

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE MEDICINA**

LETÍCIA REZENDE LIMA

**PREVALÊNCIA DA SÍNDROME
HEPATOPULMONAR EM PACIENTES
CIRRÓTICOS CANDIDATOS AO
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

JOÃO PESSOA

2023

LETÍCIA REZENDE LIMA

**PREVALÊNCIA DA SÍNDROME
HEPATOPULMONAR EM PACIENTES
CIRRÓTICOS CANDIDATOS AO
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em Medicina
pela Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Prof. Dr. José Eymard Moraes
de Medeiros Filho.

JOÃO PESSOA

2023

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

L732p Lima, Leticia Rezende.

Prevalência da síndrome hepatopulmonar em pacientes cirróticos candidatos ao transplante hepático / Leticia Rezende Lima. - João Pessoa, 2023.

34f. : il.

Orientação: José Eymard Moraes de Medeiros Filho.
TCC (Graduação) - UFPB/CCM.

1. Síndrome hepatopulmonar. 2. Cirrose hepática. 3. Transplante de fígado. I. Medeiros Filho, José Eymard Moraes de. II. Título.

UFPB/CCM

CDU 616.36(043.2)

LETÍCIA REZENDE LIMA

**PREVALÊNCIA DA SÍNDROME
HEPATOPULMONAR EM PACIENTES
CIRRÓTICOS CANDIDATOS AO
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em Medicina
pela Universidade Federal da Paraíba.

Aprovado em: 20 / 06 / 2023.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. José Eymard Moraes de Medeiros Filho
(Orientador)
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Prof. Me. Juliana Barbosa Lima
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Documento assinado digitalmente



CASSIO VIRGILIO CAVALCANTE DE OLIVEIRA

Data: 08/07/2023 08:36:39-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Cássio Virgílio Cavalcante de Oliveira
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Eymard pelas leituras sugeridas ao longo dessa orientação, pelas dicas, pela atenção e pela dedicação. À Dra. Juliana Barbosa pelo acolhimento em seu ambulatório viabilizando não somente a coleta dos dados, mas também enorme e significativo aprendizado na área da hepatologia.

Aos professores do Curso da UFPB, em especial, professora Mônica Henriques, pela disponibilidade e pela contribuição ao longo desses semestres para o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos residentes de Gastroenterologia do HULW, em especial Gabriela Campos, Ricardo Siqueira, Juliana Brilhante, Amanda Xavier, Preci Santiago e Matheus Amorim, que tanto contribuíram com essa jornada, facilitando-a e tornando-a ainda mais enriquecedora.

Aos funcionários do HULW, em especial, ao Dr. Francival, ao Enf. Francisco e à Enf. Rayane do setor de ecocardiografia pela significativa participação e auxílio na realização desta pesquisa, pela presteza e atendimento quando nos foi necessário.

À minha família, que sempre me apoiou e permitiu com que eu pudesse traçar minha trajetória acadêmica e pela compreensão nos momentos de ausência.

Aos colegas de turma, pelos momentos de leveza, cumplicidade e pelos ensinamentos compartilhados.

“Você viaja para buscar algo e regressa a casa para se encontrar lá.”
Chimamanda Ngozi Adichie.

RESUMO

Introdução: A Síndrome Hepatopulmonar (SHP) consiste em uma complicação pulmonar da doença hepática crônica, sendo definida pela presença da tríade: cirrose hepática, prejuízo da oxigenação arterial e dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP). A falta de um consenso sobre os critérios e limiares diagnósticos implicam em uma faixa de prevalência ampla e imprecisa da SHP, de 4% a 32%, sendo um fator limitante para os estudos, no que se diz respeito às abordagens terapêuticas mais apropriadas e na avaliação do prognóstico desses pacientes. **Objetivo:** avaliar a prevalência da Síndrome Hepatopulmonar em pacientes cirróticos moderados/graves no Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (HULW-UFPB), bem como caracterizar o perfil demográfico, avaliar as alterações na troca gasosa, as vasodilatações intrapulmonares e a gravidade da SHP. **Metodologia:** foram avaliados 48 pacientes cirróticos moderados/graves para SHP, entre outubro/2021 e março/2023, no Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (HULW-UFPB). Foram adotados como critérios diagnósticos para SHP o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio ≥ 15 mmHg ou ≥ 20 mmHg se idade > 64 anos, associado à detecção, pela ecocardiografia transtorácica, de microbolhas nas câmaras cardíacas esquerdas entre o quarto e o sexto ciclo cardíaco. **Resultados:** SHP foi observada em 3 paciente (4,25%). A média de idade foi de 59,3 anos (DP $\pm 13,14$), 34 (70,8%) do sexo masculino, a etiologia alcoólica da cirrose hepática foi a mais frequente (60,4%) e, quanto a gravidade, a classe B (63,0%) da classificação de Child-Pugh e a faixa de escore entre 10 a 19 (47,6%) do escore MELD-Na foram as mais frequentes. 14,5% dos pacientes apresentaram prejuízo da oxigenação arterial na triagem com oximetria de pulso. **Conclusão:** a prevalência da SHP na amostra do estudo foi de 4,25%, correspondente à literatura. Observou-se no perfil demográfico a maior frequência do sexo masculino, da faixa etária entre 60-69 anos, da etiologia alcoólica e do moderado grau de disfunção hepática.

Palavras-Chave: Síndrome hepatopulmonar. Cirrose hepática. Transplante de fígado.

ABSTRACT

Introduction: Hepatopulmonary Syndrome (HPS) is a pulmonary complication of chronic liver disease, defined by the presence of the triad: liver cirrhosis, impairment of arterial oxygenation and intrapulmonary vascular dilatations (IPVD). The lack of consensus on diagnostic criteria and thresholds implies a wide and imprecise prevalence range for HPS, from 4% to 32%, which is a limiting factor for studies regarding the most appropriate therapeutic approaches and the assessment of the prognosis of these patients. **Objective:** to evaluate the prevalence of Hepatopulmonary Syndrome in moderate/severe cirrhotic patients at the Lauro Wanderley University Hospital of the Federal University of Paraíba (HULW-UFPB), as well as to characterize the demographic profile, assess changes in gas exchange, intrapulmonary vasodilatation and severity from SHP. **Methodology:** 48 patients with moderate/severe cirrhosis were evaluated for HPS, between October/2021 and March/2023, at the University Hospital Lauro Wanderley of the Federal University of Paraíba (HULW-UFPB). As diagnostic criteria for HPS, alveolar-arterial oxygen gradient ≥ 15 mmHg or ≥ 20 mmHg if age > 64 years, associated with detection, by transthoracic echocardiography, of microbubbles in the left heart chambers between the fourth and sixth cardiac cycle. **Results:** HPS was observed in 3 patients (4.25%). The mean age was 59.3 years (SD \pm 13.14), 34 (70.8%) were male, the alcoholic etiology of liver cirrhosis was the most frequent (60.4%) and, in terms of severity, class B (63.0%) of the Child-Pugh classification and the score range between 10 and 19 (47.6%) of the MELD-Na score were the most frequent. 14.5% of the patients had impairment of arterial oxygenation in the screening with pulse oximetry. **Conclusion:** the prevalence of HPS in the study sample was 4.25%, corresponding to the literature. The demographic profile showed a higher frequency of males, aged between 60-69 years, alcoholic etiology and moderate degree of liver dysfunction.

