



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA TROPICAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

LIANA GONÇALVES DE MACÊDO

**SÍNDROME HEPATOPULMONAR EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO  
PORTAL E VARIZES ESOFÁGICAS POR ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA E  
DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA MISTA**

Recife

2013

LIANA GONÇALVES DE MACÊDO

**SÍNDROME HEPATOPULMONAR EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO  
PORTAL E VARIZES ESOFÁGICAS POR ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA E  
DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA MISTA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutor em Medicina Tropical.

**Orientador:** Prof<sup>o</sup>. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

**Co-orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Recife

2013

Ficha catalográfica elaborada pela  
Bibliotecária: Mônica Uchôa - CRB4-1010

M141s Macêdo, Liana Gonçalves de.  
Síndrome hepatopulmonar em pacientes com hipertensão portal e varizes esofágicas por esquistossomose mansônica e doença hepática crônica mista / Liana Gonçalves de Macêdo. – Recife: O autor, 2013.  
123 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientador: Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto.  
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2013.  
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Síndrome hepatopulmonar. 2. Hipertensão portal. 3. Esquistossomose.  
4. Cirrose hepática. 5. Varizes esofágicas e gástricas. I. Lopes Neto, Edmundo Pessoa de Almeida (Orientador). II. Título.

618.9883 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2014-084)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)  
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO (PROPESQ)  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

## RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA TESE DA DOUTORANDA

LIANA GONÇALVES DE MACEDO

No dia 27 de Setembro de 2013, às 09h00, no Auditório do Departamento de Enfermagem do Centro de Ciências da Saúde (CCS/UFPE), os Membros Doutores: a Profª. Drª. Ana Lúcia Coutinho Domingues – Presidente da Banca (UFPE), o Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes (UFPE), a Profª. Drª. Zulma Maria de Medeiros (CPqAM/FIOCRUZ), a Profª. Drª. Cláudia Diniz Lopes Marques (UFPE) e a Profª. Drª. Magda Maruza Melo de Barros Oliveira (HUOC/UPE), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguíram a doutoranda LIANA GONÇALVES DE MACEDO sobre a sua Tese intitulada “SÍNDROME HEPATOPULMONAR EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO PORTAL E VARIZES ESOFÁGICAS POR ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA E DOENÇA HEPÁTICA CRÔNICA MISTA”, a qual foi orientada pelo Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto (UFPE) e co-orientada pela Profª. Drª. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque (CPqAM/FIOCRUZ). Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da doutoranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Profª. Drª. Ana Lúcia Coutinho Domingues

APROVADA

Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Aprovada

Profª. Drª. Zulma Maria de Medeiros

Aprovado

Profª. Drª. Cláudia Diniz Lopes Marques

Aprovada

Profª. Drª. Magda Maruza Melo de Barros Oliveira

Aprovada



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA TROPICAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

**REITOR**

Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**VICE-REITOR**

Silvio Romero de Barros Marques

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Francisco de Souza Ramos

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

José Thadeu Pinheiro

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA TROPICAL**

Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

**VICE-COORDENADORA**

Valdênia Maria Oliveira de Souza

**DOCENTES PERMANENTES**

Ana Lucia Coutinho Domingues  
Célia Maria Machado Barbosa de Castro  
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto  
Fábio André dos Santos Brayner  
Heloisa Ramos Lacerda de Melo  
Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho  
Marli Tenório Cordeiro  
Ricardo Arraes de Alencar Ximenes  
Valdênia Maria Oliveira de Souza  
Vera Maria Magalhães da Silveira  
Vláudia Maria Assis Costa

**DOCENTES COLABORADORES**

Maria Amélia Vieira Maciel  
Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque  
Maria do Amparo Andrade

Dedico este estudo a todos os pesquisadores que, com sua curiosidade e dedicação, produzem novos conhecimentos e beneficiam o ser humano.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, por terem me proporcionado tudo que estava ao seu alcance para que eu pudesse ter escolhas.

Ao meu marido, amigo e companheiro, Romano Farsoun Jr, pelo apoio incondicional em todas as minhas escolhas profissionais e pelo auxílio inestimável na organização do manuscrito.

Às minhas irmãs, Claudia, Denise e Lenira, por me mostrarem que com dedicação, empenho e determinação, as escolhas profissionais geram bons frutos e felicidade, independentemente da atividade exercida.

Ao meu irmão especial, Danilo, por me proporcionar, muito cedo, o entendimento e aceitação das diferenças.

Ao meu orientador, Prof<sup>o</sup>. Dr. Edmundo Lopes, por acreditar na possibilidade desse estudo e por me ensinar a continuar acreditando ao longo de sua realização, a despeito das inúmeras dificuldades inerentes a qualquer pesquisa realizada em nosso meio, pela paciência em ouvir minhas indagações, por me mostrar como se faz pesquisa, pela disponibilidade constante e interesse, e pelo exemplo de dedicação à pesquisa.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Lucia Coutinho Domingues, por me acolher no ambulatório de Esquistossomose e compartilhar seu conhecimento com generosidade, por seu exemplo de integridade e compaixão na assistência aos pacientes, e por me mostrar que a excelência no atendimento aos doentes pode ser o melhor caminho para a pesquisa.

À Co-orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria de Fátima Militão, pelo incentivo inicial à realização deste projeto e pela valorosa contribuição à análise dos resultados e revisão do manuscrito.

Aos pacientes que se dispuseram a participar desse estudo, pela confiança em mim depositada e por me lembrarem, sempre, que o benefício poderia ser estendido a outros.

Ao Prof<sup>o</sup>. Dr. Brivaldo Markman Filho, pela inestimável colaboração a essa pesquisa ao viabilizar a realização do Ecorcardiograma com contraste, imprescindível a este estudo, pela análise dos exames e pela contribuição ao manuscrito.

Ao Dr. Vitor Gomes Mota e Dra Simone Becker, pela dedicação na realização do Ecocardiograma.

Ao Prof<sup>o</sup>. Dr José Ângelo Rizzo pela colaboração ao viabilizar a realização das espirometrias no ambulatório de Pneumologia do HC-UFPE e à técnica em Espirometria, Selma, pela realização das espirometrias.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Simone Cristina Soares Brandão, à Dr<sup>a</sup> Andrea Simone e Maira, aluna de PIBIC, pela contribuição ao estudo através da realização das cintilografias.

À Dr<sup>a</sup>. Ana Carolina Chiappetta, pela generosa contribuição na realização das tomografias de tórax.

Às funcionárias que compõem o ambulatório de Hepatologia, Oneide, Lourdes, Nair e Brito e à Enf. Cristina, por facilitarem generosamente minha permanência diária no ambulatório, tornando menos árdua a tarefa de coletar os dados.

À Ana Claudia, secretária do ambulatório de Hepatologia, pelo constante auxílio, disponibilidade e atenção.

À Ruth Paes Barreto, aluna de PIBIC, pelo auxílio na triagem dos pacientes.

À Cicera e Clara, pelo auxílio na coleta de sangue para a realização dos exames laboratoriais necessários à pesquisa.

