

Artigo de Revisão

Hipertensão portopulmonar*

Portopulmonary hypertension

EDUARDO GARCIA^(TE SBPT), JOSÉ SILVA MOREIRA, AJÁCIO BANDEIRA DE MELO BRANDÃO,
ALESSANDRA ISABEL ZILLE, JULIANA CARDOZO FERNANDES

Hipertensão portal e cirrose podem causar complexas alterações do leito vascular pulmonar, dentre elas a síndrome hepatopulmonar e a hipertensão portopulmonar. A associação de hipertensão pulmonar com cirrose e hipertensão portal é pouco diagnosticada, sendo sua prevalência estimada por volta de 1% a 2% dos pacientes com hipertensão portal ou cirrose, sem preferência por sexo, e com predomínio na faixa dos 40 anos. Fatores etiológicos não foram bem definidos para explicar o aumento da pressão da artéria pulmonar e da resistência vascular pulmonar. A maioria dos pacientes é assintomática até que desenvolva dispnéia aos esforços, o que geralmente ocorre quando a pressão média na artéria pulmonar ultrapassa o valor de 40 mmHg. A mortalidade é elevada pela associação de doença hepática e hipoxemia progressiva ou falência ventricular direita. Novos estudos são necessários para se estabelecer os benefícios do uso dos vasodilatadores orais, inalatórios ou endovenosos e os resultados do transplante hepático, talvez a única possibilidade terapêutica definitiva.

Portal hypertension and cirrhosis can result in complex changes in the pulmonary vascular bed, the most important among them being the hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. When pulmonary hypertension accompanies cirrhosis and portal hypertension, it is seldom diagnosed. Its prevalence is estimated to range from 1% to 2% in patients with portal hypertension or cirrhosis, regardless of gender, and the condition is predominantly seen in patients in their 40s. Etiologic factors have not been sufficiently well defined to explain the increase in pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance. Most patients are asymptomatic until developing dyspnea on exertion, which generally occurs when the mean pulmonary artery pressure exceeds 40 mmHg. Concomitant hepatic disease with progressive hypoxemia or right ventricular failure increase mortality rates. Further studies are needed in order to determine the benefits of using oral, inhaled or intravenous vasodilators, as well as to evaluate the outcomes of liver transplant, which may be the sole definitive therapeutic option.

J Bras Pneumol 2005; 31(2): 157-61.

Descritores: Hipertensão portopulmonar. Cirrose. Pressão arterial pulmonar. Hipertensão pulmonar. Vasodilatadores.

Key words: Oxygen free radicals. Antioxidant substances. Oxidative stress. Lung diseases.

* Trabalho Realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS
Endereço para correspondência: Eduardo Garcia. Rua Vasco da Gama, 51/304. Porto Alegre - RS - CEP 90420111.
Tel: 55 51 3211 2766. E-mail: eduardosgarcia@terra.com.br
Recebido para publicação, em 20/8/03. Aprovado, após revisão, em 19/1/05.

INTRODUÇÃO

O amplo espectro de desestruturação da vasculatura pulmonar em doenças hepáticas crônicas e hipertensão portal apresenta extensa variação: desde a síndrome hepatopulmonar, caracterizada por dilatações vasculares intrapulmonares, até a hipertensão portopulmonar, na qual a resistência vascular pulmonar está elevada. Suas apresentações clínicas são muito diferentes, incluindo alterações nas trocas gasosas, como na síndrome hepatopulmonar, até falência hemodinâmica, como na hipertensão portopulmonar⁽¹⁾.

A hipertensão pulmonar é definida quando a pressão média na artéria pulmonar é superior a 25 mmHg no repouso e a 30 mmHg no exercício, na ausência de causas secundárias identificadas⁽²⁾. Sua prevalência varia entre 0,13% e 0,73% na população geral⁽²⁾, e em pacientes com cirrose hepática pode atingir até 2%⁽²⁻⁴⁾. É uma entidade clínica complexa que pode resultar de várias causas, como doença cardíaca congênita, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, uso de anorexígenos, tromboembolismo pulmonar, doenças do colágeno, e sarcoidose, entre outras^(1,5).

A associação de hipertensão pulmonar com cirrose e hipertensão portal foi primeiramente descrita como um subtipo de hipertensão pulmonar primária em 1981^(4,6), passando a ser reconhecida como secundária em 1993, e denominada a partir de então como hipertensão portopulmonar (HPP)^(7,8). Seu conceito envolve a exclusão de outras causas de hipertensão pulmonar secundária. É definida como pressão pulmonar média maior que 25 mmHg e resistência vascular pulmonar acima de 120 dinas/seg/cm², em associação com doença hepática severa e hipertensão portal^(9,10).