Keywords: Hepatopulmonary syndrome. Hepatic cirrhosis. Liver transplant.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Etiopatogenia das dilatações vasculares intrapulmonares17
- Figura 2 – Dilatações vasculares intrapulmonares justificando o distúrbio V/Q18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas dos pacientes do estudo.....	24
Tabela 2 – Etiologias da cirrose hepática dos pacientes do estudo	25
Tabela 3 – Grau de disfunção da cirrose hepática segundo critérios de Child-Pugh e Meld-Na dos pacientes do estudo	26
Tabela 4 – Resultados da investigação diagnóstica da Síndrome Hepatopulmonar dos pacientes com triagem com oximetria de pulso positiva	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP-HULW	Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley
D[A-a]O ₂	Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DVIP	Dilatação vascular intrapulmonar
Eco-TE	Ecocardiograma transesofágico
Eco-TT	Ecocardiograma transtorácico
eNOS	Óxido nítrico sintetase
EHE	Esquistossomose hepatoesplênica
ET-1	Endotelina 1
HP	Hipertensão portal
HULW-UFPB	Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba
iNOS	Inibidor da óxido nítrico sintetase
MELD-Na	Model for End-Stage Liver Disease
mL	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercúrio
n	Número de participantes
NA	Não aferida
NASH	Esteato-hepatite não alcoólica
NO	Óxido nítrico
NYHA	New York Heart Association
PB	Paraíba
PaO ₂	Pressão arterial parcial de oxigênio
Patm	Pressão atmosférica
PH ₂ O	Pressão parcial da água
RNI	Relação normatizada internacional da protrombina
SatO ₂	Saturação arterial de oxigênio
SHP	Síndrome hepatopulmonar
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TH	Transplante hepático
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
V/Q	Ventilação/perfusão
μ m	Micrômetro

LISTA DE SÍMBOLOS

*	Asterisco
>	Maior
\geq	Maior ou igual
+	Mais
\pm	Mais ou menos
<	Menor
\leq	Menor ou igual
%	Porcentagem
x	Vezez

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
3	METODOLOGIA	22
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	24
5	CONCLUSÃO.....	31
	REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome Hepatopulmonar (SHP) consiste em uma complicação pulmonar da doença hepática crônica, sendo definida pela presença concomitante de oxigenação arterial prejudicada e vasodilatações intrapulmonares (SILVÉRIO et al., 2012).

A primeira descrição do que parecia se tratar de um caso da síndrome foi em 1884, por Fluckiger, quando tratou uma mulher de 37 anos com cirrose hepática e cianose, sem qualquer outro indicativo para doença pulmonar. No entanto, o termo “Síndrome Hepatopulmonar” foi adotado somente em 1977 por Kennedy e Knudson (SILVÉRIO et al., 2012).

Embora a maioria dos estudos concorde com os critérios “modernos” estabelecidos pela Sociedade Respiratória Europeia (2004), ainda não se tem um consenso sobre estes, o que implica em uma faixa de prevalência da síndrome bastante ampla, variando de 4% a 47% em pacientes com cirrose hepática (AGARWAL et al., 2013; KROWKA et al., 2016; LEJEALLE et al., 2019; PAROLIN et al., 2002; SOULAIPOPOULOS et al., 2018; YOUNIS et al., 2015) e de 4% a 32% em candidatos ao transplante hepático (BOMMENA et al., 2021; GRILO-BENSUSAN; PASCASIO-ACEVEDO, 2016; RAEVENS et al., 2022). Isso representa um fator limitante para os estudos, no que se diz respeito às abordagens terapêuticas mais apropriadas e na avaliação do prognóstico desses pacientes. Os pacientes com SHP são frequentemente assintomáticos, resultando em sub-reconhecimento da doença e atraso no diagnóstico, estando, portanto, associada ao aumento da mortalidade (RAEVENS et al., 2022).

Dessa forma, os critérios diagnósticos atualmente revisados definem a SHP pela presença da tríade: doença hepática crônica, vasodilatações intrapulmonares e alterações da troca gasosa, na ausência de outras causas que justifiquem o comprometimento da função pulmonar. No entanto, foi evidenciado na literatura que a SHP também pode coexistir com hepatites agudas ou crônicas, hipertensão portal não associada a doença hepática, deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de Wilson e malformação de Abernathy (SOULAIPOPOULOS et al., 2018).

Analisando os parâmetros da tríade que compõe a SHP, a maior parte dos estudos atualmente existentes concordam em definir a alteração da troca gasosa pelo aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio ($D[A-a]O_2$), ao que parece ser um marcador mais sensível na avaliação da função pulmonar de pacientes cirróticos. Ainda não há uma concordância acerca dos critérios diagnósticos para SHP, principalmente em relação aos limiares para os parâmetros obtidos na gasometria arterial. Dessa forma, são descritos três

diferentes critérios: (1) os critérios “clássicos”, que utilizam uma $PaO_2 < 70$ mmHg e/ou $D[A-a]O_2 \geq 20$ mmHg; (2) os critérios “modernos”, propostos pela Sociedade Respiratória Europeia em 2004, que utiliza a $D[A-a]O_2 \geq 15$ mmHg ou $D[A-a]O_2 \geq 20$ mmHg (idade > 64 anos); (3) os critérios “ajustados por idade”, em que a $D[A-a]O_2$ é maior ou igual ao correspondente à idade, sendo esse valor de corte calculado pela fórmula: $10 + 0,43 \times (\text{idade} - 20)$ (SOULAIPOPOULOS et al., 2018).

As dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) consistem em malformações arteriovenosas (*shunts*) e dilatações dos capilares pulmonares. São comuns em pacientes com doença hepática avançada, com prevalência estimada de 13-47% em adultos candidatos ao transplante de fígado. As DVIPs promovem o prejuízo da troca gasosa através do leito vascular pulmonar, resultando em hipoxemia. A etiopatogenia da DVIP ainda é incerta, contudo, sabe-se que uma produção aumentada de óxido nítrico (NO) está associada (AGARWAL et al., 2013).

O padrão-ouro para avaliação das vasodilatações intrapulmonares e/ou dos *shunts* arteriovenosos é o ecocardiograma transtorácico contrastado com solução salina agitada. A solução é injetada em uma veia periférica e uma imagem das quatro câmaras cardíacas é obtida pelo transdutor. Normalmente, as microbolhas produzidas pela agitação da solução salina ficam presas na circulação pulmonar e acabam sendo absorvidas pelos alvéolos. No entanto, a existência de um leito vascular dilatado permite a passagem dessas microbolhas para as câmaras cardíacas esquerdas. Dessa forma, a detecção de microbolhas nas câmaras cardíacas esquerdas entre o quarto e o sexto ciclos cardíacos evidencia a presença de vasodilatações intrapulmonares (SOULAIPOPOULOS et al., 2018).

Embora a oximetria de pulso não seja eficaz na detecção dos casos leves e moderados da síndrome (SOULAIPOPOULOS et al., 2018), *Grilo-Bensusan* e *Pascasio-Acevedo* propuseram um algoritmo de triagem para os candidatos ao transplante hepático a partir desse exame. Os pacientes com uma $SatO_2 \geq 96\%$ seriam reavaliados em 12 meses, enquanto aqueles com saturação inferior estariam indicados para a gasometria arterial, de forma que, havendo anormalidades, estariam indicados para o ecocardiograma transtorácico contrastado (GRILLO-BENSUSAN; PASCASIO-ACEVEDO, 2016).

O transplante hepático (TH) é considerado a única opção terapêutica capaz de alterar a história natural da doença (SOULAIPOPOULOS et al., 2018). Porém, mais uma vez, a inexistência de um consenso quanto aos critérios diagnósticos e a utilização de diferentes limiares para avaliação da alteração da troca gasosa e de diferentes métodos para avaliação da vasodilatação intrapulmonar constituem fatores desfavoráveis, principalmente em termos

prognósticos. Estudos recentes demonstram que a hipoxemia presente na SHP cursa com risco aumentado de mortalidade e que, associado à sua potencial resolução após transplante de fígado, deveria a síndrome constituir um fator de morbidade independente, conferindo prioridade para esses pacientes na fila de transplante (AGARWAL et al., 2013; AMIN et al. 2016; KROWKA et al., 2017; RAEVENS et al., 2021).