A Izolda por facilitar o acesso à realização dos exames laboratoriais no Laboratório Central do HC-UFPE.

Ao Coordenador do Laboratório Central do HC-UFPE por ocasião da coleta de dados, Juliano, pelo auxílio na aquisição de insumos e suporte em relação ao equipamento de análises de gases arteriais, fundamental a este estudo.

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Dr<sup>a</sup> Rosângela Coelho, pelo apoio financeiro para a realização das tomografias de tórax em hospital privado.

À Dr<sup>a</sup>. Maria de Lourdes, Diretora da Unimed Recife, por viabilizar a realização das tomografias de tórax em equipamento do Hospital Unimed III.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, em especial ao Prof<sup>o</sup>. Dr. Ricardo Ximenes, por sua dedicação ao ensino voltado à pesquisa.

Aos secretários do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, em particular ao Sr. Walter Leite, pela dedicação constante para facilitar a rotina dos pós-graduandos.

Aos meus amigos, por entenderem minha ausência e me fazerem perceber que as prioridades seguem em série, e não em paralelo.

Aos colegas do Hospital Geral Otávio de Freitas que compartilham comigo a satisfação da assistência aos pacientes, pelo apoio e incentivo.

A Renata Serpa, pelo apoio que resultou na obtenção da licença para a realização desse estudo.

Ao Governo do Estado de Pernambuco, na pessoa do Governador Eduardo Campos, pelo apoio a este estudo ao viabilizar a licença para realização do Doutorado.

“Toda arte e toda indagação,  
assim como toda ação e todo propósito,  
visam a algum bem” (ARISTÓTELES, 1996, p. 118).

## RESUMO

A síndrome hepatopulmonar representa uma grave complicação da doença hepática ou hipertensão portal e confere pior prognóstico aos pacientes cirróticos candidatos ao transplante de fígado, que têm este procedimento como única possibilidade de cura. Esta tese teve como objetivo verificar a ocorrência da síndrome hepatopulmonar em pacientes com hipertensão portal. Para tanto, foram selecionados os pacientes atendidos nos ambulatórios de Esquistossomose e de Hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, no período de abril de 2010 a junho de 2012. Os resultados do estudo são apresentados no formato de dois artigos. O **ARTIGO 1 (Ocorrência de síndrome hepatopulmonar em pacientes com hipertensão portal e varizes esofágicas com e sem cirrose: estudo de corte transversal)** descreve um estudo de corte seccional com comparação entre os grupos com e sem síndrome hepatopulmonar. De um total de 1.475 pacientes avaliados, incluíram-se 129 com hipertensão portal e varizes esofágicas por esquistossomose hepatoesplênica e doença hepática crônica mista. A média de idade foi de 56 anos e 56% eram do sexo masculino. A ocorrência da síndrome hepatopulmonar foi de 35,7% (95% de Intervalo de Confiança [IC]: 27,3 – 44,0) e foi mais frequente naqueles com aranhas vasculares (Odds Ratio [OR]: 2,86; IC: 1,20-6,82;  $p = 0,018$ ) e com Child-Pugh B/C (OR: 2,99; CI: 1,36-6,58;  $p = 0,007$ ) e se associou à menor média de albumina ( $p = 0,006$ ), maior média de bilirrubina total ( $p = 0,020$ ), bilirrubina direta ( $p = 0,025$ ) e do *MELD* ( $p = 0,007$ ). Em relação à causa da hipertensão portal, a síndrome hepatopulmonar foi mais frequente nos pacientes com doença hepática mista (42,6%) quando comparada àqueles com esquistossomose hepatoesplênica pura (27,9%). No modelo multivariado final permaneceram associados à síndrome hepatopulmonar a idade, aranhas vasculares e bilirrubina direta. Em conclusão, a ocorrência da síndrome hepatopulmonar foi elevada neste estudo que envolveu pacientes com hipertensão portal, sendo mais frequente naqueles com maior grau de comprometimento da função hepática. O **ARTIGO 2 (Síndrome hepatopulmonar na hipertensão portal não cirrótica por esquistossomose hepatoesplênica: uma série prospectiva)**, descreve uma série de casos na qual avaliaram-se 61 pacientes com hipertensão portal por esquistossomose hepatoesplênica e varizes esofágicas, com média de idade de idade de 55 anos, sendo 67% do sexo feminino. O sangramento digestivo prévio ocorreu em 59% dos pacientes. A ocorrência da síndrome hepatopulmonar foi de 28% (IC: 16,3 - 39,4) sendo mais frequente nos pacientes com fibrose periportal padrão D (29,4%) quando comparado ao padrão E/F (27,3%) e os pacientes com a síndrome hepatopulmonar apresentaram maior

diâmetro de veia porta e esplênica quando comparados àqueles sem a síndrome, mas sem diferenças significativas. A síndrome hepatopulmonar se associou à maior média de bilirrubina total ( $p = 0,047$ ), bilirrubina direta ( $p = 0,031$ ) e de INR ( $p = 0,021$ ). Em conclusão, a ocorrência da síndrome hepatopulmonar foi elevada nesta série, possivelmente pelos níveis elevados de hipertensão portal e foi mais frequente naqueles que apresentavam indícios de comprometimento da função hepática, provavelmente consequente à ocorrência de sangramentos digestivos.

**Palavras-chave:** Síndrome hepatopulmonar. Hipertensão portal. Esquistossomose. Cirrose hepática. Varizes esofágicas e gástricas.

## ABSTRACT

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a severe complication of liver disease or portal hypertension (PHT), and provokes a poor prognosis for cirrhotic patients who are liver transplant candidates, and for whom this procedure is the only possible cure. The aim of this thesis is to investigate the incidence of HPS in patients with portal hypertension. Hence, patients were selected at the schistosomiasis and hepatology outpatient clinic, at the Hospital das Clínicas at the Universidade Federal de Pernambuco, from April 2010 to June 2012. The results of the study are presented in the form of two articles. **ARTICLE 1 (The occurrence of hepatopulmonary syndrome in patients with portal hypertension and oesophageal varices with and without cirrhosis: a cross sectional study)** describes a cross-sectional study with a comparison of groups with and without hepatopulmonary syndrome. From a total of 1475 attended patients, 129 presented with portal hypertension and oesophageal varices due to hepatosplenic schistosomiasis and chronic mixed liver disease. The average age was 56 years and 56% were male. The occurrence of HPS was 35.7% (95% confidence interval [CI]: 27.3 - 44.0) and was more frequent in those with vascular spider veins (odds ratio [OR]: 2.86, CI : 1.20 - 6.82,  $p = 0.018$ ) and Child-Pugh B/C (OR: 2.99, CI: 1.36 - 6.58,  $p = 0.007$ ), and was associated with lower mean albumin ( $p = 0.006$ ), higher mean total bilirubin ( $p = 0.020$ ), direct bilirubin ( $p = 0.025$ ) and MELD ( $p = 0.007$ ). With regard to the cause of portal hypertension, hepatopulmonary syndrome was more frequent in patients with mixed liver disease (42.6%) compared to those with pure hepatosplenic schistosomiasis (27.9%) and remained associated with mixed liver disease in the multivariate model, and which involved the cause of portal hypertension and age. In conclusion, the occurrence of hepatopulmonary syndrome was high in this study involving patients with portal hypertension, and was more frequent in those with more severe impairment of the liver function. **ARTICLE 2 (Hepatopulmonary Syndrome in non-cirrhotic portal hypertension in hepatosplenic schistosomiasis: a prospective series)**, describes a series of cases in which 61 patients were assessed with portal hypertension due to hepatosplenic schistosomiasis and oesophageal varices, with a mean age of 55 years old, of whom 67% were female. Previous gastrointestinal bleeding had been reported in 59% of patients. The occurrence of HPS was 28% (CI: 16.3 - 39.4) and was more frequent in patients with periportal fibrosis pattern D (29.4%) when compared to patterns E/F (27.3%) and patients with HPS presented a larger diameter of the portal and splenic veins when compared to those without the syndrome, but with no significant differences. HPS was associated with higher mean total bilirubin ( $p = 0.047$ ),