A prevalência de HPP varia de 1% a 2% (3,1%) dos pacientes com hipertensão portal ou cirrose, sem preferência por sexo, com maior frequência na faixa dos 40 anos^(3,4). Os primeiros estudos retrospectivos de necropsias mostraram uma prevalência de hipertensão pulmonar variando entre 0,25% e 0,73% na população com hipertensão portal ou cirrose, em contraste com 0,13% de hipertensão pulmonar em indivíduos não cirróticos^(3,4). Estudo transversal realizado pelos autores através de revisão de casos de pacientes cirróticos submetidos a transplante hepático no Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre (RS), no período de janeiro de 1999 a julho de 2002 (43 meses), evidenciou prevalência de 14,6% de HPP⁽¹¹⁾. Como etiologia houve predomínio de cirrose por vírus, em 80 casos (61,5%), seguida por cirrose por álcool em

20 casos (15,4%), cirrose criptogênica em 15 (11,5%), cirrose por álcool e vírus associados em 5 (3,8%), cirrose auto-imune em 3 (2,3%), cirrose biliar primária em 1 (0,8%), hemocromatose em 1 (0,8%) e miscelânea em 5 casos (3,8%)⁽¹¹⁾.

FISIOPATOLOGIA

Existem razões não comprovadas para explicar a fisiopatologia dessa doença, como a circulação hiperdinâmica, secundária a desequilíbrio entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores, os quais sofrem influência de disfunção hepática secundária à cirrose hepática^(1,12). Essas alterações seriam semelhantes às que causam hipertensão pulmonar primária, que são hipertrofia da camada média e fibrose da íntima das artérias musculares pulmonares, com uma configuração laminar concêntrica. As pequenas artérias demonstram lesões plexiformes, e as grandes artérias musculares pulmonares apresentam dilatação^(9,13,14).

Todas as anormalidades vasculares combinadas contribuem para o aumento da resistência vascular pulmonar, como vasoconstrição, remodelamento da parede arterial e microtrombose *in situ*, entre outros fatores angiogênicos não bem estabelecidos, como susceptibilidade genética, aumento de mediadores vasoativos (citocinas, fatores de crescimento, serotonina) e aumento da produção de interleucina^(10,13).

Pacientes com hipertensão portal teriam risco aumentado de desenvolver HPP porque compostos endógenos derivados da circulação esplâncnica, que normalmente são metabolizados no fígado, chegam à circulação pulmonar por meio de vias colaterais portossistêmicas. Em pacientes geneticamente suscetíveis, essas substâncias podem induzir alterações nos vasos pulmonares por lesão endotelial e disfunção metabólica, induzindo à arteriopatia pulmonar e ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar⁽¹²⁾.

Entre esses mediadores, a serotonina e a interleucina 1 têm sido identificadas como relevantes. A serotonina causa vasoconstrição pulmonar e proliferação da musculatura lisa da artéria pulmonar, é produzida pelas células enterocromafins do intestino e armazenada nas plaquetas. Sob condições normais, o leito vascular pulmonar não é exposto a níveis elevados de serotonina, porém em pacientes com HPP, sua concentração plasmática está aumentada e, nas plaquetas, diminuída. Os níveis de interleucina 1 estão elevados também em pacientes com cirrose, o que sugere que esta citocina está envolvida no desenvolvimento de HPP. Os fatores de crescimento hepatocitário e de crescimento endotelial

vascular podem influenciar o desenvolvimento de hipertensão pulmonar em pacientes suscetíveis, com hipertensão portal^(3,12).

As células endoteliais vasculares pulmonares têm papel importante no desenvolvimento da doença. Alterações na função celular podem ser os fatores iniciais, enquanto a vasoconstrição causada pela contração da musculatura lisa seria apenas uma expressão da lesão endotelial. Vasodilatadores produzidos pelo endotélio, tais como prostaciclina e óxido nítrico, inibem a adesão endotelial plaquetária, expressando atividade antimiotogênica para células musculares lisas e diminuindo o tônus muscular vascular^(12,15).