O estudo em questão tem por objetivo geral avaliar a prevalência da Síndrome Hepatopulmonar em pacientes cirróticos moderados/gravemente, candidatos ao transplante hepático, em um hospital universitário da capital do estado da Paraíba. Os objetivos específicos do presente estudo incluem: descrever os pacientes quanto à idade, ao sexo, à etiologia, bem como à gravidade da doença hepática; avaliar as alterações na troca gasosa; avaliar as vasodilatações intrapulmonares; e descrever os pacientes quanto à gravidade da SHP.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A cirrose hepática é definida histologicamente pela alteração difusa do parênquima hepático, de forma que a arquitetura normal é progressivamente substituída por nódulos regenerativos e tecido fibroso, a priori tendo como resultado o comprometimento funcional do órgão (COSTA et al., 2016).

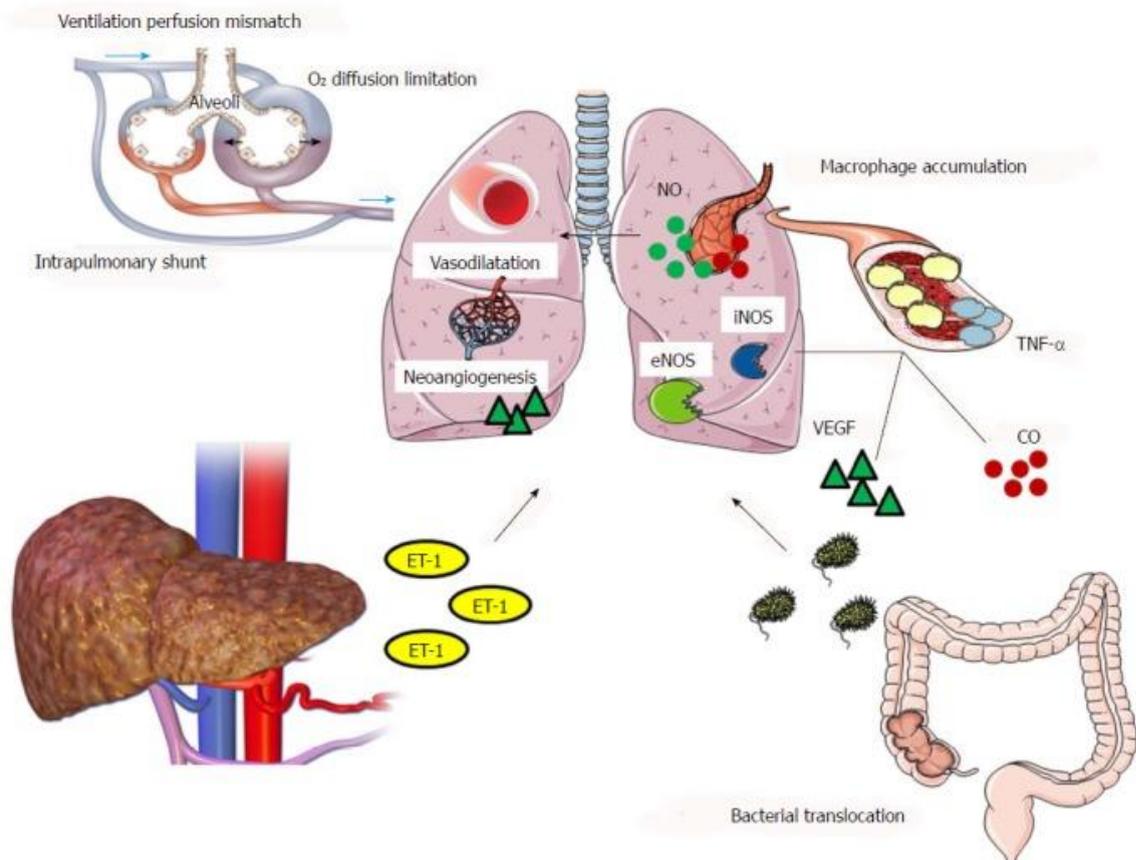
Etiologicamente diversos fatores podem estar associados, como álcool, infecções virais, doenças metabólicas, doenças autoimunes, distúrbios de armazenamento (hemocromatose, doença de Wilson e deficiência de alfa-1-antitripsina) ou alguma patologia da via biliar, por exemplo. No entanto, todos os fatores etiológicos concordam em desencadear a inflamação crônica do fígado, caracterizando um processo degenerativo, que, por definição, cursa com o comprometimento progressivo da função orgânica (BENZ et al., 2020).

Dessa forma, frequentemente a cirrose hepática vem acompanhada de complicações, dentre elas, as pulmonares, as quais podem ocorrer com ou sem descompensação da doença hepática, sendo as principais a síndrome hepatopulmonar e a hipertensão portopulmonar. Todavia, esses distúrbios específicos precisam ser diferenciados das doenças pulmonares primárias, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que também pode ocorrer em pacientes com disfunção hepática, mas que não se relacionam com a patogênia da cirrose hepática. A SHP apresentada no presente estudo é, portanto, caracterizada por um prejuízo da troca gasosa resultante da dilatação vascular intrapulmonar em pacientes com doença hepática avançada (BENZ et al., 2020).

A vasodilatação dos capilares intrapulmonares constitui a principal alteração anatômica da SHP e está intimamente associada ao distúrbio de ventilação-perfusão existente. Primeiramente, sabe-se que o fígado é responsável pelo controle de mediadores vasoativos e, quando em disfunção, pode levar ao aumento de substâncias vasodilatadores, como a endotelina-1 (ET-1), a qual ativa a enzima óxido nítrico sintetase (eNOS), levando à produção excessiva de óxido nítrico (NO), o qual é um vasodilatador natural. Além disso, endotoxemia intestinal é comumente observada em pacientes com disfunção hepática (translocação bacteriana devido à hipertensão portal, associada à menor depuração em decorrência da disfunção orgânica), provocando o acúmulo de macrófagos pulmonares que liberam citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), por exemplo, que contribuem com a vasodilatação, através da ativação do inibidor da óxido nítrico sintetase (iNOS). TNF- α também estimula a ativação do fator de crescimento endotelial (VEGF), envolvido na via da

angiogênese, o que explica a formação de *shunts* arteriovenosos, os quais também contribuem com o distúrbio da ventilação-perfusão observado (KRYNYTSKA et al., 2017; RAEVENS; FALLON, 2018; BENZ et al., 2020).

Figura 1 - Etiopatogenia das dilatações vasculares intrapulmonares.