direct bilirubin ( $p = 0.031$ ) and INR ( $p = 0.021$ ). In conclusion, the occurrence of hepatopulmonary syndrome was high in this series, possibly due to the high levels of portal hypertension. It was also more frequent in those with evidence of impaired liver function, probably in consequence of the occurrence of digestive bleeding.

**Key words:** Hepatopulmonary syndrome. Portal hypertension. Schistosomiasis. Hepatic cirrhosis. Oesophageal and gastric varices.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### CORPO DA TESE

<b>Figura 1</b> – Fisiopatologia da hipertensão portal .....	30
<b>Figura 2</b> – Fisiopatologia da SHP, segundo estudos experimentais .....	34
<b>Figura 3</b> – Quadro de classificação da gravidade da síndrome hepatopulmonar .....	35
<b>Figura 4</b> – Representação da vascularização pulmonar normal e com dilatações vasculares .....	37
<b>Figura 5</b> – Ecocardiografia transtorácica com contraste .....	38
<b>Figura 6</b> – Modelo teórico da ocorrência da SHP em pacientes com EHE e DHM .....	43
<b>Figura 7</b> – Definição do termo esquistossomose hepatoesplênica .....	50
<b>Figura 8</b> – Definição do termo doença hepática crônica mista .....	50
<b>Figura 9</b> – Definição do termo hipertensão portal .....	50
<b>Figura 10</b> – Variáveis consideradas critérios diagnósticos e de classificação da gravidade da SHP .....	51
<b>Figura 11</b> – Variável dependente .....	52
<b>Figura 12</b> – Variáveis biológicas .....	52
<b>Figura 13</b> – Variáveis clínicas .....	53
<b>Figura 14</b> – Parâmetros endoscópicos para caracterizar a presença de hipertensão portal .....	54
<b>Figura 15</b> – Parâmetros da ultrassonografia de abdômen .....	55
<b>Figura 16</b> – Variáveis laboratoriais e classificação da gravidade da doença hepática .....	55
<b>Figura 17</b> – Parâmetros da Espirometria (PEREIRA, 2002) .....	57
<b>Figura 18</b> – Representação das etapas da coleta de dados .....	59

### ARTIGO 1

<b>Figura 1</b> – Fluxograma do estudo - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012 .....	78
--	----

### ARTIGO 2

<b>Figura 2</b> – Fluxograma do estudo - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012 .....	98
--	----

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO 1

<b>Tabela 1</b> – Distribuição dos fatores etiológicos da hipertensão portal em 129 pacientes com esquistossomose e doença hepática mista - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012 .....	79
<b>Tabela 2</b> – Distribuição e associação dos parâmetros clínicos com a ocorrência da síndrome hepatopulmonar em 129 pacientes com hipertensão portal - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012 .....	80
<b>Tabela 3</b> – Distribuição e associação dos parâmetros ultrassonográficos e endoscópicos com a ocorrência de síndrome hepatopulmonar em 129 pacientes com hipertensão portal - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012 .....	81
<b>Tabela 4</b> – Distribuição e associação dos parâmetros laboratoriais com a ocorrência da síndrome hepatopulmonar nos 129 pacientes - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012 .....	82
<b>Tabela 5</b> – Distribuição e associação da análise dos gases arteriais, dilatações vasculares pulmonares e espirometria com a ocorrência da síndrome hepatopulmonar em 129 pacientes com hipertensão portal - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012 .....	83
<b>Tabela 6</b> – Prevalência da síndrome hepatopulmonar em 129 pacientes com hipertensão portal, distribuição e associação da causa da hipertensão portal com a ocorrência da síndrome hepatopulmonar - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012 .....	84
<b>Tabela 7</b> – Distribuição da classificação de gravidade da síndrome hepatopulmonar de acordo com a PaO <sub>2</sub> em 46 pacientes com hipertensão portal - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012 .....	84
<b>Tabela 8</b> – Modelo multivariado de idade e causas da hipertensão portal associados à ocorrência da síndrome hepatopulmonar - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012 .....	85
<b>Tabela 9</b> – Modelo multivariado final dos fatores associados à ocorrência da síndrome hepatopulmonar - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012 .....	85

## ARTIGO 2

<b>Tabela 1</b> – Distribuição e associação de parâmetros clínicos com a ocorrência da síndrome hepatopulmonar em 61 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012 .....	99
<b>Tabela 2</b> – Distribuição e associação dos parâmetros laboratoriais com a ocorrência da síndrome hepatopulmonar em 61 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012 .....	100
<b>Tabela 3</b> – Distribuição e associação de achados endoscópicos e ultrassonográficos com a ocorrência da síndrome hepatopulmonar em 61 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012 .....	101
<b>Tabela 4</b> – Classificação da gravidade da síndrome hepatopulmonar de acordo com a pressão parcial arterial de Oxigênio em 17 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012 .....	102
<b>Tabela 5</b> – Distribuição e associação dos parâmetros de espirometria e da análise dos gases arteriais com a ocorrência da síndrome hepatopulmonar em 61 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012 .....	103
<b>Tabela 6</b> – Modelo multivariado final dos fatores associados à síndrome hepatopulmonar - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012 .....	103