Por outro lado, os vasoconstritores tipo endotelina e tromboxano promovem replicação da musculatura lisa e atividade pró-coagulante. Pacientes com HPP apresentam níveis elevados de tromboxano-A2, diminuídos de prostacilinas e níveis normais de endotelina^(5,13). Um vasodilatador derivado do endotélio, o óxido nítrico, tem recebido especial atenção no envolvimento fisiopatológico de diversas doenças, entre elas a HPP. Em modelos animais, verificou-se maior concentração pulmonar de endotoxina inibidora da óxido nítrico sintetase, com conseqüente ativação da guanilil-ciclase nos animais com hipertensão portal, o que sugere que baixas concentrações de óxido nítrico podem contribuir para a hipertensão pulmonar secundária à hipertensão portal⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

Inúmeros fatores têm sido considerados como iniciadores ou promotores da HPP, como hipoxemia, toxinas auto-ímmunes e tônus simpático aumentado. Remodelamento celular em resposta à injúria representa a via final comum para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar⁽⁴⁾.

A identificação de um gene responsável pela hipertensão pulmonar familiar poderá permitir importantes reconsiderações sobre os atuais conceitos e mecanismos indutores da HPP^(19,20).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A sintomatologia relacionada com a doença é geralmente decorrente da falência ventricular direita ou baixo débito cardíaco. Os sintomas mais comuns são dispnéia aos esforços, fadiga e dor torácica. Menos comumente encontra-se síncope, palpitações e edema periférico. Estes geralmente surgem quando a pressão média na artéria pulmonar excede o valor de 40 mmHg⁽²¹⁾. Assim como a sintomatologia, os achados de exame físico são também relacionados à falência ventricular direita^(1,13,21).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de HPP é baseado na presença de hipertensão pulmonar sem causa conhecida em paciente hepatopata severo. A seguir descrevem-se as alterações mais comumente encontradas em cada teste diagnóstico.

O eletrocardiograma mostra alterações clássicas de sobrecarga de câmaras direitas: bloqueio de ramo direito, desvio do eixo para a direita e hipertrofia de ventrículo direito com alterações secundárias de onda T. Anormalidades no ecocardiograma são encontradas em 80% dos casos⁽³⁾.

O radiograma de tórax apresenta aumento de ventrículo direito, proeminência do tronco da artéria pulmonar, obliteração da vasculatura periférica e diversão cranial, em alicive, dos vasos pulmonares⁽³⁾. O exame pode apresentar-se normal na grande maioria dos casos, como documentado em levantamento realizado pelos autores, cujos resultados são mostrados na Tabela 1.

Os testes de função pulmonar mostram distúrbio ventilatório restritivo leve, secundário a complicações da cirrose hepática (ascite, derrame pleural, hepatomegalia, atelectasias basais), e diminuição da capacidade de difusão de monóxido de carbono por edema intersticial pulmonar e pela síndrome hepatopulmonar.

Na gasometria arterial aparece hipoxemia leve e alcalose respiratória compensatória. Estes testes não são específicos para a HPP, podendo ocorrer na hipertensão portal isolada.

O ecodopplercardiograma, além de permitir excluir outras causas de hipertensão secundária, também é utilizado para identificar alterações nas dimensões de câmaras direitas, função e integridade valvular; e estimar de forma não invasiva a pressão arterial pulmonar. A avaliação objetiva dos níveis de pressão na artéria pulmonar efetua-se pela técnica baseada no princípio de Doppler. O processo mais difundido é o da estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar, aproveitando-se o refluxo tricúspide, comumente detectável em regimes de hipertensão pulmonar e mesmo em vigência de normalidade⁽²³⁾.

Quanto à cateterização da artéria pulmonar, o padrão áureo no diagnóstico é obtido pela medida da pressão arterial pulmonar média maior que 25 mmHg em repouso, com pressão capilar pulmonar menor que 15 mmHg e resistência vascular pulmonar maior que 120 dinas/seg/cm², por cateterismo da artéria pulmonar⁽²⁴⁾. Este procedimento envolve punção transcutânea ou

TABELA 1

Distribuição da freqüência de achados radiológicos em 130 pacientes com diagnóstico de hipertensão portopulmonar 10

Achados radiograficos	Frequência
Normal	91 (70%)
Critérios para DPOC	12 (9,2%)
Hidrotórax	8 (6,2%)
Seqüela de doença granulomatosa	7 (5,4%)
Pequenas atelectasias laminares	6 (4,6%)
Cardiomegalia	2 (1,5%)
Nódulo pulmonar	2 (1,5%)
Critérios para hipertensão pulmonar	2 (1,5%)
Total de casos	130 (100%)