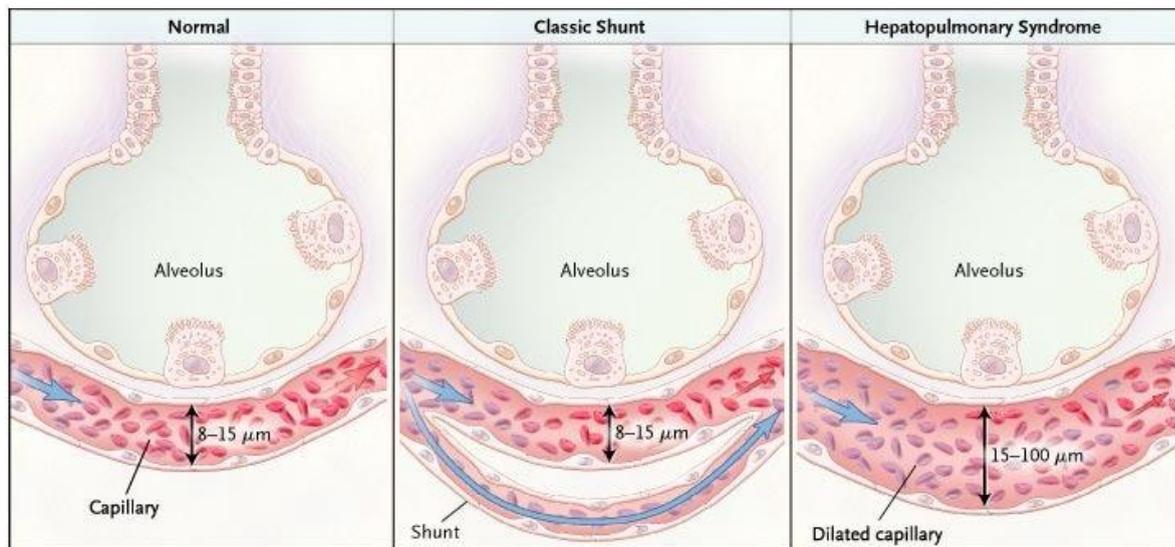


Fonte: (SOULAIPOPOULOS et al., 2018). Cirrose hepática e hipertensão porta levam à secreção de endotelina-1 (ET-1), que ativa a enzima óxido nítrico sintetase (eNOS) no endotélio pulmonar, levando ao aumento da produção de óxido nítrico (NO), um vasodilatador natural. A translocação bacteriana seguida do acúmulo de macrófagos pulmonares cursam com a produção de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) que, por sua vez, promove a ativação do inibidor da eNOS, contribuindo com o excesso de NO. Monóxido de carbono (CO) constitui outro vasodilatador pulmonar, produzido pelo aumento da heme oxigenase-1 (HO-1) induzida pelos macrófagos. Acúmulo de macrófagos e aumento do TNF- α resultam na ativação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), promovendo angiogênese.

Fisiologicamente, o diâmetro desses vasos varia de 8-15 μm , porém, na SHP, podem variar de 15-100 μm . Dessa forma, o que acontece é um aumento do fluxo sanguíneo pulmonar, incrementado ainda pela circulação hiperdinâmica presente na cirrose. A consequência disto é que as moléculas de oxigênio, após a difusão alvéolo-arterial, passam a ter que percorrer uma distância muito maior para serem captadas pelas hemácias, encontradas

no centro do capilar dilatado, fazendo com que boa parte do sangue passe pela circulação pulmonar sem de fato completar a troca gasosa, o que caracteriza uma alteração da relação V/Q (ventilação-perfusão), cursando com diferentes níveis de hipóxia, a depender do grau de comprometimento e da capacidade de compensação de cada paciente (SOULAIPOPOULOS et al., 2018; BENZ et al., 2020).

Figura 2 - Imagem ilustrativa das dilatações vasculares intrapulmonares justificando o distúrbio da troca gasosa.



O ecocardiograma transtorácico (Eco-TT) contrastado com solução salina agitada consiste no exame não invasivo padrão-ouro para avaliação das vasodilatações intrapulmonares e/ou dos *shunts* arteriovenosos. Como apresentado, o diâmetro normal dos capilares pulmonares varia de 8-15 µm e a solução salina agitada produz microbolhas maiores que 10 µm que, normalmente, não conseguiriam passar pelo leito capilar pulmonar e seriam absorvidas pelos alvéolos. No entanto, como na SHP o diâmetro desses capilares encontra-se aumentado, há a passagem das microbolhas para as câmaras cardíacas esquerdas entre o quarto e o sexto ciclos cardíacos, caracterizando a presença de vasodilatações intrapulmonares (COSARDERELIOGLU et al., 2016; RAEVENS et al., 2022; SOULAIPOPOULOS et al., 2018). O *shunt* intracardíaco decorrente de um forame oval patente ou de uma comunicação interatrial demonstra o surgimento precoce das microbolhas na câmara cardíaca esquerda, entre o primeiro e o segundo ciclos cardíacos (KROWKA et al., 2016). O ecocardiograma transesofágico (Eco-TE) contrastado apresenta maior sensibilidade que o Eco-TT, no entanto, não é muito recomendado em pacientes cirróticos pelo maior risco de sangramento por trauma

esofágico, uma vez que essa população apresenta uma maior ocorrência de varizes esofágicas (SOULAIPOPOULOS et al., 2018).

Além do diagnóstico propriamente dito, a ecocardiografia transtorácica permite classificar a severidade do *shunt* arteriovenoso a partir da quantidade de microbolhas que passaram para o ventrículo esquerdo em uma única imagem. Sendo, assim, três estágios são classificados: estágio 1 (< 30 microbolhas), estágio 2 (30-100 microbolhas) e estágio 3 (> 100 microbolhas). Os estudos atuais não apresentam evidências suficientes para atribuir a existência de uma relação entre essa classificação e a classificação da SHP, feita a partir da medida da PaO₂ (SOULAIPOPOULOS et al., 2018).

O prejuízo na troca gasosa é documentado pelo aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (D[A-a]O₂), como medida da incompatibilidade ventilação-perfusão (V/Q). Dessa forma, a gasometria arterial deve ser coletada com o paciente sentado em posição vertical, respirando em ar ambiente. O D[A-a]O₂ é calculado como: $([P_{atm} - P_{H_2O}] \times 0,21 - PaCO_2 / 0,8) - PaO_2$. Por definição, segundo os critérios propostos pela Sociedade Respiratória Europeia (2004), considera-se um prejuízo da troca gasosa um D[A-a]O₂ ≥ 15 mmHg ou ≥ 20 mmHg (idade > 64 anos) (BENZ et al., 2020; KROWKA et al., 2016; RAEVENS et al., 2022; SOULAIPOPOULOS et al., 2018).

A SHP é ainda classificada quanto à gravidade em quatro graus. Para isso, utiliza-se a avaliação da PaO₂ obtida através da gasometria arterial em ar ambiente. Dessa forma, a síndrome é classificada em: leve (PaO₂ ≥ 80 mmHg), moderada (60 mmHg \leq PaO₂ < 80 mmHg), severa (50 mmHg \leq PaO₂ < 60 mmHg) e muito severa (PaO₂ < 50 mmHg). Atualmente nenhuma relação foi demonstrada entre a gravidade da SHP e a gravidade da doença hepática (SOULAIPOPOULOS et al., 2018; RAEVENS et al., 2021). Por outro lado, estudos demonstraram que aproximadamente 80% dos pacientes com SHP indicados para o transplante hepático são leves ou moderados (GRILO-BENSUSAN; PASCASIO-ACEVEDO, 2016).

A oximetria de pulso é recomendada como teste de triagem inicial para avaliação do prejuízo da troca gasosa. Uma saturação periférica em ar ambiente inferior a 96% é considerada altamente sensível (100%) e específica (88%) na identificação da SHP em pacientes com uma PaO₂ < 70 mmHg. Geralmente, esses pacientes apresentam achados normais nas provas de função pulmonar (exceto se doença pulmonar obstrutiva ou restritiva associadas), não sendo estes testes úteis na investigação diagnóstica (BENZ et al., 2020).

Clinicamente, embora não seja específico da SHP, o sintoma mais frequente é a dispneia progressiva, sendo mais observada em pacientes que apresentam uma PaO₂ < 70

mmHg, tornando os casos leves, na maioria das vezes, assintomáticos (SOULAIPOPOULOS et al., 2018). Já a platipneia, um tipo de dispneia em que há a piora com a posição ortostática pode ser considerada bastante característica da síndrome, sendo encontrada em até 25% dos pacientes (KROWKA et al., 2016; BENZ et al., 2020). Isso ocorre devido o fenômeno da ortodeóxia, em que um aumento da perfusão das bases pulmonares, decorrente do efeito gravitacional pela mudança da posição do paciente, provoca um decaimento da PaO₂ no sangue arterial. Contudo, a ortopneia, que é a piora da dispneia quando o paciente está deitado (ou seja, o contrário da platipneia), também foi frequentemente observada nos pacientes com SHP. Outros achados que podem ser observados nos portadores de SHP incluem: cianose, fadiga, aranhas vasculares difusas e baqueteamento digital (MOCELIN et al., 2019). O que se entende atualmente é que as manifestações clínicas observadas não são consideradas específicas para SHP e grande parte dos pacientes são até mesmo assintomáticos, embora, como demonstrado por alguns estudos, apresentem pior qualidade de vida e uma alta classificação NYHA (New York Heart Association) (GRILO-BENSUSAN; PASCASIO-ACEVEDO, 2016).