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa do CCS
CVF	Capacidade Vital Forçada
DHM	Doença Hepática Crônica de Etiologia Mista
DVIP	Dilatações Vasculares Intrapulmonares
EHE	Esquistossomose hepatoplênica
e-NOS	Óxido nítrico-sintetase endotelial
ET-1	Endotelina 1
ET-A	Receptor A de ET-1
ET-B	Receptor B de ET-1
GPVH	Gradiente de pressão da veia hepática
HC	Hospital das Clínicas
HP	Hipertensão Portal
LC-HC	Laboratório Central do Hospital das Clínicas
LDBC	Ligadura do ducto biliar comum
LVP	Ligadura parcial da veia porta
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
MS	Ministério da Saúde
NO	Óxido Nítrico
O <sub>2</sub>	Oxigênio
PaO <sub>2</sub>	Pressão parcial arterial de Oxigênio
PA-aO <sub>2</sub>	Gradiente Alvéolo-arterial de Oxigênio
PaCO <sub>2</sub>	Pressão parcial arterial de dióxido de Carbono
RVH	Resistência vascular hepática
SHP	Síndrome Hepatopulmonar
<i>S. mansoni</i>	<i>Schistosoma mansoni</i>
SpO <sub>2</sub>	Saturação periférica de Oxigênio
Tc <sup>99m</sup> MAA	Cintilografia de perfusão com macroagregados de albumina marcados com o radiofármaco Tecnécio <sup>99m</sup>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Tx	Transplante
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
US	Ultrassonografia
VEF	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	21
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	24
2.1	AS CAUSAS DE HIPERTENSÃO PORTAL .....	27
2.2	O SISTEMA VENOSO PORTAL E A HIPERTENSÃO PORTAL .....	28
2.3	A MEDIDA DA PRESSÃO NO SISTEMA VENOSO PORTAL .....	31
2.4	PATOGENIA DA SÍNDROME HEPATOPULMONAR .....	32
2.5	DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME HEPATOPULMONAR .....	35
2.6	AS CAUSAS DE HIPERTENSÃO PORTAL E A OCORRÊNCIA DE SINDROME HEPATOPULMONAR .....	40
<b>3</b>	<b>MODELO TEÓRICO E HIPÓTESE</b> .....	43
3.1	MODELO TEÓRICO .....	43
3.2	HIPÓTESE .....	44
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	45
4.1	OBJETIVO GERAL .....	45
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	45
<b>5</b>	<b>MÉTODO</b> .....	46
5.1	DESENHO DO ESTUDO .....	46
5.2	OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA .....	46
<b>5.2.1</b>	<b>População da Pesquisa e Local do Estudo</b> .....	46
5.2.1.1	População do estudo .....	47
5.2.1.2	Critérios de Inclusão .....	47
5.2.1.3	Critérios de Exclusão .....	48
<b>5.2.2</b>	<b>Tipo de Amostragem e Definição do Tamanho da Amostra</b> .....	48
5.2.2.1	Tipo de Amostragem .....	49
5.2.2.2	Definição do Tamanho da Amostra .....	49
<b>5.2.3</b>	<b>Definição de Termos, Operacionalização e Categorização das Variáveis</b> .....	49
5.2.3.1	Definição de Termos .....	50
5.2.3.2	Operacionalização e Categorização das Variáveis .....	52
<b>5.2.4</b>	<b>Métodos de Coleta e Processamento de Dados</b> .....	57
5.2.4.1	Métodos de Coleta dos Dados .....	57

5.2.4.2	Processamento dos Dados .....	59
<b>5.2.5</b>	<b>Qualidade dos Instrumentos de Medida .....</b>	<b>59</b>
5.2.5.1	Questionário Padronizado (Apêndice B) .....	60
5.2.5.2	Análise Laboratorial da Função Hepática e Renal .....	60
5.2.5.3	Espirometria .....	60
5.2.5.4	Radiografia de Tórax .....	60
5.2.5.5	Endoscopia Digestiva Alta .....	60
5.2.5.6	Ultrassonografia de Abdômen Superior com Doppler .....	61
5.2.5.7	Análise de Gases Arteriais .....	61
5.2.5.8	Saturação Periférica de Oxigênio .....	61
5.2.5.9	Ecocardiografia Transtorácica com Contraste .....	61
<b>5.2.6</b>	<b>Padronização das Técnicas .....</b>	<b>61</b>
5.2.6.1	Aplicação do Questionário Padronizado (Apêndice B) .....	61
5.2.6.2	Análise Bioquímica da Função Hepática e Renal .....	62
5.2.6.3	Espirometria .....	62
5.2.6.4	Radiografia de Tórax .....	62
5.2.6.5	Endoscopia Digestiva Alta .....	63
5.2.6.6	Ultrassonografia de Abdômen .....	63
5.2.6.7	Análise de Gases Arteriais .....	63
5.2.6.8	Medida da Saturação Periférica de O <sub>2</sub> por Oximetria Digital .....	63
5.2.6.9	Ecocardiograma Transtorácico com Contraste .....	64
5.3	ANÁLISE DOS DADOS .....	64
5.4	LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS DO ESTUDO .....	65
<b>5.4.1</b>	<b>Vieses de Seleção .....</b>	<b>66</b>
<b>5.4.2</b>	<b>Vieses de Aferição .....</b>	<b>66</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>68</b>
6.1	ARTIGO 1 .....	68
	<b>Ocorrência de síndrome hepatopulmonar em pacientes com hipertensão portal e varizes esofágicas com e sem cirrose: estudo de corte seccional</b>	
	.....	68
6.2	ARTIGO 2 .....	90
	<b>Síndrome hepatopulmonar na hipertensão portal não cirrótica por esquistossomose hepatoesplênica: uma série prospectiva</b>	
	.....	90

<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	107
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	109
	<b>APÊNDICE A</b> – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) .....	117
	<b>APÊNDICE B</b> – Questionário Padronizado .....	119
	<b>ANEXO A</b> – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa .....	121
	<b>ANEXO B</b> – Fórmula para Cálculo do <i>MELD</i> .....	122
	<b>ANEXO C</b> – Classificação Child-Pugh .....	123

## 1 INTRODUÇÃO

O diagnóstico da síndrome hepatopulmonar (SHP) tem sido feito em serviços de excelência para transplante (Tx) de fígado desde a década de 70, quando esta síndrome foi descrita em pacientes com cirrose hepática. No Brasil, os primeiros estudos sobre SHP tiveram início há cerca de uma década. Desde então houve poucas publicações relatando essa enfermidade no Brasil, embora o interesse da comunidade científica internacional venha sendo demonstrado através de publicações frequentes em revistas indexadas.

Até o ano de 2008 o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) fez parte dos centros médicos credenciados pelo Sistema Único de Saúde para o Tx de fígado. Em 2009 foi encerrada a realização deste procedimento no referido hospital. No entanto, os pacientes com doença hepática crônica permanecem sendo atendidos no ambulatório de hepatologia do HC-UFPE.

Com o intuito de melhor avaliar a gravidade da doença hepática em pacientes candidatos ao Tx de fígado, foi desenvolvido, a partir de 2002, um novo modelo de classificação de gravidade da doença hepática, específico para alocação dos pacientes na lista de Tx de fígado. Esse novo modelo, denominado *Model for End-Stage Liver Disease (MELD)*, envolve critérios objetivos de função hepática, além da função renal, e substituiu a forma anterior de avaliar o paciente candidato ao Tx de fígado, realizada através da classificação de *Child-Turcotte-Pugh*. Esta classificação apresentava critérios subjetivos de avaliação do paciente, que dependiam do observador, como o grau de encefalopatia hepática ou o volume da ascite, sendo alvo de críticas dos profissionais envolvidos com o Tx de fígado.

