulmonar e hipoxemia

em candidatos a transplante hepático.

1.1 Distúrbios de circulação pulmonar relacionados à hepatopatia

Alterações estruturais da vasculatura pulmonar associadas à doença hepática estão bem demonstradas. As dilatações vasculares intrapulmonares foram demonstradas em 5% a 47% dos casos nas séries publicadas, sendo a anormalidade vascular pulmonar predominante e a principal causa para a ocorrência de hipoxemia grave em hepatopatias avançadas. As alterações na vasculatura pulmonar relacionadas à hepatopatia avançada podem se apresentar clinicamente de diversas formas, variando desde quadros subclínicos até quadros de hipoxemia grave (HERVÉ et al., 1998; CASTRO & KROWKA, 1996).

Por algum tempo, se pensou que a hipertensão portal pudesse levar ao desenvolvimento de circulação colateral através dos vasos pulmonares, com fístulas arteriovenosas verdadeiras comunicando a circulação esplâncnica com a circulação pulmonar. No entanto, apesar de alguns estudos de necropsia de pacientes com cirrose terem descrito tais achados, atualmente as anastomoses portopulmonares são consideradas pouco importantes para a gênese da hipoxemia. Isso decorre de que, entre outros fatores, o sangue portal apresenta uma PaO_2 de cerca de 50mmHg e saturação da hemoglobina em torno de 70%. Desse modo, dados os níveis de hipoxemia freqüentemente encontrados, seria necessária uma circulação muito maior de sangue em curto-circuito do que o efetivamente demonstrado. Além disso, diferentemente das dilatações capilares intrapulmonares, as anastomoses portopulmonares não explicariam as anormalidades vistas pela cintilografia pulmonar e pela ecocardiografia com contraste (KROWKA & CORTESE, 1989; SCHRAUFNAGEL & KAY, 1996).

Dilatação generalizada do leito vascular pulmonar ao nível pré-capilar foi o principal achado *post-mortem* relacionado à hipoxemia em estudos de necropsia. BERTHELOT e colaboradores (1966), em relato de 14 estudos de necropsia, encontraram comunicações arteriovenosas em apenas um caso, enquanto

dilatação capilar generalizada foi vista em todos os casos. Em alguns estudos foram observadas alterações nos vasos pleurais, semelhantes às aranhas vasculares cutâneas vistas em cirróticos (AGUSTI et al., 1996).

As anormalidades de circulação pulmonar em hepatopatas não se restringem ao desenvolvimento de SHP. A hipertensão arterial pulmonar associada à hipertensão portal (hipertensão portopulmonar) é uma complicação bem conhecida da doença hepática avançada. Sua prevalência entre hepatopatas é maior do que na população em geral, sendo observada em 0,25% a 12,5% dos casos nas diferentes séries (KUO et al., 1999). Por ser considerada um fator de mau prognóstico, constituiu-se, até recentemente, em uma contra-indicação absoluta para o transplante hepático. A disponibilidade de agentes com ação vasodilatadora pulmonar, como óxido nítrico (NO) e epoprosterenol, levou a avanços no manejo de casos de hipertensão portopulmonar. Atualmente, tem sido proposta uma abordagem individualizada, baseada em algoritmo de avaliação pré-operatória incluindo a resposta a testes de reatividade vascular pulmonar e a avaliação da função ventricular direita, consideradas fatores prognósticos para a reversão pós-transplante (KUO et al., 1999). Ao contrário do que ocorre na SHP, a hipertensão portopulmonar está associada a uma elevação da resistência vascular pulmonar, com débito cardíaco normal ou reduzido. Apesar de serem considerados pólos opostos de um espectro de alterações pulmonares vistos na hepatopatia avançada, foram relatados casos com ocorrência concomitante de hipertensão portopulmonar e síndrome hepatopulmonar (MARTINEZ-PALLÍ et al., 1999; HERVÉ et al., 1998; LAMPS et al., 1999; MAL et al., 1999).

Ainda que incomum, pode ocorrer hipoxemia grave associada à hipertensão portopulmonar. O surgimento de *shunt* intracardíaco secundário é o principal mecanismo responsável por esse achado. Certos fatores, como o uso de beta-bloqueadores, podem favorecer o desenvolvimento de *shunt* intracardíaco através de forâmen oval patente, em pacientes portadores de hipertensão portopulmonar. É possível que os efeitos dos beta-bloqueadores sobre o miocárdio e a circulação pulmonar contribuam para o aumento da pressão em cavidades cardíacas direitas (RAFFY et al., 1996). De uma forma geral, no entanto, a oxigenação arterial não se

apresenta tão freqüentemente afetada nos pacientes com hipertensão portopulmonar quanto nos casos com SHP. Assim, neste trabalho, o termo "hipoxemia associada à hepatopatia" será empregado como sinônimo de SHP.

1.2 Síndrome hepatopulmonar

Hipoxemia leve, na ausência de doença pulmonar ou cardiovascular clinicamente significativa, está presente em cerca de 56% dos pacientes com doença hepática avançada (HERVÉ et al., 1998; CASTRO & KROWKA, 1996). A síndrome hepatopulmonar foi diagnosticada em 5-29% dos pacientes estudados, variando conforme a população e o ponto de corte utilizado para definição de hipoxemia (KROWKA et al., 1997; MARTINEZ-PALLÍ et al., 2001; SCHENK et al., 2002). A maioria desses estudos envolve pacientes em avaliação para transplante hepático. ABRAMS e colaboradores (1995), num grupo de 40 pacientes com cirrose, observaram ecocardiografia com contraste positiva em 15 (37,5%), sendo que 7 (17,5%) apresentaram anormalidades nas trocas gasosas e foram considerados portadores de SHP. MAZZEI e colaboradores (1998) avaliaram prospectivamente uma série de 109 candidatos a transplante hepático, encontrando uma prevalência de SHP de 18%.

Na síndrome hepatopulmonar, a PaO_2 geralmente oscila entre 65mmHg e 75mmHg. Entretanto, valores da ordem de 30mmHg já foram relatados, podendo a síndrome evoluir com hipoxemia progressiva e debilitante, com necessidade de oxigenoterapia domiciliar contínua. (CASTRO & KROWKA, 1996; HERVÉ et al., 1998; AGUSTI et al., 1996). A resposta à oxigenoterapia é inconstante, refletindo o mecanismo fisiopatológico predominante em cada caso: dilatação vascular intrapulmonar, que parece ser a anormalidade mais freqüente, ou comunicações arteriovenosas verdadeiras (KROWKA et al., 1997; GARCIA et al., 1998; AGUSTI et al., 1996).

A SHP ocorre mais comumente em vigência de doença hepática que evolui para cirrose, como hepatite viral crônica, cirrose alcoólica, cirrose biliar

primária e criptogênica, mas tem sido relatada também na presença de hipertensão portal não cirrótica (GARCIA et al., 1998; HERVÉ et al., 1998; CASTRO & KROWKA, 1996; ANAND et al., 2001). A hipertensão portal é considerada por alguns como o principal fator de risco para o desenvolvimento da síndrome, dado o relato de sua ocorrência em pacientes com hipertensão portal não cirrótica. A síndrome foi descrita também em casos de hepatite aguda fulminante e de rejeição crônica seguindo transplante hepático (CASTRO & KROWKA, 1996, CRARY et al., 1989).

O diagnóstico de SHP exige a demonstração de dilatações vasculares intrapulmonares em pacientes portadores de hepatopatia avançada com aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio. Já se propôs que ausência de co-morbidade pulmonar fosse considerada um critério diagnóstico. Atualmente, se considera que a presença de co-morbidade pulmonar não exclui a síndrome, desde que demonstradas as alterações vasculares características (MARTINEZ-PALLÍ et al., 2001; GARCIA et al., 1998). Outras manifestações, como dispnéia, platipnéia, cianose, baqueteamento digital e ortodeoxia, não são consideradas critérios diagnósticos, dada a sua inconstância (MAZZEI et al., 1998; CASTRO & KROWKA, 1996).

As manifestações clínicas da síndrome hepatopulmonar podem ser divididas em três grupos: manifestações da doença hepática, dispnéia e alterações em pele e unhas. As primeiras são as mais freqüentes, ocorrendo em cerca de 80% dos casos, enquanto dispnéia ocorre em menos de 20% dos casos. Pode ocorrer também platipnéia, definida como dispnéia em ortostatismo aliviada pelo decúbito, e ainda ortodeoxia, caracterizada por uma queda de pelo menos 10mmHg na PaO₂ quando o paciente passa da posição de decúbito para o ortostatismo. Ortodeoxia foi descrita em 5% dos cirróticos e em até 80% daqueles com SHP (KROWKA & CORTESE, 1989; GARCIA et al., 1998; HERVÉ et al., 1998). Esse achado, no entanto, não é patognomônico de SHP, podendo ser encontrado em pacientes com enfisema, após pneumonectomia e em tromboembolia pulmonar recorrente (CASTRO & KROWKA, 1996; RODRIGUEZ-ROISIN et al., 1992; LANGE & STOLLER, 1995).

Alterações na pele e unhas podem ser chamativas, envolvendo basicamente aranhas vasculares, consideradas marcadores cutâneos da SHP, e baqueteamento digital. A concomitância de hipertensão porta, aranhas vasculares, baqueteamento digital e hipoxemia é considerada fortemente sugestiva de síndrome hepatopulmonar (CASTRO & KROWKA, 1996).

Além da hipoxemia, os demais exames de função pulmonar costumam ser normais, com exceção da capacidade de difusão pelo monóxido de carbono (D_{CO}), que freqüentemente se encontra reduzida (GARCIA et al., 1997; KROWKA, 1997).

O estudo radiológico simples do tórax geralmente é normal, mas em alguns casos pode demonstrar infiltrado intersticial relacionado às dilatações vasculares. Outras causas de infiltrados intersticiais, no entanto, não devem ser esquecidas no hepatopata, havendo condições clínicas com associação bem definida nessa área, como entre sarcoidose e colangite esclerosante, e entre pneumonias intersticiais e cirrose biliar primária, hepatite crônica ativa e hepatite viral C. A tomografia computadorizada de tórax, convencional ou de alta resolução, pode ser de auxílio no esclarecimento das alterações vasculares. Entretanto, além de contribuírem para descartar outras causas de hipoxemia, não há um papel definido para os métodos radiológicos no diagnóstico de SHP (KROWKA, 1996, GARCIA et al., 1997).

Hemodinamicamente, a SHP caracteriza-se por resistência vascular pulmonar reduzida, hipotensão sistêmica, débito cardíaco elevado e uma baixa sensibilidade a substâncias vasoconstritoras (RODRIGUEZ-ROISIN et al., 1992; HERVÉ et al., 1998). Diversos estudos têm relacionado as alterações hemodinâmicas encontradas na insuficiência hepática, caracterizada por uma circulação hiperdinâmica, com as alterações na circulação pulmonar levando à SHP. A gravidade da hipoxemia parece estar relacionada à gravidade da doença hepática de base e à baixa resistência vascular pulmonar, refletindo um prejuízo da reação vasoconstritora pulmonar à hipóxia (RODRIGUEZ-ROISIN et al., 1992; VACHIÉRY et al., 1993).

Dilatações vasculares intrapulmonares podem ocorrer na ausência de anormalidades das trocas gasosas. Essa situação, chamada por alguns autores de

"síndrome da vasodilatação intrapulmonar", tem significado clínico e evolução pouco conhecidos (MAZZEI et al., 1998; KROWKA & CORTESE, 1989).

1.2.1 Fisiopatologia da síndrome hepatopulmonar

O paciente com doença hepática pode apresentar inúmeros fatores capazes de levar a hipoxemia. Assim, nem todos os casos de anormalidades da oxigenação arterial são devidos a distúrbios de circulação pulmonar secundários à hepatopatia. Dentre os fatores a serem considerados, está o fumo, freqüente nessa população. Complicações pulmonares relacionadas à doença hepática podem reduzir a ventilação alveolar, como ascite e, menos freqüentemente, derrame pleural. Por outro lado, a cirrose alcoólica é um reconhecido fator de risco para pneumonia, e infecções repetidas podem acarretar alterações estruturais pulmonares. Certos tipos de cirrose estão relacionados a doenças pulmonares específicas, como cirrose biliar primária e doença pulmonar intersticial (KROWKA, 1996; GARCIA et al, 1998).

A primeira explicação proposta para a baixa saturação arterial de oxigênio em hepatopatas sem doença pulmonar estrutural foi uma afinidade reduzida da molécula de hemoglobina pelo oxigênio. É possível que tal explicação fosse decorrente da incapacidade técnica, na época, de se determinar a pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2). A demonstração de que também a PaO_2 encontrava-se reduzida levou à conclusão de que o mecanismo proposto inicialmente estava equivocado (AGUSTI et al. 1996; HERVÉ et al, 1998).

Atualmente, vários mecanismos são considerados implicados na etiologia da hipoxemia associada à hepatopatia, podendo estar presentes em graus variados, isoladamente ou em conjunto, em cada caso: distúrbio da relação ventilação/perfusão (distúrbio V/Q), defeito de difusão alvéolo-capilar, curtos-circuitos arteriovenosos verdadeiros (*shunts*), desvio da curva de dissociação da hemoglobina, etc. (AGUSTI et al., 1996; CASTRO & KROWKA, 1996).

Um outro mecanismo freqüentemente envolvido no desenvolvimento de hipoxemia é a hipoventilação, definida por uma relação inadequada entre a

ventilação total e a demanda metabólica de oxigênio (RUPPEL, 1998). No entanto, salvo em situações específicas associadas a complicações da cirrose, como ascite tensa, a hipoventilação não é uma causa comum de hipoxemia nesse grupo de pacientes. De fato, os indivíduos com hepatopatia crônica mais freqüentemente apresentam hiperventilação crônica, o que isoladamente não levaria a uma redução e, sim, a um aumento da PaO_2 (AGUSTI et al., 1996).

1.2.1.1 Desequilíbrio da relação ventilação-perfusão

Em indivíduos normais, são observadas variações sistemáticas na expansão alveolar, ventilação e fluxo sanguíneo pulmonar, influenciadas pela gravidade. Mesmo em condições normais, nem a ventilação alveolar, nem o fluxo sanguíneo pulmonar são distribuídos de forma uniforme no pulmão. A relação V/Q pode variar de zero (*shunt*), em unidades pulmonares não ventiladas mas perfundidas, até o infinito, em unidades pulmonares ventiladas mas não perfundidas (espaço morto). Em indivíduos jovens saudáveis, a V/Q média é 1,0. O desequilíbrio da relação V/Q é a causa mais comum de hipoxemia em indivíduos com doença cardiopulmonar (HUGUES & PRIDE, 1999; SBPT, 2002).

Na capacidade residual funcional (CRF), alvéolos de áreas não pendentes são expandidos a um volume de 60% de seu volume máximo, enquanto aqueles de zonas pendentes atingem 40% do máximo. A relação de ventilação de zonas dependentes/não dependentes varia de 1,4 a 1,6 na posição ereta e de 2,0 a 2,7 em decúbito (HUGUES & PRIDE, 1999).

Da mesma forma, existe um gradiente de fluxo sanguíneo pulmonar do ápice para as bases, com taxas de fluxo de 2,1 em ortostatismo e 2,9 em decúbito. Isto se deve a um aumento de pressão vascular em direção à base do pulmão. Além da força gravitacional, há outros fatores determinantes da distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar, que ainda não se encontram completamente elucidados (HUGUES & PRIDE, 1999; GLENNY et al., 1991).

O desenvolvimento da técnica de eliminação de múltiplos gases inertes (TEMGI) contribuiu grandemente para o entendimento da fisiopatogenia das alterações de oxigenação arterial relacionadas à doença hepática. O método utiliza 6 gases inertes, isto é, não reativos com a hemoglobina, com diferentes graus de solubilidade. Os gases são infundidos por via intravenosa e, após coletadas amostras de sangue venoso misto, arterial e ar expirado, analisados por cromatografia quanto às taxas de retenção arterial e excreção alveolar (HUGUES & PRIDE, 1999). A técnica permite quantificar e avaliar a participação de cada um dos três fatores básicos que interferem com as trocas gasosas: distribuição das relações de ventilação-perfusão, capacidade de difusão pulmonar e *shunt* arteriovenoso (AGUSTI et al., 1996).