Nenhum tratamento farmacológico se mostrou efetivo até o momento, porém, algumas medidas estão indicadas. Dentre elas, está a oxigenioterapia, recomendada em casos de hipoxemia severa. Sorafenib mostrou-se eficaz na redução da angiogênese mediada por VEGF e na *down-regulation* da eNOS. Alguns relatos de caso demonstraram uma melhora com a administração de inibidores da ciclo-oxigenase (indometacina) e imunossupressores (mofetil micofenolato). E, por fim, a terapia de embolização também se mostrou útil no tratamento de uma hipóxia sustentada, tanto antes quanto após o transplante, desde que na presença de grandes *shunts* arteriovenosos (SOULAIPOPOULOS et al., 2018).

Por sua vez, no contexto da SHP, o transplante hepático consiste em estratégia terapêutica curativa, em um espaço de tempo relativamente rápido. Em um estudo prospectivo que analisou a reversibilidade da SHP em 6, 9 e 12 meses após o transplante hepático, observou-se a reversibilidade total da síndrome após 12 meses e a reversão de 95,8% em casos leves e moderados após 6 meses (GRILO-BENSUSAN; PASCASIO-ACEVEDO, 2016). Além disso, a SHP aumenta significativamente a mortalidade e piora a qualidade de vida. Dois estudos unicêntricos e um estudo multicêntrico prospectivo avaliaram a história natural e o prognóstico de pacientes com SHP. O primeiro estudo unicêntrico constatou sobrevida média de 4,8 meses para pacientes com SHP e de 35,2 meses para pacientes sem SHP (SCHENK et al., 2003). No segundo estudo unicêntrico, foi relatado sobrevida de 24 meses e uma taxa de sobrevida em 5 anos de 23% para pacientes com SHP, em comparação

com sobrevida média de 87 meses e taxa de sobrevida em 5 anos de 63% em pacientes sem SHP (SWANSON et al., 2005). Por fim, o estudo multicêntrico prospectivo Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease (PVCLD) demonstrou que, dentre os pacientes cirróticos avaliados para transplante hepático, aqueles com SHP tiveram mortalidade duas vezes maior do que aqueles sem SHP (FALLON et al., 2008). Segundo *Soulaidopoulos et al.*, a incorporação do diagnóstico de SHP junto ao MELD (*Model For End-Stage Liver Disease*) nos protocolos para transplante hepático poderia ter como resultado uma taxa de sobrevida de 88% em 5 anos pós-transplante (SOULAIPOPOULOS et al., 2018). *Goldenberg et al.* analisaram 973 pacientes em lista de espera americana de transplante de fígado, os quais receberam pontuação acrescida ao MELD devido à presença de SHP, em um estudo coorte retrospectivo de 2002 a 2012, dos quais, 8,8% vieram à óbito enquanto listados (GOLDBERG et al., 2014). Em outra coorte retrospectiva, brasileira, de 2002 a 2019, *Nacif et al.* registraram uma taxa de mortalidade de 16,7%. (NACIF et al., 2020). Diante disto, a recomendação é que os pacientes com SHP e com hipóxia sejam priorizados para o transplante (AMIN et al. 2016; KROWKA et al., 2017), pois as alterações pulmonares presentes na síndrome podem apresentar aumento do risco de mortalidade e sua potencial resolução após TH sugerem que a SHP deveria ser considerada um fator de morbidade independente e, conseqüentemente, ser acrescida à classificação MELD, a fim de diminuir a mortalidade pré-transplante (NACIF et al., 2020; RAEVENS et al., 2021).

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, de caráter descritivo, do tipo transversal. Foi realizado o levantamento de 56 pacientes atendidos no Ambulatório de Hepatologia e/ou admitidos na Enfermaria de Clínica Médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (HULW-UFPB), João Pessoa – PB. A coleta de dados foi realizada no período de outubro de 2021 a março de 2023, de acordo com a disponibilidade de horário dos pesquisadores. A amostragem foi do tipo não probabilística por conveniência, atendendo aos seguintes critérios de inclusão: idade ≥ 18 anos, diagnóstico de cirrose hepática registrado em prontuário, classificação Child-Pugh ≥ 7 (B ou C) e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos do estudo: pacientes submetidos ao transplante antes da conclusão de sua avaliação, pacientes cujo acompanhamento foi interrompido por transferência, perda de dados, registros incompletos ou falecimento e pacientes com doença cardiopulmonar crônica que cursa com comprometimento da troca gasosa.

Após assinatura do TCLE, os pacientes passaram por entrevista clínica e exame físico com o médico especialista para obtenção das seguintes informações: idade, sexo, etiologia da cirrose hepática e presença de doença cardiopulmonar. Os prontuários médicos foram revisados para obtenção de informações relevantes ao estudo e que não puderam ser colhidas durante a entrevista, e também para a determinação da gravidade da doença hepática, por meio das classificações Child-Pugh e MELD (ou MELD-Na).

Inicialmente, a avaliação da troca gasosa foi realizada através da oximetria de pulso, com o paciente nas posições sentada e deitada. Aqueles que apresentaram alterações de troca (sendo esta considerada $SpO_2 < 96\%$) foram submetidos à coleta da gasometria arterial, realizada na posição sentada. As amostras gasométricas foram analisadas em um gasômetro e o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio ($D[A-a]O_2$) calculado através de equação normatizada, sendo considerado anormalidade da oxigenação arterial um $D[A-a]O_2 \geq 15$ mmHg (ou ≥ 20 mmHg se idade > 64 anos). Os pacientes que apresentaram anormalidade da oxigenação arterial foram submetidos à ecocardiografia transtorácica contrastada com solução salina agitada para investigação da presença de vasodilatações intrapulmonares. O exame foi realizado por especialista em ecocardiografia por meio do seguinte método: punção de uma veia periférica do membro superior, à qual foi conectado um registro de três vias; foram conectadas às outras vias duas seringas de 10 mL contendo 9,5 mL de soro fisiológico 0,9% e as microbolhas foram geradas manualmente por meio da agitação das soluções entre as

seringas por 10 vezes, sendo injetada a seguir; com o transdutor, obteve-se a imagem apical das quatro câmaras cardíacas, com o paciente em decúbito lateral esquerdo. O resultado foi considerado positivo a partir da detecção de microbolhas nas câmaras esquerdas entre o quarto e o sexto ciclo cardíaco.

Para o diagnóstico da SHP foram utilizados os critérios da Sociedade Respiratória Europeia (2004) os quais consistem na identificação das vasodilatações intrapulmonares através da ecocardiografia transtorácica contrastada com solução salina agitada associada a alteração dos gases arteriais em paciente com doença hepática crônica. Após o diagnóstico, os pacientes foram ainda classificados quanto à gravidade da SHP a partir dos valores da PaO_2 obtidos na gasometria arterial da seguinte forma: leve ($\text{PaO}_2 \geq 80$ mmHg), moderada ($60 \text{ mmHg} \leq \text{PaO}_2 < 80$ mmHg), severa ($50 \text{ mmHg} \leq \text{PaO}_2 < 60$ mmHg) e muito severa ($\text{PaO}_2 < 50$ mmHg).