dissecção cirúrgica venosa, como via de acesso para que se alcance diretamente a circulação arterial pulmonar, possibilitando que, de forma seqüencial e rápida, se execute o registro e a mensuração direta das pressões ao longo de todas as cavidades cardíacas direitas, bem como nos segmentos proximais da circulação sistêmica e pulmonar. Em situações especiais, como anteriormente descrito no transplante cardíaco, pulmonar ou hepático, ou em estados de hipertensão pulmonar decorrentes de síndromes de hipoventilação e apnéia, a permanência de cateter para monitorização contínua da pressão arterial pulmonar tem sido valorizada tanto no que concerne ao diagnóstico quanto na avaliação da terapêutica utilizada⁽²⁴⁻²⁶⁾. Cateterismo cardíaco é fundamental em todos os pacientes com hipertensão pulmonar para confirmar o diagnóstico e estimar a gravidade da doença. Um estudo prospectivo recente comparou o ecocardiograma transtorácico e o cateterismo cardíaco direito, e demonstrou sensibilidade de 80%, especificidade de 96%, valor preditivo positivo de 60%, valor preditivo negativo de 98% e acurácia de 95% para o ecocardiograma transtorácico no diagnóstico de HPP, usando como ponto de corte o valor de 40 mmHg na pressão da artéria pulmonar⁽²¹⁾. Outro estudo semelhante, usando o mesmo ponto de corte para o diagnóstico de HPP, demonstrou sensibilidade de 100%, especificidade de 88% e valor preditivo positivo de 30%⁽²⁷⁾. Ambos estudos sugerem que o ecocardiograma transtorácico é um bom método de rastreamento de HPP, e que necessita reavaliação por cateterismo cardíaco apenas nos casos positivos pelo alto índice de falsos positivos^(21, 27).

A confirmação de cirrose através de biópsia hepática e/ou achados clínicos ou de imagem, que mostrem hipertensão portal associada ao aumento de pressão na artéria pulmonar, reforça o diagnóstico de HPP^(3, 28,29).

TRATAMENTO

O tratamento para a HPP não está completamente estabelecido. Entre as opções estudadas mais recentemente é citada a terapia com vasodilatadores orais (bloqueadores dos canais de cálcio), que promovem regressão da hipertrofia ventricular direita, embora seus benefícios a longo prazo não sejam bem estabelecidos. Observa-se melhora na sobrevida apenas em pacientes com resposta ventricular aguda⁽³⁰⁾. Os pacientes são considerados respondedores ao vasodilatador se diminuam em mais de 20% a resistência vascular pulmonar e a pressão arterial pulmonar média⁽⁴⁾. Um vasodilatador pulmonar específico, o óxido nítrico, administrado por via inalatória, não apresenta resultados claros. Sugere-se que seja útil no manejo pré-operatório de pacientes candidatos a transplante hepático⁽⁹⁾. Relatos recentes indicam novas drogas como opção terapêutica até o momento do transplante hepático^(30,31,32), dentre elas a prostaciclina endovenosa, que reduz a pressão média da artéria pulmonar, com provável melhora na tolerância ao exercício e nos parâmetros hemodinâmicos. Dentre os análogos da prostaglandina, o epoprostenol e o beraprost são as drogas mais estudadas^(31,32). Outras opções terapêuticas estão em estudo, tais como outros inibidores da prostaglandina (trepostinil, iloprost) e as anti-endotelinas (bosentan, sitaxsetan), porém estas drogas têm sido avaliadas como terapia em hipertensão pulmonar de etiologia primária ou secundária a outras causas (doenças do colágeno, cardiopatia congênita, síndrome da imunodeficiência adquirida). Ainda não existem estudos publicados com essas drogas em HPP. Intervenções cirúrgicas tais como a septostomia atrial têm indicação apenas nos casos de hipertensão pulmonar secundária a cardiopatias congênitas em crianças⁽³⁰⁾.

Estudos retrospectivos envolvendo pós-operatório de transplante hepático afirmavam ser a HPP uma contra-indicação absoluta para o transplante, pela alta mortalidade trans-operatória. Hoje sabe-se que as melhores avaliações pré-operatórias e melhores condições anestésicas disponíveis proporcionam novas possibilidades de tratamento. A HPP pode,

assim, tornar-se mais comum nos serviços de transplante hepático. Existem poucos relatos de tratamento da HPP através do transplante hepático, alguns com resultados negativos, e outros citando resultados positivos com diminuição da pressão arterial pulmonar no pós-operatório^(10,33). Fatores pré-transplante, como presença de resposta nos parâmetros hemodinâmicos ao epoprostenol observada através de cateterismo cardíaco seriado, PaO₂ maior que 50 mmHg, hipertensão pulmonar classificada como leve a moderada, e ausência de disfunção cardíaca direita são indicadores de melhor prognóstico, ao contrário de outros fatores, como pressão arterial pulmonar maior que 35 mmHg, resistência vascular maior que 300 dinas/seg/cm² e PaO₂ menor que 50 mmHg, que evidenciam aumento considerável na mortalidade pós-transplante^(23,34).