Com a introdução do *MELD*, o diagnóstico da SHP tornou-se obrigatório para os candidatos ao Tx de fígado, uma vez que a presença da forma grave dessa síndrome atribui maior pontuação no *MELD*, priorizando o recebimento do enxerto. Essa maior pontuação atribuída aos pacientes com SHP se deve ao fato de que estes pacientes têm menor sobrevida, quando comparados àqueles candidatos ao Tx de fígado sem a SHP.

Durante o ano de 2005, motivada pela organização do ambulatório de avaliação pulmonar pré-operatória do Hospital Geral Otávio de Freitas, um dos centros de referência em doenças respiratórias no Estado de Pernambuco, e com a recente padronização de condutas em avaliação pulmonar pré-operatória no referido hospital, surgiu a ideia de realizar estudo que envolvesse o tema de avaliação pulmonar pré-operatória.

Nessa ocasião, ainda não havia no HC-UFPE a rotina no atendimento ao paciente candidato a Tx de fígado, no que se refere ao diagnóstico da SHP. Nesse período, o Prof. Edmundo Lopes idealizou estudo voltado para a investigação da SHP em candidatos ao Tx de fígado, através de um projeto de Mestrado por nós iniciado a partir de 2006.

Esse projeto inicial contemplava pacientes com cirrose hepática pelo vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite C (VHC) ou consumo abusivo de bebida alcoólica, candidatos ao Tx de fígado. Em 2008, durante análise do material coletado, observou-se que a ocorrência da SHP nessa amostra foi mais elevada do que a descrita em outros estudos com cirróticos.

Diante do que se delineava e intrigados com a ocorrência elevada da SHP observada nesse estudo, procurou-se identificar o que poderia diferir nessa amostra avaliada, em relação aos outros estudos. Verificou-se então que 64% dos pacientes com cirrose, acompanhados no HC-UFPE e incluídos no estudo, apresentavam também o diagnóstico de esquistossomose hepatoesplênica (EHE), ou seja, doença hepática crônica de etiologia mista (DHM), cirrose por vírus ou por consumo abusivo de bebida alcoólica associada à esquistossomose na forma hepatoesplênica.

A associação, em um mesmo paciente, de duas doenças hepáticas crônicas que aumentam a pressão no sistema venoso portal poderia resultar em níveis ainda mais elevados de hipertensão portal (HP), se comparada aos pacientes com EHE pura. Teoricamente, níveis pressóricos mais elevados no sistema venoso portal desencadeariam dilatação nos vasos pulmonares, com consequente prejuízo das trocas gasosas e o subsequente desenvolvimento da SHP.

Diante da lacuna no conhecimento referente à ocorrência de SHP em pacientes com HP por EHE pura e por DHM e da possibilidade de se verificar metodologicamente o que se observou na análise dos dados da série de casos realizada durante o mestrado, empreendeu-se um projeto de doutorado com o objetivo de verificar se os pacientes com HP por DHM apresentariam maior ocorrência da SHP, quando comparados a pacientes com HP por EHE pura e por cirrose pura.

Durante a coleta de dados deste estudo e por ocasião da realização da ultrassonografia (US) de abdômen, observou-se que um número significativo de pacientes com diagnóstico de cirrose hepática por biópsia de fígado, apresentou também diagnóstico ultrassonográfico de esquistossomose hepatointestinal ou hepatoesplênica, tornando insuficiente para análise o número de pacientes com cirrose pura. Sendo assim, permaneceram no estudo pacientes com EHE pura e com DHM.

Cabe destacar que o HC-UFPE, onde os estudos foram desenvolvidos, constitui centro de referência para o atendimento de pacientes com esquistossomose em toda a região e que os pacientes assistidos nessa instituição são, em sua maioria, naturais ou procedentes de zona endêmica para a infecção pelo *Schistosoma mansoni* e em virtude da situação socioeconômica menos favorecida utilizam ou utilizaram para trabalho ou lazer, águas de rios ou lagoas contaminadas pelo parasito.

Parte dos dados deste estudo foi subsídio também para dois outros projetos que originaram duas dissertações de Mestrado envolvendo os temas: Características ecocardiográficas de pacientes com e sem *shunt* intrapulmonar na doença hepática crônica e o Diagnóstico de *shunt* intrapulmonar em pacientes com EHE através de cintilografia. Ambos os projetos já concluídos.

Este material, além de fonte para futuras publicações científicas, poderá também contribuir para alertar a comunidade médica regional, por ocasião da assistência aos pacientes com doença hepática crônica, para o fato de que a infecção pelo *S. mansoni* pode estar presente, e com elevada frequência, nos pacientes com cirrose hepática, sendo necessária a realização de ultrassonografia por *expert* no diagnóstico de fibrose periportal, para sua confirmação.

Adicionalmente, o presente estudo chama a atenção para a necessidade de investigação diagnóstica de rotina de complicações clínicas da HP que atingem outros órgãos que não o aparelho gastrointestinal, como a SHP, que está associada ao pior prognóstico dos pacientes com doença hepática crônica.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Nesta seção é realizada a revisão do tema síndrome hepatopulmonar, bem como uma abordagem da hipertensão portal relacionada à ocorrência desta síndrome.

A SHP é considerada uma tríade composta por alterações em trocas gasosas secundárias à presença de dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) em pacientes com doença hepática ou HP (RODRÍGUEZ-ROISIN et al., 2004).

A primeira publicação que descreveu a associação de doença pulmonar com doença hepática data de 1884, quando se relatou a coexistência de cirrose, cianose e hipocratismo digital em paciente adulto (FLÜCKIGER, 1884 apud KROWKA; CORTESE, 1994). Em 1956 relatou-se também a presença de múltiplas fístulas arteriovenosas pulmonares e cianose em paciente com cirrose juvenil (RYDELL; HOFFBAUER, 1956). No entanto, o termo SHP foi descrito pela primeira vez apenas em 1977, quando se introduziu o conceito das DVIP como causa das anormalidades em trocas gasosas (KENNEDY; KNUDSON, 1977).

As DVIP são consideradas o substrato anatômico da SHP, uma vez que as alterações de trocas gasosas ocorrem a partir da vasodilatação pulmonar persistente, a qual resulta na elevação do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (PA-aO<sub>2</sub>), devido à dificuldade da chegada da molécula de oxigênio (O<sub>2</sub>) até o centro do capilar pulmonar dilatado, para se ligar à molécula de hemoglobina (AGARWAL et al., 2013; RODRÍGUEZ-ROISIN et al., 2004). Quando presentes as DVIP, sem que ocorram as alterações nas trocas gasosas, diz-se que existe SHP subclínica (DE et al., 2000).

Desde o primeiro relato da SHP até a atualidade, a descrição de sua frequência tem variado largamente, não apenas em função da diversidade de critérios diagnósticos em relação à normalidade na análise dos gases arteriais utilizados para o diagnóstico da SHP, como também de acordo com o tipo de doença hepática associada.