RODRIGUEZ-ROISIN (1987) conduziu o primeiro trabalho utilizando a TEMGI para estudar os mecanismos subjacentes à hipoxemia em um grupo de cirróticos. O estudo demonstrou um prejuízo da reação vasoconstritora à hipóxia em alguns pacientes, evidenciando a importância do desequilíbrio V/Q na gênese da hipoxemia. O grupo de pacientes que apresentou prejuízo da resposta vascular pulmonar à hipóxia demonstrou hipoxemia arterial de grau moderado, explicada pelos níveis de desequilíbrio V/Q, mas basicamente sem evidências de curto-circuito intrapulmonar verdadeiro. O mesmo grupo, caracterizado por pior função hepatocelular, apresentou outros achados significativos, como maior débito cardíaco, maior vasodilatação das circulações pulmonar e sistêmica, bem como vários graus de desequilíbrio ventilação-perfusão. Nos casos em que a vasoconstrição hipóxica estava preservada, não houve alterações significativas de parâmetros hemodinâmicos ou de trocas gasosas. Nesse estudo, os níveis de PaO₂ não foram inferiores àqueles esperados de acordo com os graus de desequilíbrio V/Q, nem mesmo quando a fração inspirada de oxigênio (FiO₂) foi reduzida para 12%. O mesmo não ocorreria em presença de limitação significativa à difusão alvéolo-capilar de oxigênio ou de *shunt* intrapulmonar verdadeiro.

Outro estudo, avaliando a distribuição de fluxo sanguíneo regional em cirróticos através de cintilografia perfusional, mostrou uma maior dispersão vertical da relação V/Q em cirróticos, quando em ortostatismo, comparativamente a

indivíduos normais (STANLEY et al., 1979).

1.2.1.2 Curtos-circuitos arteriovenosos (*shunt* intrapulmonar)

Postulam-se três mecanismos pelos quais o efeito de curto-circuito (efeito *shunt*) encontrado na hepatopatia crônica possa se desenvolver: fluxo de sangue venoso por alvéolos não ventilados; comunicações anatômicas entre artérias e veias pulmonares; e dilatação de leitos capilares e pré-capilares (CASTRO & KROWKA, 1996; AGUSTI et al., 1996).

Na hepatopatia crônica, observa-se, na maioria das vezes, diferentes graus de dilatação de leitos vasculares pulmonares, sem curto-circuito arteriovenoso verdadeiro (CASTRO & KROWKA, 1996; AGUSTI et al., 1996). A hipoxemia decorrente de curto-circuito anatômico (*shunt* verdadeiro) geralmente se agrava com o exercício e, por definição, os *shunts* verdadeiros não respondem significativamente a O₂ a 100% (ROBIN et al., 1977; HUGUES & PRIDE, 1999). Nos casos de síndrome hepatopulmonar, oferecendo-se uma elevada pressão parcial de oxigênio no gás alveolar é possível aumentar a PaO₂ significativamente. Utilizando teste com O₂ a 100% em 11 pacientes com doença hepática crônica e PaO₂ ambiente menor que 70mmHg, KROWKA & CORTESE (1987) obtiveram frações de *shunt* entre 4,3% e 30,8% do débito cardíaco, variando conforme a posição corporal e o conteúdo estimado do sangue venoso misto.

A explicação proposta para a resposta ao oxigênio na hipoxemia relacionada às DVIP é a reversão da alteração recentemente denominada "distúrbio difusão-perfusão", caracterizado por uma deficiência na oxigenação das moléculas de hemoglobina presentes no fluxo mais central dos vasos dilatados. Com altas pressões parciais de oxigênio no ar inspirado, as moléculas de oxigênio passariam a atingir o fluxo central do capilar, evitando a contaminação venosa. Dependendo do grau de dilatação capilar, no entanto, mesmo a alta pressão obtida pelo O₂ a 100% pode não ser suficiente para reverter o distúrbio de difusão, resultando numa fração de *shunt* elevada por este método. De fato, em casos com pior resposta à inalação

de O₂ a 100% foram descritas anormalidades angiográficas pulmonares mais graves, compatíveis com comunicações arteriovenosas (AGUSTI et al., 1996; RODRIGUEZ-ROISIN et al., 1992; KROWKA & CORTESE, 1987).

Independentemente da causa, quadros de *shunt* intrapulmonar decorrentes de curtos-circuitos anatômicos são, freqüentemente, acompanhados de elevação do débito cardíaco, sendo que essa resposta poderia contribuir para a manutenção da saturação arterial de oxigênio. Teoricamente, o estado de alto débito conduziria a uma elevação da PO₂ do sangue venoso misto, o que, mantendo-se o consumo de oxigênio estável, possibilitaria reduzir o efeito deletério do *shunt* (RUPPEL, 1998). Na SHP, no entanto, uma possível redução no tempo de exposição da hemoglobina ao oxigênio, decorrente do aumento da velocidade de trânsito capilar associado ao quadro hiperdinâmico característico da hepatopatia avançada, pode colaborar para o agravamento do distúrbio de oxigenação (CASTRO & KROWKA, 1996).

1.2.1.3 Distúrbio de difusão alvéolo-capilar de oxigênio

A D_{CO} é o parâmetro de função pulmonar que mais freqüentemente se encontra reduzido em hepatopatas. A causa desse achado não está completamente esclarecida, sendo que nem todos os estudos controlaram adequadamente fatores que influenciam a D_{CO}, como o tabagismo (AGUSTI et al., 1996; GARCIA et al., 1997). Estudos funcionais e achados de necropsia não demonstraram alterações na espessura ou na permeabilidade da membrana alvéolo-capilar. Interessantemente, o distúrbio de difusão freqüentemente permanece após o transplante pulmonar, mesmo em casos que evoluem com regressão da hipoxemia (ORII et al., 1998).

Além da permeabilidade da membrana e da área de superfície alveolar, outros fatores, como o gradiente de pressão parcial através da membrana e o tempo de trânsito capilar, podem influenciar a difusão alvéolo-capilar. O gradiente de pressão transmembrana, por sua vez, é influenciado pela pressão parcial do gás alveolar e pela pressão parcial de oxigênio do sangue venoso misto. Esta última não costuma se encontrar reduzida em pacientes com cirrose, o que pode estar

relacionado a um quadro de circulação hiperdinâmica, presente em cerca de 50% dos hepatopatas crônicos. Por outro lado, como já visto anteriormente, o aumento do débito cardíaco e a redução da resistência vascular pulmonar, freqüentemente vistos em cirróticos, se associam a uma redução do tempo de trânsito capilar, com potencial redução da difusão alvéolo-capilar de oxigênio, caracteristicamente agravada pelo exercício (AGUSTI et al., 1996). Isto coincide com a observação de dessaturação arterial em indivíduos com cirrose submetidos a testes de exercício (KENNEDY & KNUDSON, 1977; RODRIGUEZ-ROISIN et al., 1992).

1.2.2 Mediadores associados à síndrome hepatopulmonar

Alterações na liberação e no metabolismo de substâncias vasoativas, acarretando efeitos nas circulações sistêmica e pulmonar, estão possivelmente envolvidas na gênese das alterações vasculares pulmonares vistas na SHP. Uma quantidade significativa de substâncias, que em condições normais são inativadas pelo fígado, pode ter seu metabolismo alterado na presença de hipertensão portal e doença hepática (AGUSTI et al., 1996; RODRIGUEZ-ROISIN & BARBERÀ, 1992).

Já foi demonstrado que uma elevação na pressão sinusoidal hepática pode induzir mecanismos neurais e hormonais que afetam o fluxo sanguíneo renal e mesentérico (RIEGLER et al., 1995). Além disso, certos tipos de células, como células musculares lisas e endoteliais, plaquetas e macrófagos, podem ser induzidas a liberar mediadores vasoativos. Entre as substâncias com efeito vasodilatador, estão óxido nítrico, fator natriurético atrial, prostaglandina E1, prostaglandina I2, leucotrienos, fator ativador das plaquetas, substância P, glucagon, calcitonina e peptídeo intestinal vasoativo. Substâncias vasoconstritoras incluem endotelina, serotonina, interleucinas 1 e 6, fator endotelial de crescimento vascular, fator de crescimento hepatocitário, tirosina e tromboxane A₂ (HERVÉ et al., 1998; CASTRO & KROWKA, 1996; KROWKA & CORTESE, 1989; RODRIGUEZ-ROISIN, 1987). Crescente atenção vem sendo dada ao papel do óxido nítrico (NO), potente vasodilatador pulmonar e sistêmico, na patogenia da SHP. Níveis aumentados de NO foram medidos no ar exalado em pacientes com SHP em relação a pacientes cirróticos sem a síndrome (CREMONA et al., 1995).

Níveis aumentados de endotelina 1 (ET-1) foram observados após ligação do ducto biliar comum em ratos, sendo que esta elevação apresentou correlação significativa com alterações de trocas gasosas. Neste estudo, níveis plasmáticos de sintetase do óxido nítrico (NOS) acompanharam o aumento de ET-1 no plasma (LUO et al., 1998). A ET-1 tem ação vasoconstritora potente mediada por receptores ET_A nas células musculares lisas na parede dos vasos. No entanto, níveis elevados de ET-1 na cirrose não se acompanham de efeitos vasoconstritores mensuráveis, sugerindo que a ação da ET-1 nesta situação se dê basicamente através de receptores ET_B nas células endoteliais, que atuam estimulando a atividade da NOS. Corroborando esta hipótese, ZHANG e colaboradores (1999) observaram um aumento nos níveis pulmonares de sintase endotelial do óxido nítrico (eNOS), com vasodilatação pulmonar, e piora das trocas gasosas, seguindo a infusão crônica intravenosa em baixa dose de ET-1 em ratos submetidos a ligação parcial da veia porta.

O NO é sintetizado a partir da L-arginina pela ação de um grupo de enzimas chamadas sintases do óxido nítrico (NOS), que são distribuídas largamente em vários tecidos. Três diferentes isoformas de NOS foram identificadas. Isoformas constitutivas ou endógenas são expressas em neurônios (nNOS ou NOS tipo I) e células endoteliais (eNOS ou NOS tipo II). A terceira isoforma de NOS (iNOS ou NOS tipo III) é chamada indutível, sendo expressa em quadros inflamatórios após liberação de citocinas ou endotoxina, podendo ser revertida pela ação de glicocorticóides. Os efeitos vasodilatadores do óxido nítrico são mediados pela ativação da guanilatociclase nas células do músculo liso, o que aumenta a concentração intracelular de guanosina 3',5'-monofosfato cíclico (GMPc) (RODRIGUEZ-ROISIN & BARBERÀ, 1997).

FALLON e colaboradores (1997), em modelo experimental de cirrose biliar em ratos, observaram uma forte correlação entre o desenvolvimento de anormalidades de trocas gasosas e o aumento do conteúdo pulmonar de sintase endotelial do óxido nítrico (eNOS), além de redução da responsividade vascular ao efeito vasoconstritor da fenilefrina em tecido pulmonar com níveis aumentados de eNOS e NO. Nesse

estudo, os níveis de iNOS não se mostraram alterados no tecido pulmonar após a ligação do ducto biliar comum.

Apesar dos resultados de estudos experimentais, apontando para um papel central da eNOS no desenvolvimento de circulação hiperdinâmica e SHP, não é possível excluir uma participação da iNOS no desenvolvimento dessas alterações em indivíduos hepatopatas. Foi levantada a hipótese de que o mecanismo responsável pela circulação hiperdinâmica na cirrose seja a indução da iNOS em células endoteliais por citocinas e endotoxinas, uma vez que na doença hepática avançada há uma endotoxemia persistente, mesmo em ausência de infecção (CREMONA et al., 1995; FALLON et al., 1997).

Recentemente, foram relatados casos de reversão da SHP após o uso de norfloxacin para prevenção de peritonite bacteriana espontânea. Uma possível explicação para a regressão das alterações vasculares pulmonares seguindo a antibioticoterapia seria a redução dos níveis de endotoxemia secundária à ocorrência de translocação bacteriana (ANEL & SHEAGREN, 2001).

1.2.3 Prognóstico e tratamento da síndrome hepatopulmonar

A evolução natural da SHP não é bem conhecida. Na ausência de tratamento bem sucedido, a mortalidade em presença de SHP é alta. Um estudo mostrou mortalidade média de 41% cerca de dois anos e meio após o início da dispnéia. Hipoxemia progressiva pode ocorrer mesmo no contexto de doença hepática estável (KROWKA et al., 1997; CASTRO & KROWKA, 1996). Por outro lado, foram relatados casos de reversão "espontânea" da síndrome (SAUNDERS et al., 1994).

Várias medidas farmacológicas foram estudadas, incluindo fármacos como prostaglandinas, indometacina, somatostatina, almitrina, tamoxifeno, beta-bloqueadores, corticosteróides e outros imunossupressores. Apesar de relatos isolados de sucesso terapêutico, a maioria dos estudos mostrou resultados desapontadores (GARCIA et al., 1998; KROWKA & CORTESE, 1987; KROWKA et al., 1997). Foi relatado um caso de reversão transitória da hipoxemia com

azul de metileno, cujo efeito é atribuído ao bloqueio da estimulação da guanilatociclase pelo óxido nítrico, ou ainda à geração de radicais superóxido (AGUSTI & RODRIGUEZ-ROISIN, 1996). Paradoxalmente, DURAND e colaboradores (1998) relataram um caso de reversão da hipoxemia com óxido nítrico, administrado por via inalatória durante e após o transplante hepático em uma criança de quatro anos com síndrome hepatopulmonar grave. O mecanismo pelo qual a inalação de óxido nítrico pode levar à melhora da hipoxemia não está completamente esclarecido.

A abordagem de pacientes com hipoxemia grave secundária a doença hepática mudou nos últimos anos, influenciada por estudos desenvolvidos nesta área.

O transplante hepático é o principal tratamento para a SHP no momento, sendo descritas reversão ou melhora da hipoxemia após o transplante em cerca de 80% dos casos (KROWKA et al., 1997; RODRIGUEZ-ROISIN & KROWKA, 1994). Ao contrário do que ocorria até alguns anos atrás, em alguns centros a hipoxemia grave secundária à SHP tem sido considerada, por si só, uma indicação para transplante hepático. A gravidade da hipoxemia é considerada o principal fator prognóstico em pacientes com SHP, por causa do aumento da mortalidade pós-transplante nesse grupo de pacientes. Estudos sugerem que alguns casos de hipoxemia grave podem não melhorar, principalmente aqueles associados à ocorrência de DVIP do tipo II, isto é, com dilatações vasculares focais (KROWKA et al., 1997).

UEMOTO e colaboradores (1997) estudaram os efeitos da hipoxemia no pós-operatório de 9 pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático. Houve uma alta incidência de complicações cirúrgicas e infecções, sugerindo efeitos deletérios da hipoxemia sobre a cicatrização e a resistência a infecções. A ocorrência de trombose da veia porta em dois casos, sendo um no 37º dia após o transplante, em paciente com policitemia, chamou a atenção para outro efeito deletério potencial da hipoxemia. Quatro dos 5 pacientes com hipoxemia grave não tinham ainda a oxigenação arterial normalizada após 4 meses de transplante, enquanto todos os 4

pacientes com hipoxemia moderada tornaram-se normoxêmicos nesse período.

Outro estudo avaliando a evolução pós-transplante de 320 pacientes portadores de *shunt* intrapulmonar encontrou uma incidência significativamente maior de infecção da ferida operatória e fístula biliar em pacientes com *shunts* considerados graves (mais que 40% do débito cardíaco por cintilografia). Neste grupo de pacientes, também houve uma tendência a uma maior incidência de trombose portal e hemorragia intracraniana (EGAWA et al., 1999).

Foram relatados casos de sucesso com a embolização arterial, tal como utilizada em malformações arteriovenosas congênitas, de modo que esse procedimento deve ser considerado previamente ao transplante em casos selecionados (POTERUCHA et al., 1995).