Além da falta de resposta às questões quanto aos reais benefícios do transplante hepático na HPP, não existem estudos definitivos quanto a qual seria a melhor opção, se transplante hepático isolado ou de múltiplos órgãos^(35,36). Foram relatados recentemente dois casos com HPP grave refratária a controle clínico, os quais foram submetidos a transplante coração-pulmão associado ao hepático, com sucesso em apenas um dos casos, o que reflete a incerteza em relação ao transplante de múltiplos órgãos⁽³⁶⁾.

CONCLUSÃO

A HPP deve ser incluída no diagnóstico diferencial de doenças pulmonares que cursam com dispnéia e cianose, principalmente nos casos associados a hepatopatia crônica. Mesmo sendo considerada incomum e de prognóstico indefinido, não se justifica deixar de oferecer aos pacientes com HPP algumas das modalidades terapêuticas disponíveis, na tentativa de reverter ou diminuir seus sintomas, dentre elas as novas drogas, tais como o óxido nítrico, a prostaciclina e o epoprostenol, e de forma ainda incerta, o próprio transplante hepático.

REFERÊNCIAS

- Garcia E, Silvério AO. Hipertensão Portopulmonar. In: Correa da Silva LC, editor. *Condutas em Pneumologia*, 1ª edição. Porto Alegre: Revinter 2000, II: 793-5.
- Rubin L, Gaine SP. Primary Pulmonary Hypertension. *The Lancet* 1998, 352:719-24.
- Mandel MS, Groves M. Pulmonary Hypertension in Chronic Liver Disease. *Clin Chest Med* 1996; 17 (1): 17-29.
- Hervé P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Sitbon O, Duroux P. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Resp J* 1998; 11: 1153-66
- Barbosa WF, Kondo M. Alterações vasculares pulmonares na hipertensão porta. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo set/out 2000*; 10: 616-8.
- Menna Barreto SS, Gazzana MB. Hipertensão Pulmonar: relato de seis casos e atualização do tema. *Jornal de Pneumologia nov/dez 2000*; 26:321-36.
- Almeida DR, Diniz RV, Areosa C, Ota JS, Viegas RF, Silva AC et al. Hipertensão Pulmonar Primária. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo set/out 2000*, 10:576-89.
- Menna Barreto SS, Silva PM, Facin CS, Quadros AS. Hipertensão Pulmonar Primária. *Arq Bras Cardiol* 1997, 68: 385-92.
- Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, Schroeder RA, Rustgl VK, Rubin LJ et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation* 1999; 67: 1087-93.
- Prager MC, Cauldwell CA, Ascher NL, Roberts JR, Wolfe CL. Pulmonary hypertension associate with liver disease is not reversible after liver transplantation. *Anesthesiology* 1992; 77: 375-8.
- Zille Alessandra. Prevalência de Hipertensão Portopulmonar em cirróticos submetidos a transplante hepático. Dissertação de mestrado apresentada em novembro de 2003 no curso de Pós-Graduação em Pneumologia na Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- Panos RJ, Backer SK. Mediators, cytokines, and growth factors in liver-lung interactions. *Clin Chest Med* 1996; 17: 151-69.
- Oliaro E, Marra WG, Orzan F. Primary pulmonary hypertension. *Minerva Cardiol* 2000; 48: 361-78.
- Menon KV, Kamath PS. Regional and systemic disturbances in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001 aug; 5: 617-27.
- Schroeder RA, Ewing CA, Sitzmann JV, Kuo PC. Pulmonary expression of iNOS and HO-1 protein is upregulated in a rat model of prehepatic portal hypertension. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2405-10.
- Sinzinger H. Prostacyclin in portopulmonary hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 23: 1020-21.
- Russo-Magno PM, Hill NS. New Approaches to Pulmonary Hypertension. *Hospital Practice* march 2001; 36:29-40.
- Kähler CM, Graziadei I, Wiedermann CJ, Kneussl MP, Vogel W. Successful use of continuous intravenous prostacyclin in a patient with severe portopulmonary hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2000 112/14: 627-40.
- Thomson JR, Trembath. Primary pulmonary hypertension: the pressure rises for a gene. *J Clin Pathol* 2000; 53: 899-903.
- Golpon HA, Geraci MW, Moore MD, Miller HL, Miller GJ, Tudor RM et al. Altered Expression in Primary Pulmonary Hypertension and Emphysema. *American Journal of Pathology* 2001; 158: 955-66.