Para análise dos dados utilizou-se a média e o desvio padrão para as variáveis quantitativas e a moda para as variáveis qualitativas. Todos os dados estão apresentados em tabelas em frequências absolutas e relativas.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley (CEP-HULW).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 56 pacientes cirróticos moderados/graves no HULW-UFPB no período de outubro/2021 a março/2023. Foram excluídos 8 pacientes: 6 pelo diagnóstico pré-existente registrado em prontuário de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), correspondendo à doença crônica que cursa com comprometimento da troca gasosa, e 2 por recusa em participar do estudo. Restaram 48 pacientes, sendo 34 (70,8%) do sexo masculino e 14 (29,2%) do sexo feminino (Tab. 1). A idade média foi de 59,3 anos (DP \pm 13,14), variando de 19 a 84 anos. A faixa etária mais prevalente foi a de 60 a 69 anos, contendo 37,5% dos pacientes (Tab. 1). O perfil epidemiológico está de acordo com a literatura brasileira partindo-se da premissa de que a cirrose hepática, condição clínica de base, é mais prevalente em homens de 40 a 60 anos (SOUZA et al., 2021; LEMOS et al., 2020). Comparando os resultados com estudos epidemiológicos brasileiros, segundo *Souza et al.* a idade média foi de 54,9 anos (DP \pm 12,74) e, segundo *Lemos et al.*, de 53 anos (DP \pm 14). No entanto, ambos os estudos incluíram pacientes com idade < 18 anos.

Tabela 1 - Características demográficas dos 48 pacientes cirróticos moderados/graves. Hospital Universitário da Universidade Federal da Paraíba, 2021-2023.

Características	n	%
Pacientes	48	100
Gênero		
Masculino	34	70,8
Feminino	14	29,2
Faixa etária		
18 a 29 anos	1	2,0
30 a 39 anos	4	8,3
40 a 49 anos	9	18,8
50 a 59 anos	9	18,8
60 a 69 anos	18	37,5
70 a 79 anos	5	10,4
80 a 89 anos	2	4,2

Fonte: os autores (2023). n: número de participantes.

Os dados referentes à frequência das etiologias da doença hepática crônica estão apresentados na tabela 2. A etiologia alcoólica foi a mais frequente, tanto em ocorrência isolada, quanto em associação com outra(s) etiologia(s), correspondendo à frequência relativa de 54,2% e de 60,4%, respectivamente. A segunda etiologia mais frequente, tanto em ocorrência isolada, quanto em associação, foi a esquistossomose, com respectivamente 10,4% e 22,9%.

As causas mais comuns de cirrose hepática nos países desenvolvidos incluem: infecção pelo vírus da hepatite C, consumo crônico de álcool e esteato-hepatite não alcoólica (NASH), sendo a infecção pelo vírus da hepatite B mais frequente nos países subdesenvolvidos (TSOCHATZIS et. al., 2014). No presente estudo a etiologia alcoólica destacou-se, tanto como causa única, quanto como causa mista da doença hepática crônica, possivelmente devido aos aspectos sociodemográficos do país. A esteato-hepatite também se destacou apresentando uma frequência relativa de 18,8% dos casos, considerando causas isoladas e mistas. Já as infecções pelo vírus B ou C não foram significativas.

Na região Nordeste do Brasil, a esquistossomose hepatoesplênica (EHE) é considerada uma importante causa de hipertensão portal (HP), de padrão pré-sinusoidal, tanto pelo maior fluxo proveniente da veia esplênica, como pelo aumento da resistência pela fibrose hepática. No entanto, como a fibrose hepática decorrente da esquistossomose mansônica não é difusa, localizando-se na região periportal e preservando a arquitetura e a função do órgão, há autores que não a consideram como uma etiologia para a cirrose hepática (MACÊDO et al., 2010). Contudo, foi considerada a etiologia no presente estudo para caracterização do perfil dos pacientes, em decorrência da epidemiologia positiva para infecção pelo *Schistosoma mansoni*, dada região endêmica onde os dados foram coletados (João Pessoa – PB) e pela ocorrência de SHP em um paciente em que EHE correspondeu, isoladamente, à etiologia da cirrose hepática (MACÊDO et al., 2010). Nesse sentido, os resultados concordam com literatura, estando a EHE como segunda causa mais frequente considerando também as causas mistas.

Tabela 2 - Distribuição da etiologia da doença hepática dos 48 pacientes com cirrose moderada/grave. Hospital Universitário da Universidade Federal da Paraíba, 2021-2023.

Etiologias	n	%
Alcoólica	26	54,2
Hepatite B	1	2,0

Hepatite C	1	2,0
NASH	2	4,2
Esquistossomose	5	10,4
Cirrose criptogênica	2	4,2
Cirrose biliar primária	1	2,0
Autoimune	1	2,0
NASH + Esquistossomose	4	8,3
NASH + Alcoólica	2	4,2
NASH + Hemocromatose	1	2,0
Alcoólica + Hepatite C + Esquistossomose	1	2,0
Alcoólica + Hepatite B + Esquistossomose	1	2,0
Total	48	100

Fonte: os autores (2023). NASH: Esteato-hepatite não alcoólica; n: número de participantes.

Os dados referentes ao grau de disfunção hepática estão apresentados na tabela 3. Considerando-se a classificação de Child-Pugh, observou-se que a classe B foi mais frequente (63,0 %). Já a classificação de MELD-Na demonstrou que a faixa de escore entre 10 a 19 (risco de 27% de mortalidade em 3 meses) foi a mais frequente (47,6%), sendo a média 19,4 e a mediana 19.

Tabela 3 – Distribuição do grau de disfunção da doença hepática, segundo critérios de gravidade padronizados, dos pacientes com cirrose moderada/grave. Hospital Universitário da Universidade Federal da Paraíba, 2021-2023.

Grau de disfunção hepática	n	%
Child-Pugh		
B	29	63,0
C	17	37,0
Total*	46	100
MELD-Na		
< 10	2	4,8
10 a 19	20	47,6
20 a 29	15	35,7
30 a 39	5	11,9
≥ 40	0	0,0

Total**	42	100
---------	----	-----

* Dois pacientes apresentaram dados insuficientes registrados em prontuário para o cálculo do escore, reduzindo para 46 a amostra analisada na respectiva variável. No entanto, foram incluídos na amostra pelas características clínicas evidentes de doença hepática moderada/grave.

** Dois pacientes apresentaram dados insuficientes registrados em prontuário para o cálculo do escore, reduzindo para 42 a amostra analisada na respectiva variável. Fonte: os autores (2023).

No que concerne à correlação entre a ocorrência de SHP e a gravidade da doença hepática, os dados na literatura atual são conflitantes. A maioria dos estudos concordam em que a SHP é mais frequente na doença hepática mais grave, tanto pela classificação de Child-Pugh quanto pela pontuação MELD-Na (SCHENK et al., 2002; KHIANGTE et al., 2020). Contudo, há também na literatura registros de estudos em que SHP foi mais frequente em pacientes com doença hepática leve (Child-Pugh classe A) (ARGUEDAS et al., 2003). Por fim, há ainda estudos que demonstraram a maior frequência de SHP com doença hepática grave quando avaliado a pontuação MELD-Na, porém, não pela classificação de Child-Pugh (FERREIRA et al., 2008).

Nesse sentido, devido à predominância dos trabalhos cuja associação entre a ocorrência de SHP e doença hepática grave foi observada, optou-se, no presente estudo, incluir os cirróticos moderados e graves, utilizando-se, para isso, a classificação de Child-Pugh. O sistema de pontuação e classificação MELD-Na consiste em uma medida de gravidade utilizado nas doenças hepáticas terminais, acrescidos de situações de exceção. É obtido por cálculo matemático que inclui os valores séricos de creatinina, bilirrubina total, a relação normatizada internacional da protrombina (RNI) e de sódio. O escore foi desenvolvido para avaliação da doença hepática e se mostrou um bom preditor da mortalidade nos três meses seguintes à avaliação e, por essa razão, em 2006 foi incorporado ao sistema de alocação de enxertos hepáticos em lista de espera de transplante hepático no Brasil (MELKI et al., 2022). Por se tratar de um escore mais susceptível de variação na doença hepática descompensada e na doença colestática, optou-se no presente estudo utilizá-lo somente para fins de caracterização da amostra. Por outro lado, os estudos de *Ferreira et al.* confrontam o presente estudo na medida em que SHP pode ter sido subdiagnosticada, visto que a ocorrência de SHP se relacionou à doença hepática grave caracterizada pelo escore MELD e não pelo escore de Child-Pugh.