1.3 Diagnóstico de dilatações vasculares intrapulmonares

1.3.1 Ecocardiografia com contraste

A ecocardiografia transtorácica com contraste é considerada o método de escolha para triagem de dilatações vasculares intrapulmonares, apresentando maior sensibilidade na detecção de DVIP quando comparada com a cintilografia com macroagregado de albumina (HERVÉ et al., 1998; CASTRO & KROWKA, 1996; ABRAMS et al., 1995). A ecocardiografia detecta *shunts* direita-esquerda com a injeção de contraste ultrassônico, que consiste de microbolhas decorrentes de solução de corante de indocianina ou de solução salina fisiológica submetida a agitação. Em presença de dilatação vascular intrapulmonar, as microbolhas irão opacificar as câmaras cardíacas esquerdas, tipicamente 4 a 6 batimentos após o seu aparecimento no lado direito do coração. O corante verde de indocianina origina microbolhas de até 90 μ m, enquanto a agitação de solução salina fisiológica fornece microbolhas, na maioria, entre 24 e 180 μ m (VEDRINNE et al., 1997). Um estudo demonstrou que cerca de 8% das microbolhas obtidas com a solução salina são de diâmetro menor que 15 μ m. Dessa forma, a passagem de microbolhas isoladas de solução salina pode ser considerada normal (ALLER et al., 1999).

Este método é capaz de diferenciar um *shunt* intracardíaco de um intrapulmonar, o que não acontece com os demais. No entanto, em condições técnicas não ótimas, a passagem de contraste através de um forâmen oval patente pode ser erroneamente atribuída a um *shunt* intrapulmonar. A ecocardiografia com contraste não diferencia as causas de *shunts* intrapulmonares, como dilatações pré-capilares, comunicações arteriovenosas diretas, dilatações de vasos pleurais ou telangectasias pulmonares (ABRAMS et al., 1995; VEDRINNE et al., 1997).

Resultados positivos de ecocardiografia com contraste em hepatopatas normoxêmicos são observados, mostrando que as dilatações vasculares pulmonares podem ocorrer na ausência de hipoxemia. Neste sentido, um resultado positivo poderia decorrer de dilatação de vasos pleurais, os quais conduzem uma pequena parcela de débito cardíaco, ou ainda representar uma "forma subclínica" da doença. A significância desses achados em pacientes não hipoxêmicos não está esclarecida, sendo objeto de estudos (ABRAMS et al., 1995; CASTRO & KROWKA, 1996; VEDRINNE et al., 1997).

Apesar das limitações do método, uma ecocardiografia com contraste positiva, isto é, demonstrativa de dilatações vasculares intrapulmonares, na presença de hepatopatia e na ausência de doença pulmonar intrínseca, sugere o mecanismo de *shunt* como um fator causal para a hipoxemia (ABRAMS et al., 1995; KROWKA et al., 1990).

Comparada com a ecocardiografia transtorácica, a técnica transesofágica apresenta maior sensibilidade na detecção de DVIP, com a vantagem de localizar as principais áreas de dilatação vascular, uma vez que pode identificar contraste em veias pulmonares específicas. No entanto, apresenta menor correlação com hipoxemia arterial. Em um estudo avaliando 88 pacientes cirróticos, a prevalência de DVIP foi 28% pela técnica transtorácica e 42% pela técnica transesofágica ($p < 0,05$). 6 pacientes foram considerados falso-positivos da técnica transtorácica, tendo todos tido resultados negativos pela técnica transesofágica (ALLER et al., 1999). O método transesofágico mostrou-se seguro mesmo em pacientes com varizes esofágicas e apresentou maior sensibilidade na detecção de DVIP em pacientes

obesos, em relação à técnica transtorácica (VEDRINNE et al., 1997).

Foram desenvolvidas escalas semiquantitativas de opacificação do ventrículo esquerdo, com a finalidade de fornecer uma estimativa da intensidade de dilatação vascular intrapulmonar visualizada por ecocardiografia. HOPKINS e colaboradores (1992) utilizaram uma escala com graduação de 4 cruces, tendo encontrado uma correlação significativa entre hipoxemia e uma opacificação ventricular esquerda de 2 ou mais cruces pela ecocardiografia, com uma PaO_2 média de $66 \pm 3\text{mmHg}$ neste grupo, *versus* $82 \pm 11\text{mmHg}$ no grupo sem ecocardiografia positiva.

1.3.2 Arteriografia pulmonar

A arteriografia pulmonar, sendo um método invasivo, tem sido menos utilizada para avaliar dilatações vasculares intrapulmonares. Dois padrões angiográficos têm sido sugeridos na SHP: tipo I, difuso, e tipo II, focal. O primeiro se divide em formas mínima e avançada, a última com pior resposta ao O_2 a 100%. O padrão tipo II em geral apresenta malformações arteriovenosas semelhantes às vistas na síndrome de Osler-Weber-Rendu, sendo caracterizada também por uma má resposta ao O_2 a 100%, possivelmente acarretando um mau prognóstico após o transplante e a necessidade de tratamento específico pré-transplante, como a embolização (AGUSTI & RODRIGUEZ-ROISIN, 1996; KROWKA et al., 1997).

1.4 Determinação de *shunt* intrapulmonar

A presença de curto-circuito ou *shunt* intrapulmonar pode ser avaliada através de estudos funcionais, como o teste de inalação de O_2 a 100%, e de estudos de imagem. Os últimos envolvem a ecocardiografia com contraste, a cintilografia pulmonar com albumina marcada com radioisótopo e a angiografia pulmonar (CASTRO & KROWKA, 1996; KROWKA, 1997).

O *shunt* intrapulmonar verdadeiro é caracterizado pela presença de hipoxemia sem resposta ao oxigênio, definida por uma PaO_2 inferior a 500mmHg após inalação de O_2 a 100%. No entanto, apenas uma PaO_2 final menor que 200mmHg (ou menor que 150mmHg, segundo alguns autores) é fortemente indicativa de *shunt* arteriovenoso verdadeiro. Uma PaO_2 final menor que 200mmHg em ortostatismo faz suspeitar de dilatações intravasculares graves, comunicações arteriovenosas focais, ou ainda, de um *shunt* intracardiaco (KROWKA, 1997). A angiografia pulmonar pode distinguir entre as duas primeiras situações, e a ecocardiografia pode esclarecer a última (CASTRO & KROWKA, 1996).

Apesar de considerada mais sensível que a cintilografia pulmonar na detecção de DVIP, a ecocardiografia, realizada de forma rotineira, fornece poucos dados quanto à intensidade do *shunt*. O método ecográfico geralmente é utilizado para triagem de dilatação vascular intrapulmonar, sendo seguido de um método quantitativo para estimativa mais precisa da participação de *shunt* nas anormalidades de trocas gasosas. Atualmente, os métodos de eleição para a quantificação de mistura venosa nesse grupo de pacientes são a cintilografia pulmonar e o teste de inalação de O_2 a 100% (KROWKA, 1997).

1.4.1 Teste com O_2 a 100%

O teste com O_2 a 100% possibilita estimar a fração do débito cardíaco que sofre contaminação venosa (fração de *shunt* ou coeficiente de mistura venosa). O pressuposto básico é a substituição do nitrogênio alveolar por oxigênio. Assim se elimina, teoricamente, o desequilíbrio V/Q como causa de gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (HUGUES & PRIDE, 1999).

O coeficiente de mistura venosa ou fração de *shunt* (Q_S/Q_T) corresponde à porcentagem do débito cardíaco capaz de explicar toda a hipoxemia do paciente, caso toda ela fosse causada por perfusão de unidades alveolares não ventiladas, isto é, por curto-circuito arteriovenoso (*shunt* verdadeiro). Em ar ambiente, o cálculo da mistura venosa é influenciado pela perfusão de unidades com V/Q reduzido, isto é, capazes de gerar um *shunt* “parenquimatoso” (ou “efeito-*shunt* ”). Uma

vez que unidades com baixa relação V/Q podem contribuir para oxigenar o sangue venoso misto quando se respira uma FiO_2 de 21%, a quantificação da contaminação venosa após 20-30 minutos de inalação de oxigênio puro expressa a fração do débito cardíaco que realmente está perfundindo unidades com relação $V/Q = 0$. (HUGUES & PRIDE, 1999, RODRIGUEZ-ROISIN et al., 1998).

A perfusão de lobos ou lóbulos não ventilados, isto é, com $V/Q = 0$, comporta-se como um *shunt* anatômico. Dessa forma, esse teste não é capaz de diferenciar *shunts* anatômicos verdadeiros de *shunts* "fisiológicos" (ou "efeito *shunt*"), como os causados por atelectasia ou pneumonia (HUGUES & PRIDE, 1999).

O cálculo da fração de *shunt* pelo teste com O_2 a 100% envolve a estimativa do débito cardíaco e do consumo de oxigênio. Ambos podem se encontrar alterados na hepatopatia avançada, de modo que o cálculo do *shunt* por esta técnica pode ser superestimado (KROWKA, 1997). Além disso, a própria inalação de oxigênio puro pode levar a alterações nos valores basais de V/Q, com ocorrência de microatelectasias devidas à substituição do nitrogênio alveolar por oxigênio. O método considerado mais acurado para medida do valor de *shunt*, dessa forma, é a técnica de eliminação de múltiplos gases inertes (SBPT, 2002).

Em indivíduos jovens saudáveis, a PaO_2 se eleva a uma média de 619mmHg, o que equivale a um *shunt* aproximado de 3,2% do débito cardíaco. Assim, quando executado em repouso, o valor máximo de referência adotado para indivíduos normais é de 5%. Hiperventilação no exercício geralmente eleva a PaO_2 final a cerca de 630mmHg e 660mmHg, respectivamente, sendo este último valor correspondente a um *shunt* de 0,95%. Assim, em indivíduos normais, o verdadeiro *shunt* anatômico representa cerca de 1% do débito cardíaco, correspondendo ao volume de sangue da circulação brônquica que drena diretamente para o átrio esquerdo (HUGUES & PRIDE, 1999; SBPT, 2002).

A principal fonte de erro na medida do *shunt* anatômico pelo teste com O_2 a 100% é a incapacidade de eliminação completa do nitrogênio das unidades acinares. Isso faz com seja necessária a execução de inspirações lentas, profundas

e periódicas durante o exame. Esse método não é confiável em presença de obstrução moderada ou grave ao fluxo aéreo (HUGUES & PRIDE, 1999).

É difícil a comparação direta entre os valores de *shunt* obtidos pelo método da inalação de O₂ a 100% nos diferentes estudos, dada a variabilidade de técnicas utilizadas. Essa variabilidade pode se dever a diferentes tipos de máscara, duração da administração do oxigênio, posição supina ou sentada, punção arterial por agulha ou uso de cateter arterial (KROWKA et al., 1997). Em crianças, esses fatores podem ter impacto ainda maior nos resultados do teste. De fato, há relatos de casos de crianças com resposta extremamente ruim à inalação de O₂ a 100% que tiveram boa evolução pós-transplante (MCCLOSKEY et al., 1991).

Em 27 candidatos a transplante hepático avaliados pelo teste com oxigênio e pela cintilografia, foi demonstrada uma correlação fraca ($r = 0,35$) entre a PaO₂ em ar ambiente e a PaO₂ após inalação de O₂ a 100% (KROWKA et al., 1996). Com base neste achado, alguns autores consideram a PaO₂ ambiente isolada como um dado insuficiente para analisar a gravidade e o prognóstico da SHP. Propõe-se, então, que o O₂ a 100% seja utilizado nestes pacientes de forma padronizada (KROWKA et al., 1997).

Apesar das limitações do método, a resposta ao O₂ a 100% é considerada um fator prognóstico para a resolução da hipoxemia após o transplante. A maioria dos autores indica a realização do teste como parte da avaliação de hepatopatas, quando detectadas anormalidades da oxigenação arterial em ar ambiente associadas a DVIP (KROWKA, 1997). O método de inalação de O₂ a 100% vem sendo empregado na maioria dos centros para quantificação de *shunt* intrapulmonar em portadores de hepatopatia crônica avançada. A arteriografia pulmonar está indicada para os pacientes hipoxêmicos com má resposta ao teste de inalação de oxigênio puro, caracterizada por PaO₂ final inferior a 150mmHg (KROWKA, 1997).

1.4.2 Cintilografia com macroagregado de albumina (^{99m}Tc-MAA)

A cintilografia de corpo inteiro com macroagregado de albumina com radioisótopo ^{99m}Tc (Tc-MAA) consiste na injeção periférica de partículas radioativas. As partículas têm entre $20\mu\text{m}$ e $60\mu\text{m}$ de diâmetro e, em condições normais, ficam presas na circulação pulmonar, cujo diâmetro dos capilares normalmente varia entre $8\mu\text{m}$ a $15\mu\text{m}$ (KROWKA 1997; HERVÉ et al., 1998). A cintilografia, entretanto, permite estimar a fração de *shunt* corporal total. Ou seja, é possível determinar a fração de *shunt* através do cálculo da proporção do débito cardíaco que ultrapassou os capilares pulmonares e atingiu a circulação sistêmica. Isso é conseguido comparando-se a taxa da atividade sistêmica em relação à quantidade total do radionuclídeo injetado. A atividade sistêmica pode ser quantificada com base na atividade do radiofármaco em áreas de interesse (rins e cérebro), considerando-se o fluxo sanguíneo estimado para esses órgãos (HERVÉ et al., 1998; GENOVESI et al., 1976).

O método cintigráfico identifica curto-circuitos ou malformações arteriovenosas, os quais podem ser apenas sugeridos pelo método do O_2 a 100%. Esta técnica, no entanto, não é capaz de diferenciar *shunts* intracardíacos de intrapulmonares (WHYTE et al., 1992).

Resultados falsos-positivos podem decorrer da passagem de radioisótopo livre, não ligado à albumina, através de vasos de calibre normal. A análise do marcador radioativo por cromatografia deve ser realizada regularmente e previamente ao exame, devendo a fração de albumina marcada ultrapassar 95% da quantidade total analisada (HERVÉ et al., 1998; HUNG et al., 2000).

Os efeitos posturais na distribuição do radiofármaco podem ser significativos, dada a predominância das dilatações vasculares intrapulmonares nas regiões inferiores dos pulmões. É considerado um método seguro, com baixa exposição à radiação. Não se demonstrou nenhuma anormalidade clínica ou histológica significativa associada à possível oclusão temporária de arteríolas cerebrais e renais (BANK, 1983).

Em pacientes com doença hepática, já foram demonstrados valores de *shunt*

de até 70% do débito cardíaco. No entanto, a quantificação do *shunt* por este método atinge valores bem maiores que aqueles estimados pelo teste do O₂ a 100% para um mesmo indivíduo. Como exposto previamente, uma explicação para esse achado é a reversão do distúrbio difusão-perfusão, e conseqüente oxigenação do fluxo mais central de vasos dilatados, que deram passagem ao radiotraçador (HERVÉ ET AL., 1998; KROWKA & CORTESE, 1997).

A cintilografia é menos sensível que a ecocardiografia com contraste no diagnóstico das dilatações vasculares intrapulmonares, podendo ocorrer resultados negativos em pacientes com ecocardiografia positiva. Alguns estudos mostraram, entretanto, maior especificidade para o diagnóstico de síndrome hepatopulmonar, uma vez que a detecção de dilatações vasculares pulmonares por este método parece se relacionar melhor com a ocorrência de hipoxemia. Desta forma, a cintilografia é indicada por alguns autores para avaliação de pacientes hipoxêmicos com ecocardiografia positiva que apresentam doença pulmonar intrínseca e/ou anormalidades radiográficas no tórax, complicando o diagnóstico de SHP. Ou seja, em presença de um resultado cintilográfico negativo, a hipoxemia poderia ser atribuída às alterações estruturais pulmonares intrínsecas, e não a dilatação vascular intrapulmonar significativa (ABRAMS et al., 1995; MIMIDIS et al., 1998).

2 JUSTIFICATIVA

A avaliação adequada das condições ventilatórias e da circulação pulmonar do paciente submetido a transplante hepático é fundamental para a boa evolução pós-operatória. Neste sentido, o Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) implantou um protocolo de avaliação pulmonar destinado a candidatos a transplante hepático. O desenvolvimento deste trabalho partiu da necessidade de se estabelecer uma abordagem eficiente e sistematizada para a avaliação dos distúrbios vasculares pulmonares nesses casos.

O presente estudo reúne os três métodos mais utilizados na investigação de distúrbios da oxigenação sangüínea em cirróticos, sendo que dois avaliam estruturalmente a vasculatura pulmonar, e um fornece informações sobre a fisiologia das trocas gasosas. Avaliamos conjuntamente os dados obtidos pelos três métodos de investigação para obter uma noção mais ampla das alterações na circulação pulmonar nesse grupo de pacientes.