Nesse sentido, a maioria dos estudos de prevalência da SHP realizou-se em cirróticos candidatos ao Tx de fígado, devido à avaliação pré-operatória pulmonar necessária nesses pacientes (RODRÍGUEZ-ROISIN et al., 2004), já que a presença de SHP aumenta significativamente o risco de morte em pacientes com doença hepática crônica em estágio terminal (FALLON et al., 2008). Diante desse dado, o paciente com SHP grave tem prioridade na lista de Tx de fígado (KROWKA; WIESNER; HEIMBACH, 2013). Apesar de diversas drogas terem sido testadas para o tratamento da SHP, o Tx de fígado é considerado o único tratamento que reverte totalmente a SHP em cirróticos (ZHANG; FALLON, 2012).

Com o objetivo de padronizar critérios diagnósticos e condutas na investigação das alterações vasculares pulmonares decorrentes de doenças hepáticas, realizou-se no ano de 2003 extensa revisão do tema por uma então denominada “força tarefa” de pneumologistas e hepatologistas representando quatro Centros de Referência para o diagnóstico e tratamento da SHP de três diferentes países (RODRÍGUEZ-ROISIN et al., 2004). Nesse documento sugeriu-se que o critério diagnóstico de alteração de gases arteriais passasse a ser o PA-aO<sub>2</sub> e que a presença de hipoxemia fizesse parte da classificação da gravidade da SHP. Essa padronização facilitaria a comparação entre os diversos estudos de prevalência da SHP. Na ocasião incluiu-se a presença de HP como causa da SHP, independentemente do comprometimento da função hepática (RODRÍGUEZ-ROISIN et al., 2004).

A descrição de SHP em pacientes com HP de etiologia não cirrótica tem sido pouco frequente e revela uma prevalência inferior àquela descrita em cirróticos (DE; SEM; SANYAL, 2000; KAYMAKOGLU et al., 2003).

Nesse contexto, a HP é objeto de estudo no que se refere à sua fisiopatologia e suas consequências em órgãos que não os do aparelho gastrointestinal. Para explicar a variação de pressão no sistema venoso portal utilizam-se os parâmetros derivados da lei de Ohm, na qual se descreve que a pressão (P) exercida por um fluido sobre a parede de um vaso sanguíneo, artéria ou veia, é igual ao produto da resistência ao fluxo sanguíneo (R) pelo fluxo (F) sanguíneo ( $P = R \times F$ ) (MOREIRA, 2008). Assim, o aumento na resistência vascular hepática para onde drena o fluxo venoso portal ou o aumento do fluxo venoso portal desencadeariam a HP.

Até duas décadas atrás se considerava que apenas a distorção estrutural do fígado no paciente com cirrose seria o fator responsável pelo aumento da resistência vascular intra-hepática (RVIH) com o conseqüente aumento da pressão no sistema venoso portal (GARCÍA-PAGÁN; GRACIA-SANCHO; BOSCH, 2012). Atualmente esse aumento da RVIH é também atribuído ao desequilíbrio na produção e atuação de substâncias vasodilatadoras e vasoconstrictoras no fígado, o chamado componente dinâmico da RVIH (GARCÍA-PAGÁN; GRACIA-SANCHO; BOSCH, 2012).

O outro componente que interfere no resultado final da pressão no sistema portal é o fluxo sanguíneo que passa por esse sistema (GARCÍA-PAGÁN; GRACIA-SANCHO; BOSCH, 2012). Apenas em estágios tardios da HP secundária à cirrose é que se observa o aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico, como resultado da vasodilatação mesentérica e angiogênese, mecanismo compensatório ao aumento da RVIH, de origem multifatorial e que

pode agravar e perpetuar a HP, com repercussão em outros órgãos (GARCÍA-PAGÁN; GRACIA-SANCHO; BOSCH, 2012).

É possível que esse modelo multifatorial na determinação da HP, tanto para o aumento da RVIH quanto para o fluxo sanguíneo esplâncnico aumentado, se diferencie no paciente com HP por cirrose daquele com HP sem cirrose, e que a associação de diferentes causas de HP em um mesmo paciente proporcione diferentes graus de complicações da HP, tais como a presença de varizes esofágicas, encefalopatia hepática, síndrome hepatorenal, miocardiopatia e SHP.

No que se refere à SHP, o que se observa é a sua frequência mais elevada em pacientes com cirrose quando comparada à sua ocorrência em pacientes com HP não cirrótica (DE; SEM; SANYAL, 2000; KAYMAKOGLU et al., 2003; LIMA et al., 2004; SCHENK et al., 2003). Esse fato pode ser um indício de que as complicações decorrentes da HP ou a gravidade das manifestações associadas ao estado de circulação hiperdinâmica observado no estágio tardio da HP poderia diferir, a depender do tipo da enfermidade que desencadeia a HP, embora já tenha sido relatado que o resultado final da HP, no que se refere ao comprometimento de outros órgãos e sistemas, independe de sua etiologia (STRAUSS, 2002).

Adicionalmente, nos pacientes com cirrose, existe larga variação na descrição da prevalência da SHP, o que parece ser não apenas devido à falta de padronização nos critérios diagnósticos das alterações de trocas gasosas utilizados na sua definição, mas também devido ao grau de HP presente nesses pacientes com cirrose e avaliados para o diagnóstico da SHP.

De fato, em diversos estudos realizados para verificar a prevalência de SHP, observa-se a ausência de descrição de sinais de HP grave, tais como varizes esofágicas ou a ocorrência de sangramentos digestivos, quando da descrição de sua casuística ou do relato de suas metodologias (EL MAKAREM et al., 2011; ESPINOSA et al., 2012; LIMA et al., 2004; MARTÍNEZ et al., 2001; MOHAMED et al., 2002; SCHENK et al., 2002).

Em relação à HP de etiologia não cirrótica, a infecção pelo *Schistosoma mansoni* (*S. mansoni*) na sua forma crônica e grave, a EHE, se destaca como causa relevante de HP na região Nordeste do Brasil (BRASIL, 2012b). Adicionalmente, a coinfeção pelos VHB ou VHC determina a DHM nesses pacientes (SANGHVI; HOTEZ; FENWICK, 2013). No Brasil, a descrição da prevalência de coinfeção teve variação de 4,4% a 23,3%, a depender do local da seleção da amostra ou método empregado para a pesquisa dos marcadores virais (SERUFO; LAMBERTUCCI, 1997).

Descreve-se que a resposta imunológica à infecção pelo *S. mansoni* interfere na forma como o hospedeiro responde à infecção pelo VHC, impedindo uma resposta adequada a esse

vírus e promovendo maior fibrogênese (SANGHVI; HOTEZ; FENWICK, 2013). Há relatos sobre a ocorrência de fibrose hepática mais avançada em coinfectados, o que levaria à doença hepática mais grave, embora nem todos os estudos envolvendo coinfectados confirmem essa evolução (SANGHVI; HOTEZ; FENWICK, 2013).

Estudo desenvolvido em nosso meio com o objetivo de verificar a ocorrência da SHP em pacientes com cirrose candidatos ao Tx de fígado observou a presença de DHM em 64% da amostra. Nessa série, a frequência de SHP foi de 45,5%, mais elevada que a observada em pacientes com cirrose pura ou com HP não cirrótica (MACÊDO et al., 2010).