Por fim, a associação entre a gravidade da doença hepática e a gravidade da SHP não foi demonstrada na literatura (SOULAIPOPOULOS et al., 2018).

A alteração da troca gasosa representa um dos eventos da tríade que define a SHP.

Estudos recentes mostraram que a oximetria de pulso pode ser adotada como uma modalidade de triagem mais simples e menos invasiva na identificação da hipóxia (100% de sensibilidade e 88% de especificidade) (AMIN et al., 2016; BENZ et al., 2020). O método ainda permite avaliar o fenômeno da ortodeóxia, ao medir a diferença entre a saturação de oxigênio (SpO₂) nas posições supina e sentada, sendo considerado positivo o decaimento de $\geq 4\%$ na saturação de oxigênio no sangue após mudança da posição supina para sentada (KHIANGTE et al., 2020). Dos 48 pacientes analisados, 7 (14,5%) apresentaram alterações na troca gasosa avaliada pela oximetria de pulso nas posições sentada e/ou deitada, conferindo, portanto, indicação para coleta de amostra de sangue da artéria radial para análise gasométrica. O fenômeno da ortodeóxia foi evidenciada pelo método apenas no paciente 7, que apresentou um decaimento de 4% ao passar da posição supina (99%) para sentada (95%). Diferentemente do esperado, observou-se o aumento da saturação periférica de oxigênio nos pacientes 1 e 6, ao passarem da posição deitada para sentada, com uma alteração da SpO₂ de 95% para 98% (paciente 1) e de 94% para 97% (paciente 6). A dispneia é um sintoma frequente e não específica da doença hepática avançada, podendo estar relacionada também à ascite volumosa, processos infecciosos, anemia e da própria fragilidade muscular que envolve os pacientes cirróticos (MOCELIN et al., 2019). Nos pacientes 2 e 5 a ortodeóxia não foi possível de ser investigada, devido a impossibilidade de duas medidas para comparação. E nos pacientes 3 e 4, embora observada piora da SpO₂ quando da posição supina para sentada, esta foi inferior a 4%, não configurando objetivamente a ortodeóxia.

Dos 7 pacientes com hipóxia constatada pela oximetria de pulso, foi realizada a coleta da gasometria arterial de 5 deles, havendo recusa de um (paciente 4) à realização do procedimento e, devido ao diagnóstico prévio de SHP registrado em prontuário médico, o paciente 7 não foi submetido às demais etapas investigativas. Embora seja um bom método de triagem, a oximetria de pulso não consiste em um critério diagnóstico da SHP. Tendo isso em vista, a maioria dos estudos atuais concordam que o aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (D[A-a]O₂) parece ser um marcador mais sensível na avaliação da função pulmonar desses pacientes (SOULAIPOPOULOS et al., 2018). Portanto, utilizou-se como ponto de corte um D[A-a]O₂ ≥ 15 mmHg ou D[A-a]O₂ ≥ 20 mmHg (idade > 64 anos), proposto pela Sociedade Respiratória Europeia (2004). Os 5 pacientes submetidos à análise gasométrica apresentaram alterações positivas do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, havendo, portanto, confirmação da alteração da troca gasosa com comprometimento da função pulmonar e conseguinte indicação para realização do ecocardiograma transtorácico (Eco-TT) com microbolhas. Nesse momento, ressalta-se que, destes 5 pacientes, apenas 3 (pacientes 3,

5 e 6) foram submetidos ao exame de imagem, devido perda de seguimento dos pacientes 1 e 2, e ao diagnóstico prévio de SHP do paciente 7, sendo o mesmo poupado das demais etapas investigativas.

A ecocardiografia contrastada com microbolhas é um método sensível e não invasivo que permite a identificação das dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP), a qual representa a principal alteração da SHP. Outros métodos podem ser empregados para detecção da DVIP, como, por exemplo, cintilografia de albumina com tecnécio 99m, angiografia pulmonar e tomografia computadorizada. No entanto, a ecocardiografia com microbolhas é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de SHP (COSARDERELIOGLU et al., 2016; KROWKA et al., 2016;). A ecocardiografia pode ser do tipo transtorácica ou transeofágica. A segunda tem maior sensibilidade, pois é capaz de mostrar as microbolhas ainda nas veias pulmonares. Por sua vez, requer sedação, apresenta maior risco devido à frequente presença de varizes esofágicas em pacientes cirróticos, além de um custo mais elevado (COSARDERELIOGLU et al., 2016). A literatura atual recomenda a realização da ecocardiografia transeofágica em caso de janela de eco ruim e alta probabilidade de SHP (GRILO-BENSUSAN et al., 2016). Por esses motivos e pela limitação operacional do serviço, optou-se pela ecocardiografia transtorácica para identificação da DVIP nos pacientes do presente estudo.

Após realização do ecocardiograma transtorácico com microbolhas, a presença de dilatações vasculares intrapulmonares foi identificada em dois pacientes (pacientes 3 e 6), sendo, portanto, confirmada a ocorrência de SHP. Acrescentando-se o paciente 7, que chegou ao serviço já com o diagnóstico de SHP estabelecido, pode-se afirmar que a SHP apresentou uma frequência de 6,25% no presente estudo. A literatura estima a prevalência de SHP de 4% a 32% (AMIN et al., 2016) e de 4% a 37% (SOULAIPOPOULOS et al., 2018) entre os pacientes com doença hepática crônica. A explicação para a ampla faixa de prevalência é a não padronização dos critérios diagnósticos e das populações entre os estudos relacionados (AMIN et al., 2016). Nesse sentido, a frequência de 4,25% demonstrada, corresponde ao esperado na literatura.

A classificação da síndrome de acordo com o grau de hipoxemia demonstrou que os pacientes 3 e 6 diagnosticados apresentaram a forma leve ($\text{PaO}_2 \geq 80$ mmHg). Não foi possível classificar o paciente 7 devido à ausência da gasometria arterial. Estudos demonstraram que 80% dos pacientes com SHP indicados para o transplante hepático são leves ou moderados (GRILO-BENSUSAN; PASCASIO-ACEVEDO, 2016). Já a classificação da severidade do *shunt* arteriovenoso, observada através do Eco-TT com

microbolhas, demonstrou que tanto o paciente 3, quanto o paciente 6, encontram-se no estágio 3 (> 100 microbolhas). A classificação do paciente 7 não foi possível, uma vez que o laudo do Eco-TT com microbolhas não constava impressão quantitativa da alteração. Não há evidências suficientes nos estudos atuais para se estabelecer uma relação entre ambas as classificações (SOULAIPOPOULOS et al., 2018). Os dados referentes às etapas de investigação diagnóstica descritas acima estão apresentados na tabela 4.

Tabela 4 – Investigação diagnóstica de SHP dos 7 pacientes com alteração da troca gasosa, segundo critérios diagnósticos para SHP da Sociedade Respiratória Europeia (2004). Hospital Universitário da Universidade Federal da Paraíba, 2021-2023.

Paciente	Idade (anos)	SpO ₂ (%)		D[A-a]O ₂ (mmHg)	Eco-TT com microbolhas	PaO ₂ (mmHg)
		Posição sentada	Posição deitada			
1	47	98	95	22	-	-
2	70	NA*	94	41	-	-
3	49	94	96	19	> 100 microbolhas	94.3
4	33	95	97	-	-	-
5	55	85	NA*	69	normal	-
6	67	97	94	21	> 100 microbolhas	118.0
7**	46	95	99	-	-	-

* Não Aferida.