Não há uma sistemática bem definida para a avaliação pré-transplante de distúrbios de circulação pulmonar em cirróticos. Além disso, a quantificação de *shunt* intrapulmonar é utilizada para avaliação de situações clínicas restritas e pouco freqüentes, o que dificulta a padronização e a reprodutibilidade dos métodos utilizados para esse fim.

3 OBJETIVOS

Objetivo principal

Verificar a relação entre os diferentes graus de dilatação vascular intrapulmonar aferidos por ecocardiografia com contraste e os níveis de mistura venosa (frações de *shunt*) medidos por teste com O₂ a 100% e cintilografia com macroagregado de albumina.

Objetivos secundários

Verificar a relação entre hipoxemia em ar ambiente e graus de dilatação vascular intrapulmonar aferidos por ecocardiografia com contraste, fração de *shunt* por cintilografia com macroagregado de albumina e fração de *shunt* por teste com O₂ a 100% em candidatos a transplante hepático.

Verificar a relação entre os valores de fração de *shunt* obtidos por cintilografia com macroagregado de albumina e aqueles obtidos por gasometria com O₂ a 100%.

4 PACIENTES E MÉTODOS

Delineamento

Estudo transversal prospectivo.

CrITÉRIOS de inclusão

Pacientes com mais de 16 anos, candidatos a transplante hepático no HCPA, portadores de hepatopatia crônica e/ ou hipertensão portal de qualquer natureza, com triagem positiva para dilatações vasculares intrapulmonares através de ecocardiograma transtorácico.

CrITÉRIOS de exclusão

Foram excluídos do estudo indivíduos portadores das seguintes condições: pneumopatia crônica estrutural grave, DPOC moderada e grave (estágios II a IV pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-SBPT), fibrose pulmonar, bronquiectasias, cardiopatia grave, *shunt* intracardíaco, derrame pleural volumoso conforme definido pela radiografia de tórax (mais de 1/3 do hemitórax), paralisia diafragmática ou outras pneumopatias restritivas de moderada a grave intensidade, e ascite tensa refratária.

O delineamento do estudo encontra-se representado no organograma a seguir (Figura 1).

Triagem DVIP por ecocardiografia.

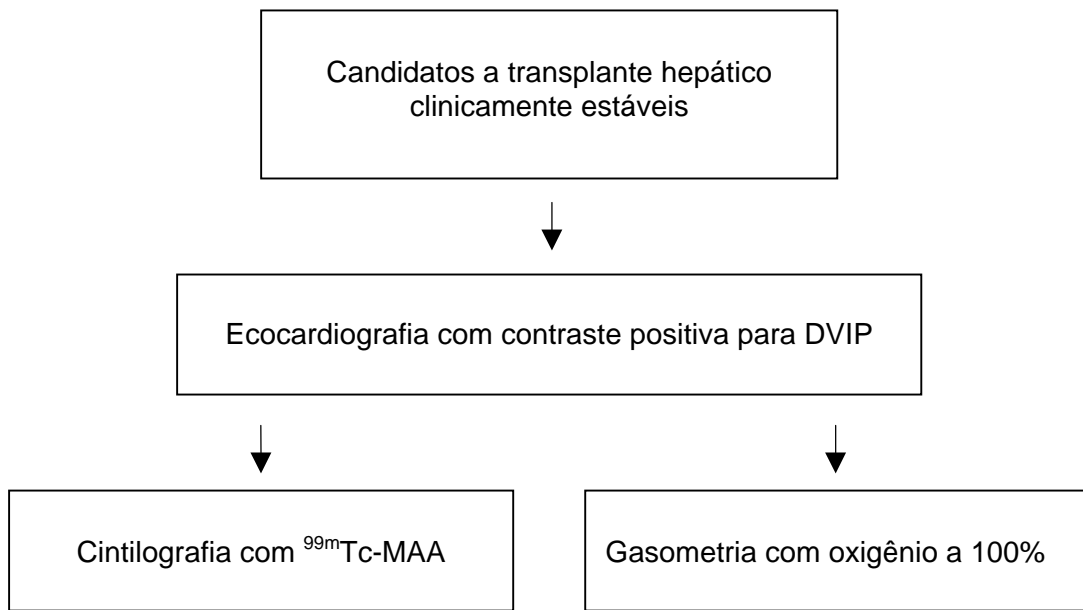


Figura 1 - Representação gráfica do delineamento do estudo

Avaliação clínica

Os pacientes foram avaliados em nível ambulatorial, em condição clínica estável. A avaliação clínica, constando de exame físico e anamnese, foi realizada pelo investigador em todos os casos.

A história tabágica foi coletada de todos os pacientes. Foram considerados ex-tabagistas aqueles pacientes abstinentes há mais de 6 meses. O índice tabágico foi calculado usando a fórmula número de maços fumados ao dia multiplicado pelo número de anos que o paciente fumou e expresso em maços-ano.

Platipnéia foi aferida através de questionamento direto ao paciente durante a anamnese sobre fatores de alívio e exacerbação de dispnéia previamente referida. A ocorrência de ortodeoxia foi determinada por oximetria transcutânea, sendo medida a SpO₂ após 5 minutos de decúbito e logo a seguir, ao final de 5 minutos na posição sentada. A presença de hiperbilirrubinemia foi registrada em todos os casos.

Hipocratismo digital foi aferido por inspeção clínica pelo autor.

Hipertensão arterial pulmonar foi definida como uma pressão sistólica na artéria pulmonar maior que 35mmHg por ecocardiografia, medida conforme protocolo do Serviço de Cardiologia do HCPA.

Os pacientes foram submetidos a avaliação funcional pulmonar, gasometria arterial em ar ambiente e estudo radiológico simples de tórax.

Avaliação funcional pulmonar

A avaliação funcional pulmonar constou de espirometria com broncodilatador e teste de difusão pulmonar pelo monóxido de carbono pelo método da respiração única. Foram observados os valores previstos da normalidade utilizados no laboratório de função pulmonar do HCPA (PEREIRA et al., 1992; KNUDSON et al., 1987).

Gasometria arterial

Todos os pacientes foram submetidos à gasometria arterial em ar ambiente, coletada da artéria radial, na posição sentada. Na impossibilidade de coleta de artéria radial, puncionou-se a artéria braquial. A coleta foi realizada pelo investigador, geralmente na mesma data da avaliação funcional pulmonar. Procedeu-se a anestesia local com injeção subcutânea de lidocaína a 2% sem vasoconstritor. Foi utilizada seringa plástica heparinizada (aproximadamente 0,2ml de heparina diluída a 1000U/ml), com vedação e envio ao laboratório imediatamente após a coleta, com acondicionamento do material em gelo. A quantidade mínima de sangue aceita para análise foi de 2ml (CRAPO et al., 1999; SBPT, 2002).

Foram considerados hipoxêmicos aqueles pacientes com uma PaO₂ em ar ambiente inferior a 80mmHg e gradiente alvéolo-arterial de oxigênio \geq 15mmHg,

independentemente da idade. Pacientes com aumento isolado de gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, isto é, com PaO_2 acima de 80mmHg, foram considerados portadores de "anormalidade da oxigenação arterial". O gradiente alvéolo-arterial de oxigênio ($P(A-a)O_2$) foi calculado utilizando-se a seguinte fórmula (CRAPO et al., 1999):

$$P(A-a)O_2 = PAO_2 - PaO_2$$

$$\text{Onde: } PAO_2 = (PB - PH_2O) \times 0,2093 - [PaCO_2 / R]$$

$$R (VCO_2/VO_2) = 0,8 \quad PH_2O = 47\text{mmHg} \quad PB = 760\text{mmHg}.$$

Para classificação da gravidade da hipoxemia, foram utilizados os valores adotados pelas Normativas da Sociedade Européia de Pneumologia e Alergia Respiratória (RODRIGUEZ-ROISIN et al., 1998), descritos na Tabela 1.

Figura 2

Classificação de gravidade da hipoxemia ao nível do mar

Gravidade	Valores (mmHg)
Leve	Entre 80 e 71
Moderada	entre 70 e 61
Grave	entre 60 e 45
Muito grave	inferior a 45

Fonte: Adaptado de RODRIGUEZ ROISIN et al., 1998.

Além da doença hepática, foram exigidos os seguintes critérios para diagnóstico de síndrome hepatopulmonar: ausência de comprometimento cardiovascular significativo e doença pulmonar concomitante, gradiente alvéolo-arterial de oxigênio igual ou maior que 15mmHg, evidência de dilatação vascular intrapulmonar por ecocardiografia (qualquer graduação) e cintilografia com *shunt* corporal total maior que 6%.

Ecocardiografia com contraste

A ecocardiografia foi realizada com técnica transtorácica bidimensional. O contraste foi obtido pela formação de microbolhas resultantes da agitação de uma solução salina isotônica em temperatura ambiente, injetada a seguir em veia periférica. Foram realizadas, no mínimo, duas injeções para aferir a reprodutibilidade do exame, sendo o mesmo gravado em vídeo. Imediatamente após a injeção do contraste foram examinadas as câmaras cardíacas, com avaliação da ecogenicidade por um minuto após a injeção do contraste. Cada ecocardiograma foi estudado com vistas à identificação da passagem de microbolhas das câmaras direitas para as esquerdas, caracterizada como precoce (antes do 4º batimento) e tardia (após o 4º batimento). Um ecocardiograma positivo para DVIP foi definido com a presença de contraste nas câmaras esquerdas após o 4º batimento, seguindo o seu aparecimento nas câmaras direitas, a fim de excluir *shunts* intracardíacos. Conforme descrito por HOPKINS e colaboradores (1992), a intensidade da dilatação vascular intrapulmonar foi classificada de acordo com uma escala de 1 a 4 cruces, ou graus I a IV, respectivamente (Tabela 2). Os exames foram realizados e interpretados por dois ecocardiografistas de forma independente.

Figura 3

Graduação de dilatação vascular intrapulmonar por ecocardiografia transtorácica com contraste

Grau	Descrição ecocardiográfica
I (1+)	Passagem de pequena quantidade de microbolhas para o ventrículo esquerdo (VE)
II (2+)	Passagem moderada de microbolhas para o VE
III (3 +)	Passagem de grande número de microbolhas, mas sem delinear o endocárdio do VE
IV (4+)	Passagem de grande número de bolhas com nítido delineamento do endocárdio do VE

Adaptado de Hopkins et al., 1992.

As cintilografias perfusionais com macroagregado de albumina marcada (^{99m}Tc -MAA) foram realizadas no Serviço de Medicina Nuclear, sendo interpretadas por dois investigadores de forma independente.

O radioisótopo utilizado foi o Tecnécio-99m, na forma de macroagregado de albumina (^{99m}Tc -MAA). A preparação do radiofármaco foi executada em todos os casos por profissional farmacêutico com especialização em radiofarmácia e radioisótopos. As partículas de radiofármaco foram analisadas por cromatografia, logo antes do início dos exames, sendo o índice de ligação do radioisótopo superior a 98% em todos os casos. Foi utilizada a apresentação comercial DRN 4378 TechneScan Lyo- MAC (Mallinkrodt Medical B.V., Holanda).

Utilizou-se uma gama-câmara de cintilação equipada com colimador de septos paralelos de baixa energia e alta resolução.

O radiofármaco (2-4mCi) foi injetado em veia periférica, com o paciente sentado. Imediatamente após a injeção, os pacientes foram encaminhados à sala de exames, sendo então obtidas imagens com o paciente em decúbito. Foram demarcadas regiões de interesse (RDI) sobre cérebro e pulmões nas incidências anterior e posterior. Assumindo-se um fluxo sanguíneo de 13% do débito cardíaco para o tecido cerebral, estimou-se a atividade corporal total. A fração de *shunt* foi aferida através da relação entre a atividade corporal total e a atividade pulmonar do radiofármaco, além do índice cérebro-pulmão, conforme validado para pacientes cirróticos. O cálculo foi feito com o auxílio de sistema de *software* acoplado à gama-câmara, conforme equações previamente estabelecidas na literatura. A demarcação das RDI foi realizada visualmente a partir da imagem gerada no monitor.

A fórmula utilizada para a quantificação de mistura venosa (fração de *shunt*) por este método foi a seguinte:

$$Q_S/Q_T (\%) = (T - P) / T$$

Onde:

Q_S/Q_T (%) = *shunt* corporal total

P = captação pulmonar

T = captação corporal total

Considerou-se um resultado anormal quando acima de 6%. Esse valor é baseado em dados da literatura (ABRAMS et al., 1995).

Gasometria com O₂ a 100%

Os pacientes foram submetidos ao teste de inalação de O₂ a 100% por 20 minutos. A inalação do oxigênio foi realizada através de máscara com válvula expiratória unidirecional, com os pacientes sentados. Foi coletada gasometria arterial com seringa plástica da artéria radial ao término de 20 minutos de inalação, conforme técnica já descrita para coleta em ar ambiente, com análise imediata. O cálculo da fração de *shunt* foi feito através da equação de Berggren. A diferença do conteúdo arteriovenoso de oxigênio [C(a-v)O₂] foi considerada 4,5mmHg em todos os casos, por se tratarem de pacientes clinicamente estáveis (RUPPEL, 1998).

$$Q_S / Q_T (\%) = [(PAO_2 - PaO_2) \times 0,003] / [c(a-v)O_2] + [(PAO_2 - PaO_2) \times 0,0031]$$

Onde:

$$PAO_2 = (PB - PH_2O) - (PaCO_2 / R)$$

$$PH_2O = 47\text{mmHg}$$

$$c(a-v)O_2 = 4,5\text{mmHg}$$

$$R (VCO_2/VO_2) = 0,8$$

0,0031 = coeficiente de solubilidade do O₂ no plasma

A gasometria em ar ambiente foi realizada na mesma ocasião do teste com O₂ a 100% na maioria dos casos. Para análise dos gases arteriais em ar ambiente, no caso de mais de uma coleta, foram registrados os valores da gasometria com menor gradiente alvéolo-arterial de oxigênio.

Coleta dos dados

Os dados foram coletados do prontuário e registrados em formulário padronizado. A coleta foi realizada pelo investigador principal em todos os casos.

O tempo total decorrido entre a avaliação clínica inicial e a avaliação laboratorial, incluindo função pulmonar e estudos de determinação de *shunt* em cada paciente, foi inferior a 3 meses em todos os casos.

Avaliação dos dados

A análise estatística foi realizada com a assessoria do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA. O tamanho da amostra foi calculado em 28 pacientes. Este n foi obtido por programa informatizado, estimando-se uma correlação de 0,7

(Pearson) entre graus de dilatação vascular por ecocardiografia e percentagem de mistura venosa por gasometria considerando-se um poder estatístico de 80% e um nível de significância de 5%. Foram utilizados média e desvio-padrão para expressar valores de variáveis quantitativas contínuas, e moda para variáveis quantitativas discretas. Utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson para correlações entre variáveis de distribuição normal e teste de correlação para postos de Spearman para variáveis consideradas de distribuição não normal. Para comparação entre médias de 2 grupos, utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes para variáveis com distribuição normal. Teste t de Student para amostras pareadas foi utilizado quando apropriado. Testes não paramétricos foram utilizados para comparações entre grupos de variáveis com distribuição assimétrica. Foram empregados testes bilaterais, sendo considerado um nível de significância estatística de 5% ($p < 0,05$).

Aspectos éticos

Não foi preenchido termo de consentimento informado, uma vez que os procedimentos estudados fazem parte da rotina de avaliação pulmonar pré-transplante hepático no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os investigadores assinaram termo de compromisso com o sigilo quanto às informações de pacientes obtidas neste projeto, cujo modelo encontra-se em anexo. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA (Projeto GPPG, nº 99.412).

5 RESULTADOS

5.1 Achados clínicos e laboratoriais

Foram incluídos no estudo 28 pacientes consecutivos com ecocardiografia positiva, sendo 9 mulheres. A média de idade foi de 47,5 anos, variando entre 20 e 64 anos. A etiologia mais comum da doença hepática foi hepatite viral C, em 11 casos (39,3%), seguida por alcoolismo em 5 casos (17,9%), alcoolismo associado a vírus da hepatite C, também em 5 casos (17,9%), hepatite viral B em 2 casos (7,1%), e outras causas em 5 casos (17,9%). O tempo médio de diagnóstico da doença hepática foi de 2,6 anos, com um mínimo de 1 e máximo de 7 anos. A maioria dos pacientes (60,7%) teve a gravidade da doença hepática classificada como Child B (Tabela 3).