Esse dado pode sugerir que nos pacientes com DHM, a associação de diferentes mecanismos fisiopatológicos de HP em um mesmo paciente, ou seja, a HP pré-sinusoidal associada ao hiperfluxo decorrente da esplenomegalia presentes na EHE, e a HP sinusoidal associada ao estado de circulação hiperdinâmica na cirrose, torne a HP mais grave e com isso proporcione maior ocorrência de SHP.

## 2.1 AS CAUSAS DE HIPERTENSÃO PORTAL

As infecções crônicas pelo VHB, VHC e consumo abusivo de etanol destacam-se como as principais causas de cirrose nos países desenvolvidos e nesses pacientes com cirrose hepática a HP é a principal causa de morbimortalidade (SEO; SHAH, 2011).

No Brasil, a taxa de mortalidade por cirrose no ano de 2010, na faixa etária de 50 a 59 anos, foi de 30/100.000 habitantes (BRASIL, 2012a). Esse dado situa a cirrose como uma das cinco principais causas definidas de morte no país (BRASIL, 2012a).

A prevalência da infecção pelo VHC na população brasileira varia de 2,5 a 10%, sendo a maioria do sexo masculino, com evolução para cronicidade em até 80% dos infectados não tratados e desses, cerca de 20% evoluem para cirrose (BRASIL, 2011).

A evolução para a forma crônica da infecção pelo VHB ocorre em até 10% dos indivíduos adultos infectados e desses, cerca de 25% desenvolvem cirrose (BRASIL, 2008). Em pacientes coinfectados pelo VHB e VHC, existe um maior risco de evolução para cirrose (BRASIL, 2008).

No Brasil uma causa importante de HP não cirrótica é a infecção pelo *S.mansoni*, que afeta cerca de 6 milhões de indivíduos, principalmente no Nordeste do país, sendo considerada uma endemia e grave problema de saúde pública (BRASIL, 2012b).

No estado de Pernambuco essa infecção ocorre em quase metade dos municípios, sobretudo naqueles localizados na Zona da Mata, região na qual a maioria tem prevalência superior a 10% (BRASIL, 2012b; FAVRE et al., 2006).

A forma hepatoesplênica da doença, que é acompanhada de HP, se desenvolve em até 10% dos indivíduos parasitados pelo *S. mansoni*, ocorre principalmente nas áreas de maior prevalência, em indivíduos imunogeneticamente predispostos e está correlacionada à intensidade da infecção (BARSOUM; ESMAT; EL-BAZ, 2013).

## 2.2 O SISTEMA VENOSO PORTAL E A HIPERTENSÃO PORTAL

A veia porta é formada pela confluência das veias esplênica e mesentéricas superior e inferior, para as quais é drenado o fluxo sanguíneo venoso de todo o aparelho gastrointestinal (MARTINELLI, 2004).

No hilo hepático a veia porta se divide para suprir o fluxo sanguíneo dos lobos hepáticos e vai se bifurcando até seus ramos terminais, os sinusóides. Desses, o fluxo sanguíneo segue para as veias centrolobulares que drenam para as veias hepáticas e dessas para a veia cava inferior (MARTINELLI, 2004).

Ao sistema venoso portal, assim como a qualquer vaso sanguíneo, se aplica a lei da mecânica dos fluidos, derivada da lei de Ohm e adaptada por Poiseulli, e se admite que a Pressão (P) exercida por um fluido em um vaso é igual ao produto da Resistência (R) a esse fluido, pelo Fluxo (F) do fluido no vaso:  $P = R \times F$  (MOREIRA, 2008). Dessas variáveis, apenas a resistência não pode ser determinada diretamente. Então Poiseulli inferiu que a resistência é diretamente proporcional à viscosidade do fluido ( $\eta$ ) e ao comprimento do vaso (L) e inversamente proporcional ao raio do vaso (r) elevado à sua quarta potência ( $R = \eta L / r^4$ ) (MOREIRA, 2008).

Nesse sentido, qualquer evento no sistema venoso portal que aumente a resistência ao seu fluxo sanguíneo ou o aumento nesse mesmo fluxo, contribui para o desenvolvimento da HP. Destacando a importância do fator resistência vascular hepática, um evento que reduza o raio do vaso à metade, contribui para o aumento da resistência ao fluxo em 16 vezes (MOREIRA, 2008).

No fígado com cirrose e na EHE o fator primário no desenvolvimento da HP é o aumento da RVIH ao fluxo sanguíneo portal. Na cirrose o aumento na RVIH é atribuído à distorção da arquitetura do fígado, o componente estrutural da RVIH. Esse fator mecânico, caracterizado pela fibrose perissinusoidal, com formação de nódulos, remodelamento vascular

sinusoidal e oclusão vascular sinusoidal, desencadeia a HP sinusoidal (GARCÍA-PAGÁN; GRACIA-SANCHO; BOSCH, 2012).

No entanto, nas últimas duas décadas, foi introduzido o conceito do componente dinâmico da RVH, composto pelo desequilíbrio na regulação do tônus vascular que se torna aumentado na microcirculação hepática (GARCÍA-PAGÁN; GRACIA-SANCHO; BOSCH, 2012).

Já no paciente com EHE o evento primário causador da HP também é o aumento na RVIH por fibrose nos ramos terminais intra-hepáticos da veia porta, secundária à deposição de ovos do *S. mansoni*, sem afetar a região dos vasos sinusoidais ou os hepatócitos, e por isso chamada de HP pré-sinusoidal. Na EHE também está presente a esplenomegalia, pelo estímulo imunológico do parasito ao sistema retículoendotelial, que contribui para o aumento no fluxo sanguíneo portal (GRAY et al., 2011).

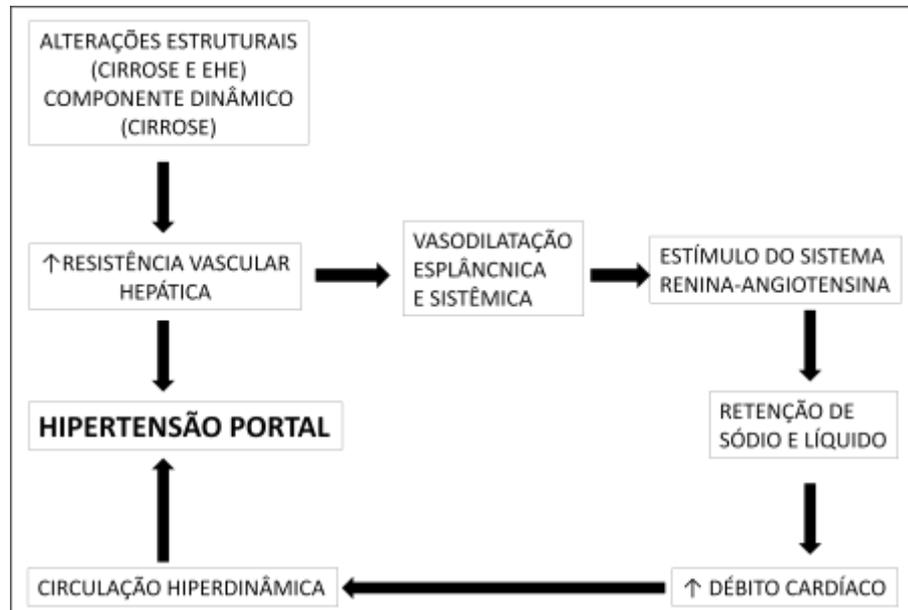
O modelo de HP mais estudado tem sido o da cirrose hepática, diante de sua relevância nos países desenvolvidos. Nesses pacientes, o componente dinâmico da HP é descrito como responsável por um aumento de até 30% da RVIH na cirrose (BHATHAL; GROSSMAN, 1985; SEO; SHAH, 2011).