** Paciente com diagnóstico prévio de SHP registrado em prontuário. Fonte: os autores (2023).

5 CONCLUSÃO

A prevalência da SHP nos pacientes cirróticos moderados/graves no HULW-UFPB foi de 4,25%, correspondendo à literatura. Quanto às características dos pacientes, observou-se que o sexo masculino, a faixa etária entre 60-69 anos, a etiologia alcoólica e a doença hepática moderada foram as mais frequentes. Quanto as alterações na troca gasosa, verificou-se que 14,5% dos pacientes apresentaram alteração na triagem com oximetria de pulso. A avaliação da alteração da troca gasosa a partir da gasometria arterial e a avaliação das vasodilatações intrapulmonares não foram possíveis, uma vez que o teste não foi aplicado a todos os pacientes incluídos no estudo. Quanto à gravidade da SHP, verificou-se que os pacientes apresentaram a forma leve. Mais estudos são necessários para a melhor padronização dos critérios diagnósticos e do perfil demográfico dos pacientes, permitindo, conseqüentemente, uma faixa de prevalência mais precisa. Acrescenta-se a importância e a necessidade de novos estudos de avaliação de sobrevida pós transplante hepático na SHP, a fim de maiores subsídios para a validade da utilização do diagnóstico de SHP junto ao escore MELD-Na na classificação dos pacientes na lista de transplante hepático.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, P. D. et al. The clinical significance of intrapulmonary vascular dilations in liver transplant candidates. **Clinical Transplantation**, v. 27, n. 1, p. 148-153, 2013.
- AMIN, Z.; AMIN, H. Z.; TEDYANTO, N. M. Hepatopulmonary Syndrome: A Brief Review. **Romanian Journal of Internal Medicine**, v. 54, n. 2, p. 93-97, 2016.
- ARGUEDAS, M. R. et al. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. **Hepatology**, v. 37, n. 1, p. 192-197, 2003.
- BENZ, F. et al. Pulmonary Complications in Patients with Liver Cirrhosis. **Journal of Translational Internal Medicine**, v. 8, n. 3, p. 150-158, 2020.
- BOMMENA, S. et al. Diagnosis of Hepatopulmonary Syndrome in a Large Integrated Health System. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 19, p. 2370-2378.
- COSARDERELIOGLU, C. et al. Hepatopulmonary Syndrome and Liver Transplantation: A Recent Review of the Literature. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, v. 4, n. 1, p. 47-53, 2016.
- COSTA, J. K. L. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de cirrose hepática atendidos no Ambulatório de Hepatologia do Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC), em Belém - PA. **GED - Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, v. 35, n. 1, p. 1-8, 2016.
- FALLON, M. B. et al. impact of Hepatopulmonary Syndrome on Quality of Life and Survival in Liver Transplantation Candidates. **Gastroenterology**, v. 135, n. 4, p. 1168-1175, 2008.
- FERREIRA, P. P. et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with decompensated chronic liver disease and its impact on short-term survival. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 45, n. 1, p. 34-37, 2008.
- GOLDBERG, D. S. et al. Impact of the Hepatopulmonary Syndrome MELD Exception Policy on Outcomes of Patients After Liver Transplantation: An Analysis of the UNOS Database. **Gastroenterology**, v. 146, n. 5, p. 1256-1254, 2014.
- GRILO-BENSUSAN, I.; PASCASIO-ACEVEDO, J. M. Hepatopulmonary syndrome: What we know and what we would like to know. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 25, p. 5728-5741, 2016.
- GRILO BENSUSAN, I. et al. Hepatopulmonary syndrome: Which blood gas analysis criteria and position should we use for diagnosis? **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v.

109, n. 12, p. 843–849, 2017.

KHIANGTE, B. et al. Prevalence and determinants of hepatopulmonary syndrome in decompensated chronic liver disease. **Indian Journal of Gastroenterology**, v. 39, n. 4, p. 362-369, 2020.

KINANE, T. B.; WESTRA, S. J. A Four-Year-Old Boy with Hypoxemia. **The New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 16, p. 1667-1675, 2004.

KROWKA, M. J. et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. **Transplantation**, v. 100, n. 7, p. 1440-1452, 2016.

KRYNYTSKA, I. Ya. et al. Molecular mechanisms of hepatopulmonary syndrome. **Fiziolohichnyĭ zhurnal**, v. 63, n. 3, p. 90-102, 2017.

LEJEALLE, C. et al. Evidence for an Associations Between Intrahepatic Vascular Changes and the Development of Hepatopulmonary Syndrome. **Chest**, v. 155, n. 1, p. 123-136, 2019.

LEMOES, L. D. et al. Análise do perfil epidemiológico dos pacientes em lista de espera para transplante de fígado no Espírito Santo. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa de São Paulo**. V. 65, n. 16, 2020.

MACÊDO, L. G. et al. Ocorrência de síndrome hepatopulmonar em pacientes cirróticos candidatos a transplante de fígado. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 4, p. 432-440, 2010.

MELKI, C. R.; FERNANDES, J. L. R.; LIMA, A. S. Critério Meld na Fila de Transplantes: Impacto na Mortalidade Geral e por Grupos Diagnósticos. **Brazilian Journal of Transplantation**, v. 25, n. 2, 2022.

MOCELIN, C. D. et al. Triagem da síndrome hepatopulmonar: oximetria de pulso ou gasometria arterial? **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 64, n. 3, p. 184-191, 2019.

NACIF, L. S. et al. Hypoxia among patients on the liver-transplant waiting list. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 27, n. 1, p. 56-58, 2014.

NACIF, L. S. et al. Hepatopulmonary syndrome in waiting list and liver transplant. **Transplantation Reports**, v. 5, n. 3, 2020.

PAROLIN, M. B. et al. Prevalência da síndrome hepatopulmonar em candidatos a transplante hepático. **Arquivos De Gastroenterologia**, v. 39, n. 1, p. 11-16, 2002.

PORTHER, R.; ROSS, G.; NAGASAYI, S. Breathlessness in liver disease: A case of hepatopulmonary syndrome. **Journal of the Royal College of Physicians of London**, v. 19, n. 3, p. 250-251, 2019.

- RAEVENS, A. S. et al. Recent advances in the approach to hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. **Acta Gastro-Enterologica Belgica**, v. 84, p. 95-99, 2021.
- RAEVENS, S.; FALLON, M. B. Potential clinical targets in hepatopulmonary syndrome: lessons from experimental models. **HHS Public Access**, v. 68, n. 5, p. 2016–2028, 2018.
- RAEVENS, S.; BORET, M.; FALLON, M. B. Hepatopulmonary Syndrome. **JHEP Reports**, v. 4, n. 9, 2022.
- SCHENK, P. et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. **Gut**, v. 51, n. 6, p. 853-859, 2002.
- SCHENK, P. et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 125, n. 4, p. 1042-1052, 2003.
- SILVÉRIO, A. O. et al. Síndrome Hepatopulmonar. **GED – Gastreterologia Endoscopia Digestiva**, v. 31, n. 2, p. 51-56, 2012.
- SOULAIPOPOULOS, S. et al. Review article: Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 12, p. 1285–1298, 2018.
- SOUZA, A. C. M.; OLIVEIRA, J. K.; SANTOS, L. C. P. Epidemiological profile of patients with hepatic cirrhosis ambulatorially attended at a reference hospital in the west of Paraná. **FAG Journal of Health**, v. 3, n. 1, p. 59-64, 2021.
- SURANI, S. R. et al. Pulmonary complications of hepatic diseases. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 26, p. 6008-6015, 2016.
- SWANSON, K. L. et al. Natural History of Hepatopulmonary Syndrome: Impact of Liver Transplantation. **Hepatology**, v. 41, n. 5, p. 953-1206, 2005)
- TSOCHATZIS, E. A.; BOSCH, J.; BURROUGHS, A. K. Liver cirrhosis. **The Lancet**, v. 383, p. 1749-1761, 2014.
- TUMGOR, G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 10, p. 2586–2594, 2014.
- YOUNIS, I. et al. Clinical characteristics, predictors, and survival among patients with hepatopulmonary syndrome. **Annals of Hepatology**, v. 14, n. 3, p. 354-360, 2015.