Tabela 1

Dados demográficos e da doença de base em 28 candidatos a transplante de fígado portadores de dilatações vasculares intrapulmonares

Dados demográficos e da doença de base	n* (%)
Média de idade (anos)	47,5
Sexo masculino	19 (67,9)
Sexo feminino	9 (32,1)
Tempo médio de diagnóstico (anos)	2,6
Child - Pugh A	5 (17,9%)
Child - Pugh B	17 (60,7%)
Child - Pugh C	6 (21,4%)
INR (média ± DP)	1,56 (± 0,52)
Bilirrubina total mg/dL (média ± DP)	3,05 (± 2,67)
Albumina média g/dL (média ± DP)	3,28 (± 0,74)

HVC: hepatite viral C; HVB: hepatite viral B; INR: *International normalized ratio*.

*Valores expressos em números absolutos (percentuais), exceto quando discriminado.

Dois pacientes tinham queixa de dispnéia, e um apresentou platipnéia. Ambos tiveram diagnóstico de síndrome hepatopulmonar, mostrando-se hipoxêmicos em repouso. Foram vistos 2 casos de ortodeoxia, sendo um deles acompanhado de platipnéia e o outro assintomático do ponto de vista respiratório. Asma leve foi diagnosticada em 2 casos (7,1%). Conforme os critérios da SBPT, 3 pacientes apresentavam DPOC (10,7%), todos em estágio I, com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) superior a 65% do previsto em todos os casos.

A maioria dos pacientes (71,4%) referiu tabagismo atual ou no passado. Foram considerados ex-tabagistas pacientes que se mantinham em abstinência por, no mínimo, 6 meses antes da avaliação. Dados referentes ao tabagismo encontram-se na Tabela 4.

Tabela 2

Tabagismo em candidatos a transplante hepático portadores de dilatações vasculares intrapulmonares (n = 28)

Tabagismo	n (%)
Não tabagistas	8 (28,6%)
Ex-tabagistas	11 (39,3%)
Tabagistas atuais	9 (32,1%)
Índice-tabágico médio (maços-anos)	14,6

Derrame pleural unilateral pequeno estava presente em 2 casos. Ascite pouco volumosa foi demonstrada por ecografia abdominal em 7 casos.

Hipocratismo digital foi pesquisado em 27 pacientes, e considerado presente em 6 casos (22,2%) . Um paciente apresentou cianose ao exame clínico (3,5%).

O estudo radiológico simples de tórax mostrou infiltrado intersticial em bases em 2 casos. Ambos foram considerados compatíveis com dilatações vasculares intrapulmonares.

Dois pacientes apresentavam diabetes melito secundário e vinham em uso de insulina. Dezenove pacientes vinham em uso de beta-bloqueadores por hipertensão portal. Nenhum paciente teve diagnóstico de co-morbidade cardiovascular significativa.

5.2 Função pulmonar

Gasometria arterial em ar ambiente foi analisada em 27 casos, sendo que em um dos casos o exame foi excluído da análise, por ter sido considerado erro de aferição (PaO₂ 130mmHg, PaCO₂ 35mmHg). A PaO₂ média em ar ambiente foi de 85,9mmHg, variando entre 54mmHg e 104mmHg. Oito pacientes apresentaram PaO₂ em ar ambiente menor que 80mmHg, sendo classificados como hipoxêmicos. O gradiente alvéolo arterial de oxigênio foi determinado em 27 pacientes, com média de 21,8mmHg, mínimo de 4,5mmHg e máximo de 67,7mmHg. A PaCO₂ média foi 33,1mmHg, variando entre 20,9mmHg e 41mmHg. Dezesete pacientes (62,9%) apresentaram gradiente alvéolo-arterial de oxigênio igual ou maior que 15mmHg.

A D_{CO} foi medida em 27 pacientes, obtendo-se um valor médio de 62% do previsto, mínimo de 34% e máximo de 91% do previsto. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os valores de D_{CO} obtidos em pacientes hipoxêmicos e não hipoxêmicos (56 ± 17% e 64 ± 13,2%, respectivamente (teste *t* de Student, *p* = 0,18).

O VEF₁ médio pré-broncodilatador foi 86,6% do previsto, variando entre 58% e 115%. A espirometria foi normal em 21 casos (75%). Cinco pacientes tiveram uma espirometria com distúrbio ventilatório obstrutivo, todos de intensidade leve. Em 2 casos (7,1%), o padrão espirométrico foi compatível com distúrbio ventilatório não obstrutivo. Dados de função pulmonar são mostrados na Tabela 5.

Tabela 3

Função pulmonar em candidatos a transplante hepático portadores de dilatações vasculares intrapulmonares (n = 28).

Variáveis	Média (\pm DP)
PaO ₂ ambiente (mmHg)	85,9 \pm 12,7
PaCO ₂ (mmHg)	33,10 \pm 4,4
P(A-a)O ₂ (mmHg)	21,8 \pm 15,0
CVF (% previsto)	87,8 \pm 13,1
VEF ₁ (% previsto)	86,6 \pm 14,0
D _{CO} (% previsto)	62,01 \pm 14,4

P(A-a)O₂ = gradiente alvéolo-arterial de oxigênio; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador; CVF = capacidade vital forçada pré-broncodilatador; D_{CO} = capacidade de difusão pelo monóxido de carbono; PaCO₂ = pressão parcial arterial de gás carbônico; PaO₂ = pressão parcial arterial de oxigênio. Valores expressos em médias \pm desvio-padrão (DP).

Ortodeoxia foi vista em 2 casos (7%), correspondendo aos 2 casos de SpO₂ menor que 90%. A SpO₂, aferida por oximetria de pulso em posição sentada, foi superior a 90% em 26 dos 28 casos (92,8%).

Síndrome hepatopulmonar foi diagnosticada em 16 casos (57,1%), considerando-se um gradiente alvéolo-arterial de oxigênio superior a 15mmHg em ar ambiente. Desses, 8 casos apresentaram uma PaO₂ inferior a 80mmHg em ar ambiente. A SpO₂ foi superior a 90% em 14 dos 16 casos de SHP (87%).

Não foi diagnosticado nenhum caso de hipertensão arterial pulmonar no grupo estudado.

5.3 Determinação e graduação de dilatações vasculares intrapulmonares

Todos os exames ecocardiográficos foram considerados tecnicamente

adequados. Não houve complicações relacionadas ao método. Entre os 28 pacientes incluídos neste estudo, a intensidade de dilatação vascular intrapulmonar por ecocardiografia foi classificada como I, II, III e IV em 13 (46,4%), 9 (32,1%), 2 (7,1%) e 4 (14,3%) casos, respectivamente.

A PaO_2 média entre os pacientes com DVIP graus I e II por ecocardiografia foi de $89,1 \pm 11,0\text{mmHg}$, enquanto naqueles com DVIP classificadas como graus III e IV foi $74,7 \pm 13,2\text{mmHg}$ (teste t de Student, $p = 0,01$) (Tabela 6). O coeficiente de correlação obtido entre PaO_2 ambiente e graduação de DVIP por ecocardiografia apresentou significância estatística limítrofe ($r_s = - 0,368$, $p = 0,05$).

O gradiente alvéolo-arterial de oxigênio em ar ambiente foi medido em 21 dos 22 pacientes com DVIP graus I e II por ecocardiografia, sendo $16,9 \pm 9,4\text{mmHg}$ nesse grupo e $39,1 \pm 19,1\text{mmHg}$ no grupo com DVIP graus III e IV (teste t de Student, $p = 0,03$) (Tabela 6). Dos 10 pacientes com P(A-a)O_2 inferior a 15mmHg , 7 tiveram uma ecocardiografia com DVIP de grau I, 2 tiveram ecocardiografias com DVIP grau II e 1 teve ecocardiografia com DVIP grau IV ($p < 0,05$).

Foi encontrada uma correlação inversa entre a capacidade de difusão pulmonar e a graduação de DVIP por ecocardiografia ($r_s = - 0,406$, $p = 0,01$). A D_{CO} média entre pacientes com DVIP graus I e II por ecocardiografia ($n = 22$) foi de $65,0 \pm 13,4\%$ do previsto, enquanto no grupo com DVIP graus III e IV ($n = 6$) foi de $51,2 \pm 13,6\%$ do previsto (teste t , $p = 0,03$) (Tabela 6).

Não se observou uma relação estatisticamente significativa entre o tempo de diagnóstico e a graduação de DVIP por ecocardiografia ($r_s = - 0,17$). A gravidade da doença de base, conforme a classificação de Child-Pugh, não apresentou correlação significativa com a graduação de DVIP por ecocardiografia ($r_s = - 0,13$, $p = 0,48$).

Tabela 4

Parâmetros gasométricos, difusão pulmonar e frações de *shunt* em pacientes com diferentes graus de dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) por ecocardiografia (n = 28)

Variável	DVIP graus I e II (n = 22)	DVIP graus III e IV (n = 6)
PaO ₂ ambiente (mmHg)	89,1 ± 11,0	74,7 ± 13,2 (S)
P(A-a)O ₂ (mmHg)	16,9 ± 9,4	39,1 ± 19,1 (S)
D _{CO} (% previsto)	65,0 ± 13,4	51,2 ± 13,6 (S)
Q _S /Q _T 100% (% DC)	8,3 ± 2,3	16,3 ± 2,6 (S)
Q _S /Q _T ^{99m} Tc-MAA (% DC)	11,7 ± 3,8	26,3 ± 9,7 (S)

PaO₂: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; P(A-a)O₂: gradiente alvéolo-arteial de oxigênio; Q_S/Q_T 100%: fração de *shunt* por gasometria com O₂ a 100%; Q_S/Q_T ^{99m}Tc-MAA: fração de *shunt* por cintilografia com macroagregado de albumina; DC: débito cardíaco; D_{CO}: capacidade de difusão pulmonar pelo monóxido de carbono (fator de transferência); S: diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (p < 0,05). Valores expressos em médias ± desvio padrão.

5.4 Quantificação de *shunt* intrapulmonar

Dos 28 pacientes com DVIP identificadas por ecocardiografia com contraste, 21 (75%) tiveram quantificação de *shunt* pelo método cintigráfico e gasométrico, 6 (21,4%) apenas pelo método cintigráfico e 1 caso (3,6%) pelo método gasométrico apenas. Dessa forma, foram realizadas 27 cintilografias e 22 gasometrias com O₂ a 100%.

A quantificação de *shunt* não pôde ser obtida em todos os casos, sendo por problemas de adesão em 4 casos (3 casos de teste com O₂ a 100% e 1 cintilografia). Outros 3 pacientes não realizaram o teste com O₂ a 100% por intercorrências clínicas, instaladas após a realização dos 2 primeiros exames (pneumonia lentamente resolutiva, agravamento de ascite e realização de transplante hepático).

5.4.1 Cintilografia com $^{99m}\text{Tc-MAA}$

A média (\pm DP) dos valores de *shunt* por cintilografia nos 27 pacientes submetidos ao exame foi $14,9\% \pm 9\%$ do débito cardíaco, com um valor mínimo de $6,9\%$ e máximo de 39% . A mediana foi 12% . Nenhum dos pacientes teve uma fração de *shunt* considerada normal (inferior a 6%) por este método. Não houve complicações relacionadas ao exame.

Observou-se uma relação inversa entre os níveis de PaO_2 em ar ambiente e os valores de Q_S/Q_T medidos por cintilografia ($r_s = -0,399$, $p=0,04$) (Figura 4).

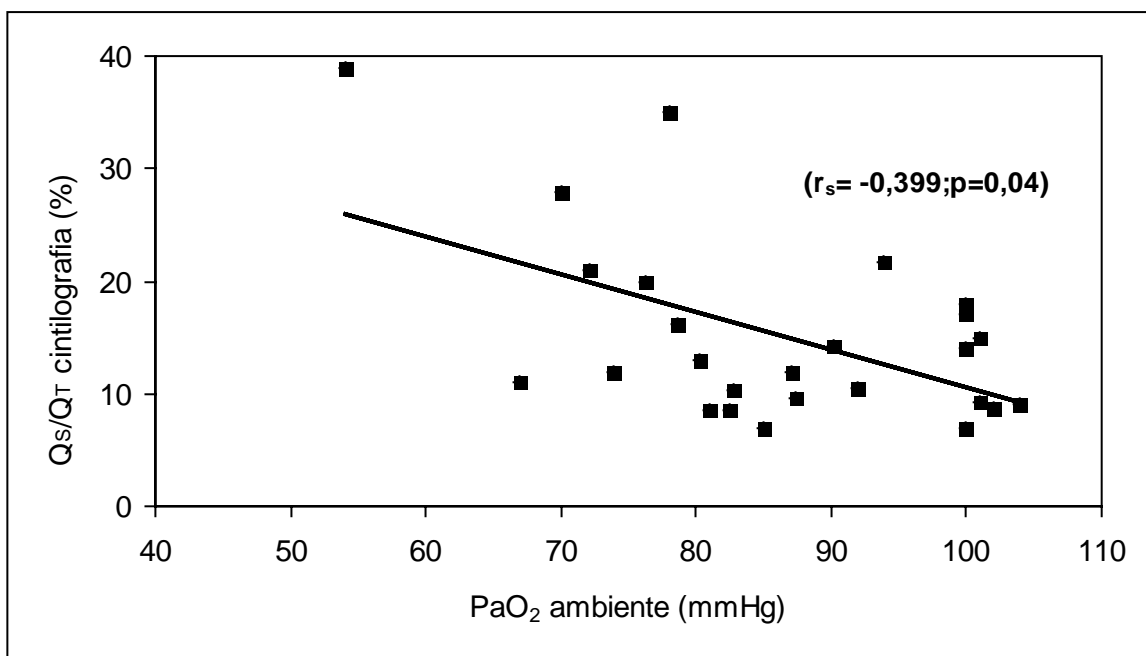


Figura 4 - Correlação entre valores de Q_S/Q_T por cintilografia e valores de PaO_2 ambiente ($n=27$)

A média de Q_S/Q_T medida por cintilografia naqueles pacientes com $\text{PaO}_2 < 80\text{mmHg}$ foi de $22,8\%$, enquanto que no grupo com $\text{PaO}_2 > 80\text{mmHg}$ foi de $11,8\%$ (teste t , $p = 0,02$).

Não foi observada associação entre os valores de *shunt* por cintilografia e a

classificação de Child. Não foi encontrada relação estatisticamente significativa entre os valores de Q_s/Q_T por cintilografia e os valores de D_{CO} (Figura 5).

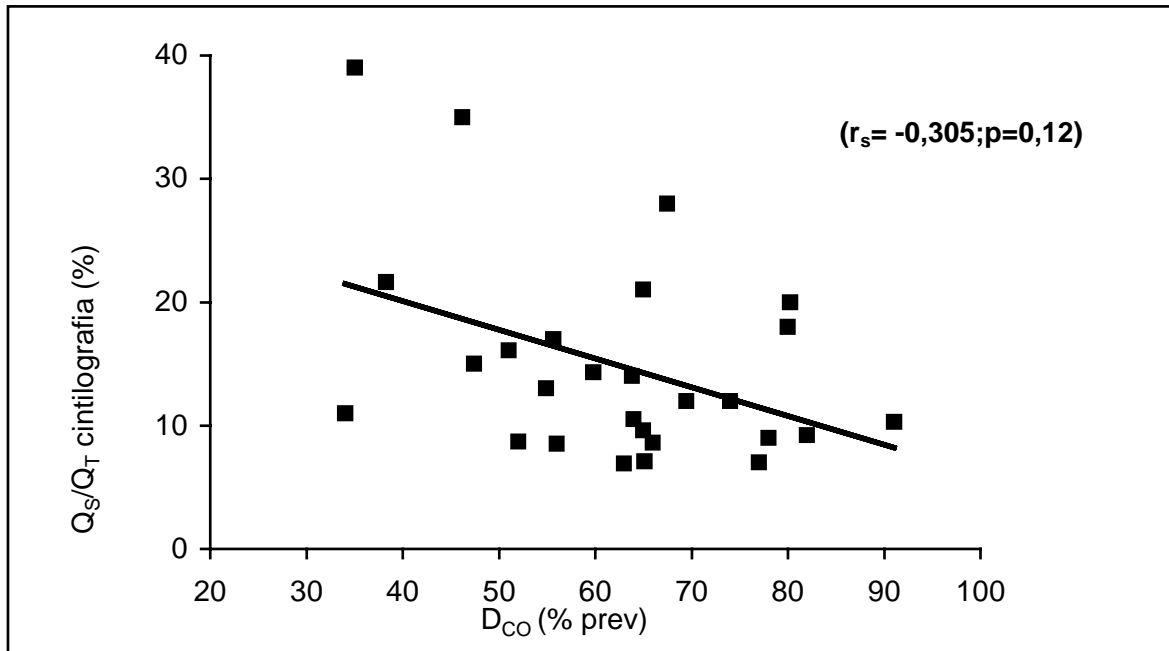


Figura 5- Correlação entre os valores de Q_s/Q_T por cintilografia e capacidade de difusão pelo monóxido de carbono (n = 28)

5.4.2 Gasometria com O_2 a 100%

Dos 28 pacientes estudados, 22 foram submetidos a avaliação de *shunt* por gasometria com O_2 a 100%. As amostras de sangue foram analisadas em tempo inferior a 20 minutos após a coleta em todos os casos. Um dos pacientes desenvolveu parestesia transitória na mão relacionada a hematoma pós-punção de artéria radial.

A PaO_2 final no teste variou entre 317,8mmHg e 615mmHg, com uma média de 513,6mmHg. A média dos valores de *shunt* pelo teste com O_2 a 100% foi de $9,8 \pm 3,9\%$, variando entre 4% e 19%. A mediana foi 9,5%. Apenas um paciente (4,5%) teve uma fração de *shunt* considerada normal (menor que 5%) por este método, sendo este paciente portador de DVIP grau I por ecocardiografia e normoxêmico em

ar ambiente.

Os valores de *shunt* pelo teste com O₂ a 100% apresentaram uma correlação significativa de ordem inversa com os valores de PaO₂ em ar ambiente, ($r_s = -0,567$, $p = 0,006$), e positiva com o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio ($r_s = 0,491$, $p = 0,02$). Esses achados encontram-se representados na Figura 6.

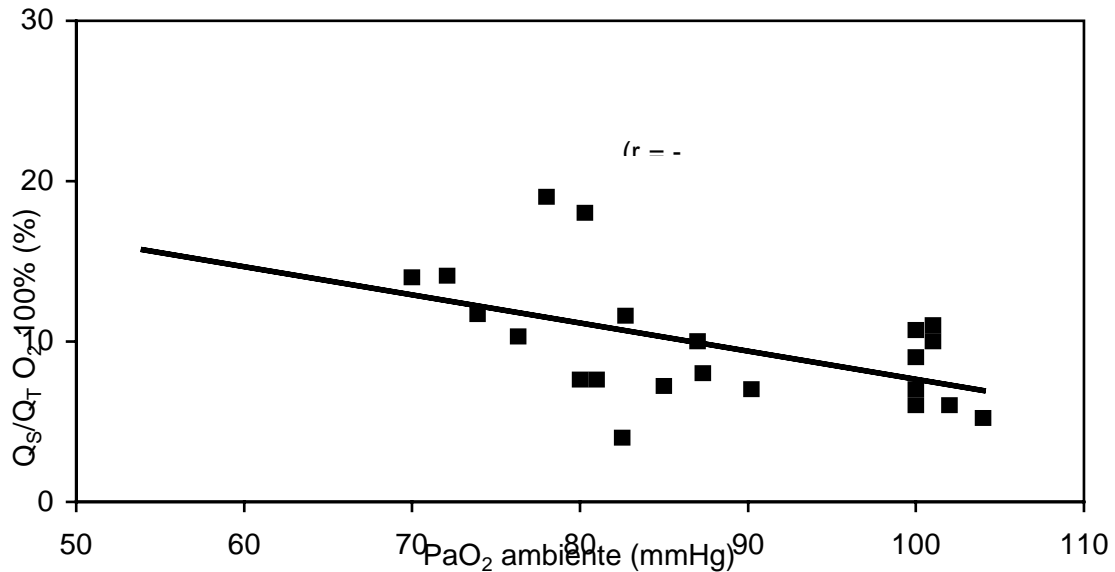


Figura 6 - Correlação entre os valores de PaO₂ ambiente e os valores de *shunt* obtidos por gasometria com O₂ a 100% (n = 21)

A média dos valores de *shunt* (Q_s/Q_T) por gasometria com O₂ a 100% no grupo de pacientes com PaO₂ em ar ambiente menor que 80mmHg foi de 13,8%, enquanto que, no grupo com PaO₂ em ar ambiente maior que 80mmHg, a média de Q_s/Q_T medido por esse método foi de 8,5% (teste *t*, $p < 0,005$).

Não foi encontrada correlação significativa entre a classificação de gravidade da doença de base (Child-Pugh) e a quantificação de *shunt* intrapulmonar pelo método do O₂ a 100% ($r_s = 0,23$). Não houve correlação significativa entre os valores de D_{CO} e os valores de *shunt* determinados por esse método ($r_s = 0,053$, $p = 0,8$). A Tabela 5 lista os coeficientes de correlação obtidos entre parâmetros gasométricos e

valores de *shunt* intrapulmonar aferidos pelos 2 métodos.

Tabela 5

Coeficientes de correlação (r_s) entre parâmetros gasométricos e medidas de *shunt* por cintilografia (n = 27) e por gasometria com O₂ a 100% (n = 22)

Pârametros	Valor de r_s	Valor de p (n)
D _{CO} X Q _S /Q _T 100%	$r_s = 0,053$	p = 0,80 (n = 22)
D _{CO} X Q _S /Q _T ^{99m} Tc-MAA	$r_s = - 0,305$	p = 0,12 (n = 27)
PaO ₂ amb X Q _S /Q _T 100%	$r_s = - 0,567$	p = 0,006 (n = 21)*
PaO ₂ amb X Q _S /Q _T ^{99m} Tc-MAA	$r_s = - 0,399$	p = 0,04 (n = 26)*
P(A-a)O ₂ amb X Q _S /Q _T 100%	$r_s = 0,491$	p = 0,02 (n = 21)*
P(A-a)O ₂ amb X Q _S /Q _T ^{99m} Tc-MAA	$r_s = 0,372$	p = 0,06 (n = 26)*

D_{CO}: difusão pulmonar pelo monóxido de carbono (fator de transferência); P(A-a)O₂ amb: gradiente alvéolo-arterial de O₂ em ar ambiente; PaO₂ amb: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial em ar ambiente; Q_S/Q_T 100%: fração de *shunt* medida por teste com O₂ a 100%; Q_S/Q_T ^{99m}Tc-MAA: fração de *shunt* medido por cintilografia com macroagregado de albumina; r_s : coeficiente de correlação de Spearman. *Excluídos os dados da gasometria de um paciente por erro de aferição.

5.4.3 Ecocardiografia versus gasometria com O₂ a 100%

Observou-se uma relação estatisticamente significativa entre a graduação de DVIP por ecocardiografia e o valor de *shunt* aferido por gasometria com O₂ a 100% ($r_s = 0,609$, p < 0,01).

Quando comparada com a ecocardiografia, a PaO₂ final após O₂ a 100% foi significativamente maior entre aqueles com DVIP graus I e II, em relação ao grupo com DVIP graus III e IV (542,2mmHg *versus* 384mmHg, $p < 0,001$). Entre os pacientes com DVIP de graus I e II, a média dos valores de *shunt* aferidos por gasometria com O₂ a 100% foi de $8,3 \pm 2,3\%$, enquanto entre os pacientes com *shunt* graduado como III e IV, a média dos valores de *shunt* pelo teste com O₂ a 100% foi de $16,3 \pm 2,6\%$ (teste *t*, $p < 0,01$). Estes dados são mostrados na Tabela 4.

5.4.4 Ecocardiografia versus cintilografia

Correlação positiva foi observada entre a graduação de DVIP por ecocardiografia e as frações de *shunt* medidas por cintilografia com macroagregado de albumina ($r_s = 0,567$, $p < 0,001$) (Tabela 5). No grupo dos pacientes com DVIP de graus I e II por ecocardiografia, o valor médio de *shunt* por cintilografia foi de $11,7 \pm 3,8\%$, enquanto no grupo de graus III e IV, a média de *shunt* pelo método cintigráfico foi de $26,3 \pm 9,7\%$ (teste *t*, $p < 0,05$) (Tabela 4).

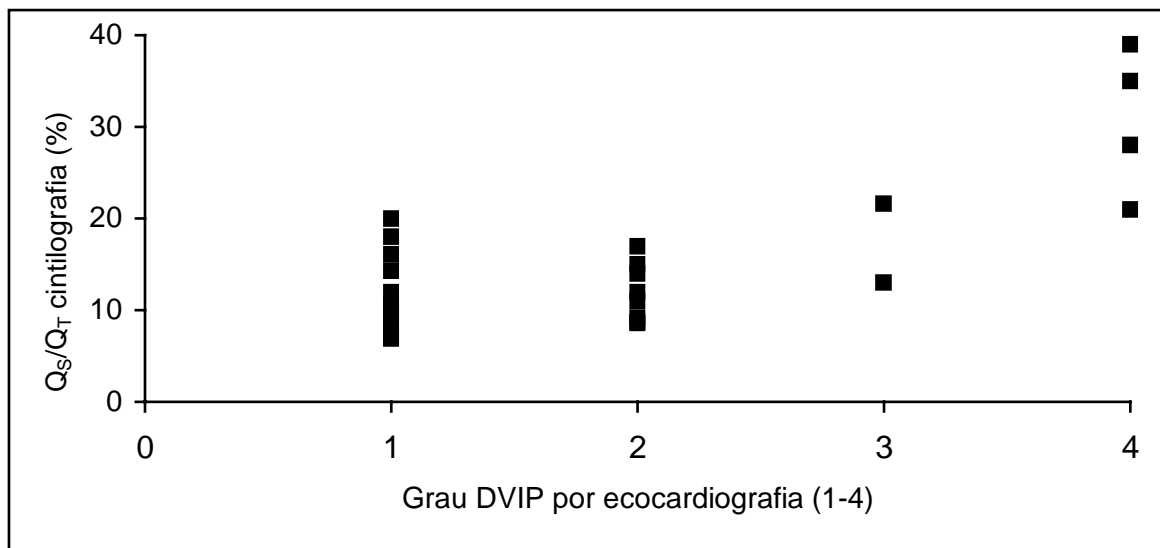


Figura 7 - Distribuição dos valores de *shunt* por cintilografia com ^{99m}Tc-MAA conforme graduação de dilatações vasculares intrapulmonares por ecocardiografia

5.4.5 Cintilografia versus gasometria com O₂ a 100%

A PaO₂ e o P(A-a)O₂ médios entre os pacientes que se submeteram a quantificação de *shunt* pelos dois métodos foi de 88,3mmHg e 19,5mmHg, respectivamente. Foi observada correlação positiva estatisticamente significativa entre os valores de *shunt* medidos por cintilografia e aqueles medidos por gasometria com O₂ a 100% nos 21 pacientes que se submeteram à quantificação de mistura venosa pelos dois métodos ($r_s = 0,666$, $p < 0,001$) (Figura 8).

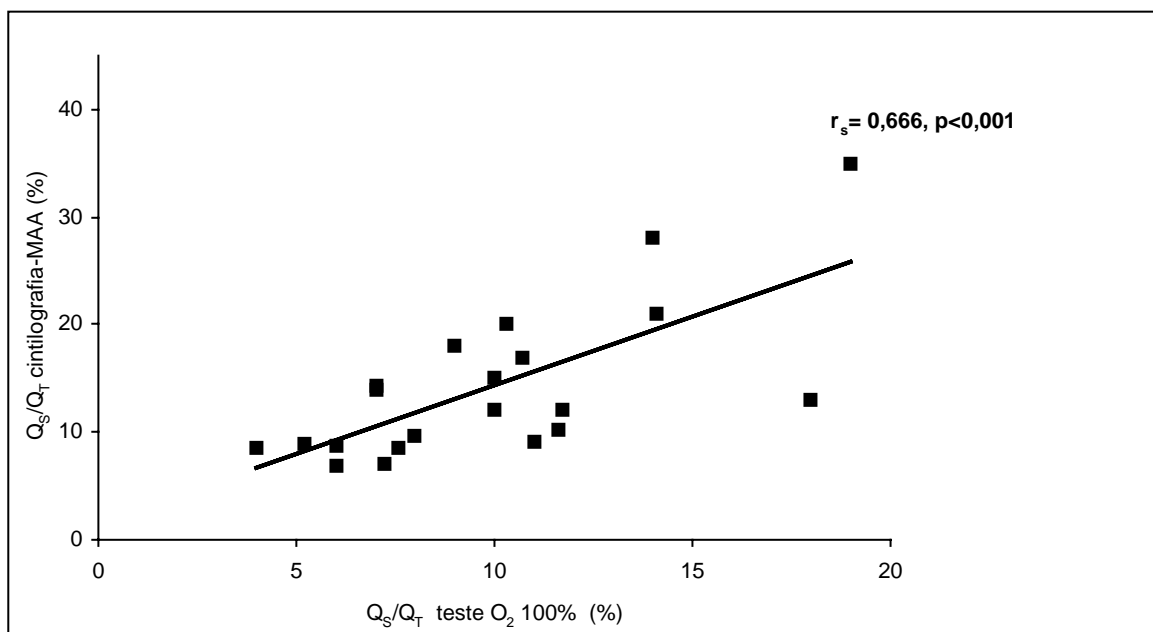


Figura 8 - Dispersão dos valores de frações de *shunt* (Q_S/Q_T) medidas por teste com O₂ a 100% e por cintilografia com macroagregado de albumina

A PaO₂ final no teste com O₂ a 100% foi significativamente maior entre os pacientes com *shunt* igual ou menor que 10% por cintilografia, em relação àqueles com *shunt* maior que 10% por esse método (576,6mmHg versus 471mmHg, $p = 0,002$). Entre os 21 pacientes que se submeteram à quantificação de *shunt* por ambos os métodos, os valores de *shunt* calculados por cintilografia (14,1%) foram significativamente maiores que os obtidos por gasometria com O₂ a 100% (9,87%, $p = 0,004$). Individualmente, a diferença absoluta entre os valores de *shunt* medidos por um e outro método variou entre 0,2% e 14%.

6 DISCUSSÃO

Tomando-se por referência os valores aferidos pela gasometria com O₂ a 100%, pode-se dizer que o grupo estudado apresentou valores relativamente baixos de *shunt* intrapulmonar. Por outro lado, considerando-se os dados obtidos com ecocardiografia e cintilografia, cuja informação é basicamente estrutural, esses pacientes apresentaram um grau considerável de dilatação vascular intrapulmonar. A relativa preservação da capacidade de oxigenação do sangue, conforme demonstrado pelo teste de inalação de oxigênio puro, pode ser explicada pelo distúrbio difusão-perfusão. Esses dados são congruentes com aqueles vistos na literatura, comparando índices de *shunt* obtidos por cintilografia e teste com O₂ a 100% (KROWKA et al., 1997).

Apesar da positividade da ecocardiografia e da cintilografia em todos os casos, neste estudo não foi identificado nenhum caso de *shunt* intrapulmonar verdadeiro, caracterizado por ausência de resposta significativa ao O₂ a 100%. Assim, é possível inferir que os principais mecanismos envolvidos na gênese da hipoxemia relacionada à hepatopatia são o distúrbio difusão-perfusão e o desequilíbrio ventilação-perfusão.

Observou-se uma relação estatisticamente significativa entre hipoxemia e a graduação de DVIP por ecocardiografia, sendo que os pacientes com maior grau de dilatação vascular intrapulmonar tiveram uma PaO₂ em ar ambiente significativamente mais baixa. Poucos estudos avaliaram a relação entre a graduação de DVIP por ecocardiografia e os níveis de oxigenação arterial. HOPKINS e colaboradores (1992) verificaram uma PaO₂ média em ar ambiente significativamente menor entre pacientes com opacificação ventricular de ao menos 2 cruzes (grau II) em relação aos que não tinham evidência de DVIP por ecocardiografia. Não houve diferença entre as médias de PaO₂ entre o grupo com ecocardiografia classificada como grau I e o grupo sem evidência de DVIP. HASEGAWA e colaboradores (2000) relataram a evolução de um caso após o transplante hepático, em que observaram uma redução da graduação das

DVIP por ecocardiografia (escala de Donovan), à medida que a PaO₂ aumentava.

Observou-se que, comparativamente aos normoxêmicos, os pacientes hipoxêmicos apresentaram maiores frações de *shunt* pelos dois métodos quantitativos em estudo, o cintigráfico e o gasométrico. Diferentemente do observado por KROWKA e colaboradores (1996), encontramos uma correlação estatisticamente significativa entre a PaO₂ em ar ambiente e os valores de *shunt* por O₂ a 100%.

No grupo por nós estudado, foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa entre o grau de dilatação vascular intrapulmonar, avaliado por ecocardiografia com contraste, e as frações de *shunt* calculadas pelos dois métodos quantitativos, a cintilografia e a gasometria com O₂ a 100%.

Quando comparamos os valores de *shunt* por cintilografia e gasometria com O₂ a 100%, obtidos nos 21 pacientes que se submeteram a ambos os métodos, observou-se que as frações de *shunt* obtidas pelo método cintigráfico nesse grupo foram maiores que aquelas medidas pelo teste com O₂ a 100%. Conforme apresentado na introdução, a diferença encontrada entre os valores de *shunt* calculados pelo método cintigráfico e pela inalação de O₂ a 100% pode ser explicada pela manutenção da capacidade de oxigenação do sangue venoso misto nos vasos dilatados, desde que atingida determinada fração inspiratória de oxigênio. Apesar de apresentarem médias diferentes do ponto de vista estatístico, os valores de *shunt* medidos por ambos os métodos apresentaram uma correlação positiva estatisticamente significativa ($r_s = 0,666$, $p = 0,001$).

Individualmente, a diferença absoluta entre os valores de *shunt* medidos por um e outro método em nosso estudo variou entre 0,2% e 14%. WHYTE e colaboradores (1998), avaliando 8 pacientes portadores de SHP, encontraram uma diferença absoluta individual entre os dois métodos, que variou entre 2% e 30%. Nesse estudo, a convergência dos valores de *shunt* foi associada a *shunt* anatômico demonstrado por angiografia, enquanto a divergência representou uma combinação entre *shunt* anatômico e distúrbio de difusão, ocasionada por dilatação vascular

intrapulmonar.

A PaO_2 média encontrou-se dentro dos limites normais no grupo estudado, o que pode se dever ao perfil de gravidade da doença de base, na sua maioria classificados como Child A e B. Por outro lado, 43% dos indivíduos com DVIP por ecocardiografia não apresentaram alteração da oxigenação arterial em ar ambiente. É possível que esse achado se deva ao baixo grau de dilatação vascular intrapulmonar encontrado na maioria dos casos, uma vez que 78,5% dos casos foram graus I ou II.

A ecocardiografia com contraste mostrou-se um método confiável e de fácil execução para a identificação e graduação da intensidade de dilatação vascular intrapulmonar nessa população. A alta resolução do equipamento ecográfico utilizado, com excelente qualidade de imagem, propicia a identificação de pequenas quantidades de contraste. Como exposto previamente, uma vez que algumas microbolhas podem apresentar diâmetro menor que $15\mu\text{m}$, quando o contraste utilizado for a solução salina fisiológica, é possível a sua passagem por capilares de diâmetro normal. No nosso estudo, preferiu-se classificar como anormal a passagem de pequenas quantidades de microbolhas, e microbolhas isoladas no ventrículo esquerdo não foram consideradas anormais. Deve-se considerar, ainda, que a determinação da intensidade da passagem do contraste na ecocardiografia é estabelecida visualmente, o que gera componente subjetivo importante na aferição. Isso faz com que a delimitação entre os achados de "bolhas isoladas" e "pequena quantidade de bolhas", isto é, ecocardiografia positiva grau I, seja dificultada. Por outro lado, a significância clínica da identificação de DVIP de graus I e II em pacientes normoxêmicos permanece a ser determinada. Talvez uma avaliação mais detalhada das trocas gasosas nesses casos, tal como no exercício, pudesse ser esclarecedora.

Os resultados do presente estudo sugerem que, além dos níveis de PaO_2 em ar ambiente, o grau de dilatação vascular intrapulmonar por ecocardiografia pode ser um parâmetro útil na avaliação e seguimento desses pacientes. Com os dados disponíveis, no entanto, não é possível indicar esse método isoladamente na

avaliação de dilatações vasculares intrapulmonares em hepatopatas portadores de hipoxemia.

Foi utilizado como ponto de corte para anormalidade de oxigenação arterial um gradiente alvéolo-arterial de oxigênio de 15mmHg. A adoção desse valor fixo, sem correção para faixa etária, teve por referência os valores de $P(A-a)O_2$ descritos por CRAPO e colaboradores (1999) em uma amostra de indivíduos normais, ao nível do mar. Neste estudo, o gradiente médio encontrado em indivíduos de até 64 anos foi de 12,1mmHg (8 indivíduos estudados), e 14,8mmHg em indivíduos com idade superior a 64 anos (22 indivíduos estudados). Dessa forma, podemos ter deixado de diagnosticar casos de anormalidades de oxigenação arterial em indivíduos jovens, onde se espera um gradiente alvéolo-arterial inferior ao utilizado. Por outro lado, decidiu-se manter esse ponto de corte por ser largamente utilizado em estudos nessa área, e considerando-se a média de idade dos pacientes estudados, superior a 40 anos.

A coleta de gasometrias arteriais foi realizada com seringa plástica, de acordo com a rotina do hospital. Sabe-se que os gases arteriais podem difundir-se através do plástico, o que se constitui em possível fonte de erros de aferição. A seringa de vidro, apesar de oferecer maior acurácia na medida da PaO_2 , não é utilizada rotineiramente, por questões de controle de infecção. Considerou-se, no entanto, que a validade externa e a aplicabilidade dos dados se encontram preservadas, pois o método foi reproduzido da forma em que é empregado clinicamente. Em um dos casos, a gasometria em ar ambiente não teve seu resultado incluído na análise, dada a PaO_2 excessivamente alta em ar ambiente e gradiente alvéolo-arterial de oxigênio negativo, concluindo-se por erro de aferição. O paciente se recusou a fazer nova coleta.

O coeficiente de correlação entre os valores de *shunt* aferidos por cintilografia e teste com O_2 a 100% pode variar conforme a fórmula utilizada para cálculo da fração de *shunt* pelo primeiro método. No estudo de CHILVERS e colaboradores (1988), maior correlação ($r = 0,99$) entre os dois métodos foi encontrada quando se utilizou uma correção para atenuação, sendo utilizado o rim direito como região de

interesse e assumindo um fluxo sanguíneo renal de 10% do débito cardíaco. O cálculo que utilizou os mesmos parâmetros (região de interesse e fluxo sanguíneo renal), mas sem empregar o coeficiente de atenuação, apresentou também um alto coeficiente de correlação com a fração de *shunt* aferida pelo O₂ a 100%. Já a fórmula utilizando apenas o total de contagens pulmonares em relação à dose de radiofármaco injetada (índice de *shunt*) foi a que apresentou menor correlação com os valores encontrados pelo teste com O₂ a 100%. A fórmula utilizada neste trabalho, apesar de não incluir o coeficiente de atenuação, foi escolhida por ser aquela utilizada no HCPA. Um passo posterior a este estudo poderá ser a comparação dos valores de fração de *shunt* corporal total obtidos por diferentes fórmulas descritas na literatura.

A análise dos dados desse estudo, juntamente com aqueles descritos na literatura, permite que se discuta o papel da cintilografia na investigação de pacientes com hipoxemia e hepatopatia. Em concordância com ABRAMS e colaboradores (1995), acreditamos que esse método pode ser útil na investigação de pacientes hipoxêmicos com graduação baixa de *shunt* por ecocardiografia, naqueles em que a ecocardiografia é tecnicamente inadequada, como em indivíduos com obesidade ou deformidades de caixa torácica, ou ainda nos casos em que há doença pulmonar associada, dificultando o diagnóstico de SHP. A cintilografia, no entanto, não deve substituir a ecocardiografia rotineiramente na triagem de DVIP, pois, além de menos sensível, não é capaz de diferenciar *shunts* intracardíacos de intrapulmonares.

Há evidências de que a resposta ao O₂ a 100% seja um fator prognóstico para a recuperação das alterações de oxigenação arterial após o transplante hepático. Dados os níveis de PaO₂ final atingidos na maioria dos casos por nós estudados, considerados intermediários a altos, o teste pode ter sua validade questionada em pacientes sem hipoxemia em ar ambiente e com baixas graduações de DVIP por ecocardiografia. Os resultados de nosso trabalho sugerem que o cálculo de *shunt* com O₂ a 100% não muda a conduta na maioria dos casos em que o paciente não apresenta distúrbios de oxigenação arterial em ar ambiente. Uma maior casuística, com maior proporção de casos de hipoxemia grave em ar

ambiente, seria necessária para uma avaliação mais adequada do rendimento do teste com O₂ a 100% como fator prognóstico nesse grupo.

No presente estudo, não foi observada correlação estatisticamente significativa entre hipocratismo digital e graduação de DVIP por ecocardiografia, e tampouco com valores de *shunt* intrapulmonar. É possível que o estudo não tenha tido poder estatístico suficiente para demonstrar uma associação, dada a baixa prevalência do achado no grupo estudado. A D_{CO} mostrou-se alterada na maioria dos casos aqui relatados, em conformidade com a literatura.

Esse estudo dedicou-se à avaliação dos níveis de *shunt* entre hepatopatas com dilatações vasculares intrapulmonares identificadas por ecocardiografia, não tendo por objetivo determinar a prevalência de síndrome hepatopulmonar nessa população. A alta prevalência de síndrome hepatopulmonar no grupo estudado (57%) deveu-se à seleção de pacientes, todos com evidências de dilatação do leito vascular pulmonar por ecocardiografia. Em levantamento realizado no ambulatório de avaliação para transplante hepático no HCPA, a ecocardiografia foi positiva para DVIP em 15 (55,5%) de 27 pacientes consecutivos. Nesse grupo, 6 pacientes tiveram uma PaO₂ em ar ambiente inferior a 80mmHg, e 4 casos (14,8%) tiveram diagnóstico de SHP (FERREIRA et al., 2001). Estes achados são comparáveis aos descritos na literatura.

Os métodos aqui estudados não foram analisados com relação ao rendimento diagnóstico, não cabendo com esse delineamento a análise da sensibilidade e especificidade de cada método para detecção de SHP.

Uma das possíveis críticas ao presente trabalho seria a não realização dos 3 métodos em estudo por todos os pacientes. Foram analisados os dados de todos os pacientes com quantificação de *shunt* por pelo menos um dos métodos estudados, tendo por finalidade descrever os achados obtidos por cada método separadamente. Com o objetivo de comparar os dois métodos entre si, foram analisados posteriormente os dados dos pacientes que foram submetidos a ambos. Cabe destacar que nesse estudo foram apresentados os dados de uma das maiores

casuísticas de pacientes portadores de dilatações vasculares intrapulmonares e síndrome hepatopulmonar em relação às já descritas na literatura. Ademais, não encontramos estudo publicado analisando os três métodos conjuntamente, no que podemos considerar nosso estudo original. Por esses motivos, acreditamos que nossos resultados mantêm sua validade preservada para responder aos objetivos propostos.

7 CONCLUSÕES

A avaliação semiquantitativa da intensidade de dilatação vascular intrapulmonar por ecocardiografia apresentou correlação moderada a boa com as frações de *shunt* aferidas pelos dois outros métodos estudados, sendo que a melhor correlação foi observada com os níveis de *shunt* intrapulmonar aferidos por teste com O₂ a 100%.

A cintilografia com macroagregado de albumina forneceu valores de fração de *shunt* significativamente maiores que aqueles obtidos pelo teste com O₂ a 100%. Entretanto, houve uma boa correlação entre as frações de *shunt* obtidas pelos dois métodos.

Os pacientes hipoxêmicos, comparados com os não hipoxêmicos, tiveram graus significativamente maiores de dilatação vascular intrapulmonar por ecocardiografia, e também apresentaram níveis de *shunt* significativamente maiores pelos dois métodos quantitativos estudados. Hipoxemia em ar ambiente mostrou melhor correlação com as frações de *shunt* medidas por gasometria com O₂ a 100%, em relação àquelas obtidas pela cintilografia.

A resposta observada à inalação de oxigênio a 100%, de intermediária a alta intensidade, sugere que os distúrbios de oxigenação arterial neste grupo de pacientes são devidos à dilatação do leito vascular pulmonar, e podem ser explicados pelos distúrbios difusão-perfusão e ventilação-perfusão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAMS, G. A. et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. **Gastroenterology**, v.109, n.4, p.1283-81, 1995.
- AGUSTI, A. G. N., RODRIGUEZ-ROISIN, R. Mechanisms of gas exchange impairment in patients with liver cirrhosis. **Clin Chest Med**, v.17, n.1, p.49-66, 1996.
- ALLER, R. et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography. Advantages over contrast transthoracic echocardiography. **Dig Dis Sci**, v.44, n.6, p.1243-1248, 1999.
- ANAND, A. C. et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and clinical profile. **Indian J gastroenterol**, v.20, n.1, p.3-5, jan-feb 2001.
- ANEL, R. M., SHEAGREN, J.N. Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with use of antimicrobial agents. **Clin Infect Dis**, v.32, n.10, p.E131-136, 2001.
- BANK, E., THRALL, J. H., DANTZKER, D. R. Radionuclide demonstration of intrapulmonary shunting in cirrhosis. **AJR**, v.140, p.967-969, 1983.
- BERTHELOT, P. et al. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver - lung spider nevi. **N Engl J Med**, v.274, n.6, p.291-298, 1966.
- CASTRO, M., KROWKA, M. Hepatopulmonary syndrome. **Clin Chest Med**, v.17, n.1, p.35-48, 1996.
- CHILVERS E. R. et al. Quantification of right to left shunt through pulmonary arteriovenous malformations using 99mTc albumin microspheres. **Clin Radiol**, v.39, p.611-614, 1988.
- CRAPO, R. O. et al. Arterial blood gas reference values for sea level and an altitude of 1 400 meters. **Am J Respir Crit Care Med**, v.160, p.1525-1531, 1999.
- CRARY, G. S. et al. Pulmonary arteriovenous shunting in a child with cirrhosis of the liver. **Am J Dis Child**, v.143, p.749-751, 1989.
- CREMONA, G. et al. Elevated nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. **Eur Respir J**, n.8, p.1883-1885, 1995.
- DURAND, P. et al. Reversal of hypoxemia by inhaled nitric oxide in children with severe hepatopulmonary syndrome, type 1, during and after liver Transplantation. **Transplantation**, v.65, n.3, p.437-439, 1998.
- EDELL, E. S. et al. Severe hypoxemia and liver disease. **Am Rev Respir Dis**, n.140, p.1631-35, 1989.
- EGAWA, H. et al. Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. **Transplantation**, v.67, n.5, p.712-717, 1999.
- FERREIRA, M. A. P. et al. Prevalence and quantification of intrapulmonary vascular dilatations in liver transplantation candidates by transthoracic contrast-enhanced echocardiography. **Eur Resp J**, 18, n.33 (Suppl.), p.251s, 2001.
- FALLON, M. B. et al. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. **Gastroenterology**, n.113, p.606-614, 1997.

- FLÜKIGER, M. Vorkommen von Trommelschlagel-formigen Fingerend-phalangen ohne chronische Veränderungen an der Lungen oder an Herzen. *Wien Med Wochenschr*, n.34, p.1457, 1884.
- GARCIA, E. et al. Síndrome hepatopulmonar: fisiopatogenia e opções terapêuticas. *GED*, v.17, n.2, p.53-61, 1998.
- _____. Função pulmonar na cirrose hepática. *J Pneumol*, v.23, n.5, p.225-30, 1997.
- GENOVESI, M. G. et al. An intravenous radionuclide method to evaluate hypoxemia caused by abnormal alveolar vessels. *Am Rev of Respir Dis*, n.114, p.59-65, 1976.
- GLENNY, R. W. et al. Gravity is a minor determinant of pulmonary blood flow distribution. *J Appl Physiol*, v.71, n.2, p.620-629, 1991.
- HASEGAWA, T. et al. Reversal of intrapulmonary arteriovenous shunting detected by two-dimensional contrast enhanced echocardiography after liver transplantation. *Transplantation*, v.69, n.4, p.672-675, 2000.
- HERVÉ, P. et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J*, n.11, p.1153-66, 1998.
- HOPKINS, W. E., WAGGONER, A. D., BARZILAI, B. Frequency and significance of intrapulmonary right to left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol*, n.70, p.516-19, 1992.
- HUGUES, J. M. B., PRIDE, N. B. **Lung function tests**. Londres: WB Saunders, 1999.
- HUNG, J. C. et al. Evaluation of macroaggregated albumin particle sizes for use in pulmonary shunt studies. *J Am Pharm Assoc*, v.40, n.1, p.46-52, 2000.
- ISAWA, T. Studies on the distribution of the pulmonary arterial blood flow in the lungs by radioisotope scanning. *Sci Rep Res Inst Tohoku Univ*, n.13, p.3-4, 1966.
- KENNEDY, T. C., KNUDSON, R. J. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest*, n.72, p.305-9, 1977.
- KNUDSON, R. J. et al. The single breath carbon monoxide diffusing capacity: reference equations derived from a healthy nonsmoking population and effects of hematocrit. *Am Rev Respir Dis*, n.135, p.805-811, 1987.
- KROWKA, J. M. Recent pulmonary observations in α_1 -antitrypsin deficiency, primary biliary cirrhosis, chronic hepatitis C, and other hepatic problems. *Clin Chest Med*, v.17, n.1, p.67-82, 1996.
- KROWKA, M. J. et al. Positional oxygenation, response to 100% inspired oxygen and ^{99m}Tc macroaggregated albumin lung scanning in hepatopulmonary syndrome (HPS) [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*, n.153 (Suppl), p.A752, 1996.
- KROWKA, M. J., CORTESE, D. A. Pulmonary aspects of liver disease and pulmonary transplantation. *Clin Chest Med*, v.10, n.4, p.593-616, 1989.
- KROWKA, M. J. et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc*, n.72, p.44-53, 1997.
- _____. Intrapulmonary vascular dilatations in liver transplant candidates. *Chest*, n.5, p.1165-69, 1990.
- KROWKA, M. J. Hepatopulmonary syndrome versus portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology*, v.25, n.5, p.1282-84, 1997.
- KROWKA, M. J., CORTESE, D. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic Experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clin Proc*, n.62, p.164-173, 1987.
- KUO, P. C. et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation*, v.67, n.8, p.1087-1093, 1999.

- LAMPS, L. W. et al. Pulmonary vascular morphological changes in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. **Liver Transpl Surg**, n.5, p.57-64, 1999.
- LANGE, P. A., STOLLER, J. K. The hepatopulmonary syndrome. **Ann Intern Med**, n.122, p.521-29,1995.
- LUO, B., ABRAMS, G. A., FALLON, M. B. Endothelin-1 in the rat bile duct ligation model of hepatopulmonary syndrome: correlation with pulmonary dysfunction. **J Hepatol**, v.31, n.1, p.192-193, 1999.
- MAL, H. et al. Pulmonary hypertension following hepatopulmonary syndrome in a patient with cirrhosis. **J Hepatol**, v.29, n.4, p.571-578, 1998.
- MARTINEZ-PALLÍ, G. et al. Severe portopulmonary hypertension after liver transplantation in a patient with preexisting hepatopulmonary syndrome. **J Hepatol**, n.31, p.01-05, 1999.
- _____. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. **J Hepatol**, v.34, n.5, p.651-657, 2001.
- Mazzei J.A.M, Cáneva J. Hepatopulmonary syndrome. www.chestnet.org/education/pccu/vol14/lesson01.html.17/08/2000.
- MCCLOSKEY, J. J. et al. Severe hypoxemia and intrapulmonary shunting resulting from cirrhosis reversed by liver transplantation in a pediatric patient. **J Pediatr**, n.118, p.902-904, 1991.
- MIMIDIS, K. P. et al. Evaluation of contrast echocardiography and lung perfusion scan in detecting intrapulmonary vascular dilatation in normoxemic patients with early liver cirrhosis. **Hepato-Gastroenterology**, n.45, p.2303-2307, 1998.
- ORII, T. et al. Effect of liver transplantation in hepatopulmonary syndrome. **Transplant Proc**, n.30, p.3254-3255, 1998.
- PEREIRA, C. A. C. et al. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. **J Pneumol**, n.18, p.10-22, 1992.
- RIEGLER J. L. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. **Gastroenterology**, n.109, p.978-983, 1995.
- ROBIN, E. et al. A shunt is (not) a shunt is (not) a shunt. **Am Rev Respir Dis**, n.115, p.553-557, 1977.
- RODRIGUEZ-ROISIN, R., AGUSTI, A. G., ROCA, J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. **Thorax**, n.47, p.897-902, 1992.
- RODRIGUEZ-ROISIN, R., BARBERÀ J. A. Hepatopulmonary syndrome: is NO the right answer? **Gastroenterology**, v.113, n.2, p.682-683, 1997.
- RODRIGUEZ-ROISIN, R. et al. Grupo de trabajo SEPAR. Gasometría arterial. **Arch Bronconeumol**, v.34, n.3, p. 142-153, 1998.
- RODRIGUEZ-ROISIN, R. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. **Am Rev Respir Dis**, n.135, p.1085-92, 1987.
- RODRIGUEZ-ROISIN, R., KROWKA, M. J. Is severe arterial hypoxemia due to hepatic disease an indication for liver transplantation? A new therapeutic approach. **Eur Respir J**, n.7, p.839-842, 1994.
- RAFFY, O, SLEIMAN C., VACHIERY F., et al. Refractory hypoxemia during liver cirrhosis: hepatopulmonary syndrome or "primary pulmonary hypertension". **Am J Respir Crit Care Med** n. 153:p.1169-1171,1996.
- RUPPEL, G. L. **Manual of pulmonary function testing**. St. Louis: Mosby, 1998. p.133-155.
- RYDELL, R. L., HOFFBAUER, F. W. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. **Am J Med**, n.21, p.450-60, 1956.
- SAUNDERS, K. B. Spontaneous improvement in a patient with the hepatopulmonary

- syndrome assessed by serial exercise tests. **Thorax**, n.49, p.725-727, 1994.
- SCHENK, P. et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. **Gut**, n.51, p.853-859, 2002.
- SCHRAUFNAGEL, D. E., KAY, M. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. **Clin Chest Med**, v.17, n.1, p.1-15, 1996.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT). Diretrizes para testes de função pulmonar 2002. **J Pneumol**, n.28 (Suppl. 3), p.S233-S237, 2002.
- STANLEY, N. N., ACKRILL, P., WOOD, J. Lung perfusion scanning in hepatic cirrhosis. **Br Med J**, n.4, p.639-43, 1979.
- UEMOTO, S. et al. Effects of hypoxemia on early postoperative course of liver transplantation in pediatric patients with intrapulmonary shunting. **Transplantation**, n.63, p.407-414, 1997.
- VACHIÉRY, F. et al. Hepatopulmonary syndrome: what relationship with liver failure and hiperkinetic circulation? **Hepatology**, n.18, p.141A, 1993.
- VEDRINNE, J. M. et al. Comparison of transoesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. **Chest**, n.111, p.1236-1240, 1997.
- WHYTE, M. K. et al. Analysis of intrapulmonary right to left shunt in the hepatopulmonary syndrome. **J Hepatol**, v.29, n.1, p.85-93, jul.1998.
- WHYTE, M. K. B. et al. Quantification of right to left shunt at rest and during exercise in patients with pulmonary arteriovenous malformations. **Thorax**, n.47, p.790-6, 1992.
- WOLFE, J. et al. Hypoxemia of cirrhosis. Detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. **Am J Med**, n.63, p.746-754, 1977.
- WU, E. Y., BARAZANJI, K. W., JOHNSON JR., R. L. Sources of error in A-aDO₂ calculated from blood stored in plastic and glass syringes. **J Appl Physiol**, n.82, p.196-202, 1997.
- ZHANG, M. et al. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. **Am J Physiol**, n.277, p.G944-G952, 1999.

ANEXO I - PROTOCOLO DE REGISTRO DE DADOS DE PESQUISA CLÍNICA

Idade _____ DN: ___/___/___ Data Aval: ___/___/___ (1) fem (2) masc

Etiologia () 11. Álcool, 12. HCV, 13. HBV, 14. HB/HCV, 15. Biliar primária, 16. Biliar secundária, 17. Auto-imune, 18. Hemocromatose, 19. AVBEH, 20. Defic. Alfa1-AT, 21. Criptogênica, 22. Trombose veia hepática, 23. Colangite esclerosante, 24. Álcool/HCV, 25. Álcool/HBV, 26. H. porta não cirrótica, 27. Outros, 99. Ign

Tempo do diagnóstico ___ anos

Child / Pugh (1)=A, (2)=B, (3)=C INR _____ Bilirr. total _____ Album _____

Confirm. biópsia hepática (0) não, (1) sim, (9) ign

Indicação p/ Tx () 1 VE, 2 EPS, 3 SHP, 4 PBE, 5 SÍNTESE, 6 OUTROS, 7 COMBIN

Hipertensão porta () 1 Sim / 0 Não / 9 ign

B-bloq () corticoide () antiviral () interferon () (1 ou 0)

Shunt porto-cava: () 0 não, 1 sim

Tuberculose no passado tratada () 1 Sim / 0 não

Asma () DPOC () D. interst. () Bronquiectasias ()

Tabagismo () 1 sim / 0 não / 2 ex-tabagista há + 6 meses
maços/ano: _____

Dispnéia () 1 sim / 0 não / 2 só c/ ascite Platipnéia () 1 Sim / 0 não

HAS () , CI () , ICC () , DM () , IRC ()

IMC _____ Peso _____ Alt. _____

Hipocratismos digitais () / Aranhas vasculares () / Ascite () / Eritema Palmar () / Icterícia () /
cianose () / Ginecomastia () 2n/a

MTX () reator forte 2 / fraco 1 / não reator 0 / ignorado 9

RX TÓRAX () 0 normal, 1 alterado

Seqüela de TBC () Infiltrado em bases () Sinais de HAP () Sinais de congestão () Derrame
pleural unilateral () Derrame pl bilateral ()

ESPIROMETRIA PRÉ:

CV _____/_____%	VEF1 _____/_____%
CVF _____/_____%	FEF50 _____/_____%
CEF1 _____/_____%	FEF75 _____/_____%

ESPIROMETRIA PÓS:

CV _____/_____%	VEF1 _____/_____%
CVF _____/_____%	FEF5 _____/_____%
CEF1 _____/_____%	FEF75 _____/_____%

Diagnóstico: () 10. Normal, 20. DVOIncip, 21. DVOL, 22. DVOM, 23. DVOG, 31. DVNOL, 32. DVNOM, 33. DVNOG, 40. DVC com predomínio obstrutivo leve, 41. DVCpred obstr mod, 42. DVC predom obstr grave, 50. DVC com predomínio não obstrutivo leve, 51. mod, 52. grave, 60. DVIndeterm.

VOLUMES E CAPACIDADES PULMONARES (% do prev.)

CPT _____ - _____% VR _____ / _____%

DX: () 1. Volumes normais, 2. Hiperinsulação pulmonar, 3. Restrição pulmonar, 4. Alçaponamento aéreo, 5. Hiperinsufl + alçaponam.

DIFUSÃO PULMONAR (% do prev.) FT: _____ / _____% CT: _____ / _____%

DX () 1. normal, 2. com redução leve, 3. com redução moderada, 4. com redução grave, 5. reduzida, proporcional ao VA, 6. supra-normal

Hemoglobina _____g/dl

PRESSÕES PI max : _____ / _____% PE max _____ / _____%

DX PI max () PE max () normal 0, reduzida 1, ignorada 9

GASOMETRIA Ambiente

PH _____ pO₂ _____ pCO₂ _____ SaO₂ _____ HCO₃ _____ Grad. A-aO₂: _____

ORTODEOXIA () 1 sim, 0 não (se = ou > 3% absol)

GASO 100%: pO₂ _____ (20 min) pCO₂ - _____ Shunt: _____%CINTILOGRAFIA Tc-MAA: () 0 Normal, 1 com *shunt*, 9 ign *SHUNT* cintilo _____ índice c/p _____ECODOPPLERCARDIOGRAFIA: () 0 normal, 1 shunt intraPULM, 2 HAP, 3 *shunt* intraCARD, 4 *shunt* intraCARD + HAP, 5 *shunt* intra PULM + HAP , 6 outros

PSAP: _____mmHg HAP () 1 sim / 2 não / 9 ignorado

GRAU _____ SHP () 1 Sim, 0 Não

DISTCAMINH _____ - _____% Sat bas _____ Sat caminh _____

TRANSPLANTE: () 1 Sim / 2 Não Data TX: _____

Óbito _____ / _____ / _____

ANEXO II

Dados demográficos, laboratoriais e funcionais por paciente (n = 28)

Pac	sexo	idade (anos)	Child- Pugh	VEF ₁ (% prev)	D _{CO} (% prev)	PaO ₂ (mmHg)	PCO ₂ (mmHg)	(A-a)O ₂ (mmHg)	PaO ₂ 100% (mmHg)	DVIP	Q _s /Q _T % O ₂ 100%	Q _s /Q _T % MAA
1	M	36	2	100	67,5	70	20,9	53,1	433	IV	14	28
2	M	53	2	100	82	101	35	4,5	504	II	11	9,2
3	F	46	2	88,2	47,4	101	34,4	5,1	492	II	10	15
4	M	52	1	77	46,2	78	33,4	29,5	317,8	IV	19	35
5	F	59	2	93	74	87	40	12,2	416	I	10	12
6	M	31	2	94	64	92	35,2	13,2	ND	I	ND	10,5
7	M	40	2	90,2	69,5	73,9	35,4	31,1	474	II	11,7	12
8	M	41	2	62	54,9	80,3	35,5	24,7	354	III	18	13
9	M	47	3	80	55	80	37	23	557	II	7,6	ND
10	M	53	2	110	91	82,7	34,7	23,1	477	I	11,6	10,3
11	M	44	2	92,9	65,1	130*	35*	ND	ND	I	ND	7,1
12	F	62	3	93,1	59,8	90,2	35,2	15	564	I	7	14,3
13	F	61	1	102	55,6	100	35,7	4,6	538	II	10,7	17
14	M	52	2	58	38,3	93,9	31	16,6	ND	III	ND	21,6
15	M	44	2	88,6	80,2	76,3	36,4	27,4	506	I	10,3	20
16	F	56	2	67,5	51	78,6	34	28,1	ND	I	ND	16,1
17	M	55	2	65	65	87,3	26,3	29,1	554	I	8	9,6
18	M	64	2	75	65	72,1	27,2	43,1	434	IV	14,1	21
19	F	42	1	89	63	100	31	10,5	602	I	6	6,9
20	F	54	2	93	56	82,5	40	16,7	610	I	4	8,5
21	M	55	2	95	78	104	30,4	7,2	615	I	5,2	9
22	M	55	3	88	77	85	35,3	20,1	560	I	7,2	7
23	F	20	3	81	63,8	100	34	6,7	544	II	7	14
24	M	41	1	115	34	67	41	31	ND	II	ND	11
25	M	39	1	90	52	102	31	8,5	591	II	6	8,7
26	M	40	3	69	35	54	22	67,7	ND	IV	ND	39
27	M	36	2	75	66	81	33,5	26	577	II	7,6	8,6
28	F	53	3	95	80	100	30	12,2	580	I	9	18

PAC: paciente; VEF1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo (% do previsto); D_{CO}: capacidade de difusão pelo monóxido de carbono (% do previsto); P(A-a)O₂: gradiente alvéolo-arterial de oxigênio; PaO₂ 100%: PaO₂ após O₂ a 100% (mmHg); Q_S/Q_T 100%: fração de *shunt* calculada pelo método do oxigênio a 100% (% do débito cardíaco); Q_S/Q_T MAA: fração de *shunt*

calculada por cintilografia com ^{99m}Tc -MAA (% do débito cardíaco); DVIP: graduação de dilatação vascular intrapulmonar por ecocardiografia com contraste (I-IV). *: excluído da análise. ND: não disponível.