Para explicar esse componente dinâmico, relata-se que as células endoteliais sinusoidais assumem um fenótipo vasoconstrictor e aumentam a produção de substâncias vasoconstrictoras, destacando-se a Angiotensina II, substâncias alfa-adrenérgicas e a Endotelina-1 (ET1) (SEO; SHAH, 2011). Adicionalmente, ocorre redução na liberação de substâncias vasodilatadoras, em especial o Óxido Nítrico (NO), o mais potente vasodilatador envolvido na regulação do tônus vascular hepático. Esse desequilíbrio na regulação do tônus vascular hepático promove a contração de diferentes células, tais como as células estreladas hepáticas, miofibroblastos e as células musculares lisas vasculares, com aumento da atividade proliferativa e fibrogênica, aumentando o tônus vascular hepático e a RVIH (GARCÍA-PAGÁN; GRACIA-SANCHO; BOSCH, 2012).

Ainda na cirrose, o outro fator que atua na elevação da pressão portal, secundário ao aumento da RVIH, é o aumento no fluxo sanguíneo portal, decorrente da vasodilatação esplâncnica. Em resposta a esse aumento da RVIH, na vasculatura esplâncnica ocorre superprodução de vasodilatadores e diminuição da resposta vascular aos vasoconstrictores (BOSCH et al., 2010). A vasodilatação esplâncnica, considerada a principal causa do aumento no fluxo sanguíneo portal na cirrose, reduz o volume sanguíneo arterial efetivo levando à hipotensão arterial que ativa os barorreceptores, o sistema nervoso simpático e o sistema Renina-Angiotensina, promovendo liberação de vasoconstrictores. Entretanto os vasos

esplâncnicos são resistentes à atuação dos vasoconstrictores, persistindo a vasodilatação esplâncnica (IWAKIRI; GROSZMANN, 2006).

**Figura 1** - Fisiopatologia da hipertensão portal



**Fonte:** elaborada com base em García-Pagán; García-Sancho; Bosch (2012, p. 459)

O resultado final desse desequilíbrio na liberação e atuação de substâncias vasoativas é a circulação hiperdinâmica, caracterizada pela vasodilatação esplâncnica, pressão arterial média reduzida, aumento da frequência cardíaca e débito cardíaco, promovendo aumento no fluxo sanguíneo portal e agravando a HP (SEO; SHAH, 2011).

Adicionalmente, estudos experimentais têm demonstrado que a angiogênese promove a formação de colaterais portossistêmicas a partir de vasos sanguíneos pré-existent, por estímulo do fator de crescimento endotelial vascular e contribui para o aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico (ALLER et al., 2007; FERNANDEZ et al., 2005). As colaterais portossistêmicas promovem o retorno do fluxo sanguíneo portal à circulação sistêmica sem que passe pelo fígado, contendo substâncias vasoativas que podem atuar em outros órgãos, como o pulmão, desencadeando a vasodilatação, desenvolvimento das DVIP e da SHP (ZHANG et al., 2009).

### 2.3 A MEDIDA DA PRESSÃO NO SISTEMA VENOSO PORTAL

A medida da pressão portal pode ser realizada diretamente através da punção da veia porta, embora, para tal, seja necessária a laparotomia, devido à localização anatômica (MYERS; TAYLOR, 1956). Entretanto, há várias décadas desenvolveu-se método menos invasivo, que é a medida do gradiente de pressão venosa hepática (GPVH). Esse gradiente é a diferença entre a pressão venosa hepática ocluída e a pressão venosa hepática livre (MYERS; TAYLOR, 1956) e tem sido o método de escolha para avaliar a pressão portal nos pacientes com cirrose (MERKEL; MONTAGNESE, 2011; THALHEIMER et al., 2011).

O GPVH é avaliado através da cateterização da veia hepática. A medida da pressão de um ramo da veia hepática ocluída reflete a pressão do espaço sinusoidal e o ponto de referência é a pressão venosa hepática livre, medida na veia hepática ou na veia cava inferior (MYERS; TAYLOR, 1956). Quando a diferença de pressão entre as duas medidas é maior que 6 mmHg, reflete a HP nas suas causas sinusoidal e pós-sinusoidal (MYERS; TAYLOR, 1956).

No entanto, diferente do demonstrado na HP sinusoidal e pós-sinusoidal, a medida do GPVH não reflete a pressão da veia porta na HP pré-sinusoidal (MYERS; TAYLOR, 1956), decorrente, por exemplo, da EHE, conforme demonstrado também em clássico estudo da hemodinâmica da HP na esquistossomose (COUTINHO, 1968). A HP de pacientes com EHE representa o modelo de um bloqueio intra-hepático pré-sinusoidal, com padrão hemodinâmico caracterizado por elevado nível pressórico na veia porta e esplênica, combinado com pressão sinusoidal normal ou levemente elevada (COUTINHO, 1968). Nesses casos, apenas a medida direta da pressão na veia porta ou na veia esplênica reflete a real medida da HP (COUTINHO, 1968).

A variação normal do gradiente de pressão no sistema venoso portal é de 1-5 mmHg (DITTRICH *et al.*, 2010). Acima desses valores considera-se que existe HP, e quando esse gradiente ultrapassa 10 mmHg a 12 mmHg, ocorrem complicações tanto no aparelho gastrointestinal, com a formação de colaterais portossistêmicas, varizes esofágicas e sangramento digestivo (GUPTA; CHEN; GROSZMANN, 1997) quanto em outros órgãos, como a síndrome hepatorenal, miocardiopatia, hipertensão portopulmonar e a SHP (IWAKIRI; GROSZMANN, 2006).

Ainda que o método da medida do GPVH seja considerado seguro, biomarcadores e métodos de imagem não invasivos para estimar a pressão no sistema venoso portal têm sido testados (SNOWDON; GUHA; FALLOWFIELD, 2012; THABUT; MOREAU; LEBREC,

2011). A ultrassonografia de abdômen com Doppler, através das medidas do diâmetro de veia porta e esplênica, diâmetro longitudinal do baço, e mais recentemente, a elastografia do fígado e baço, são métodos utilizados também para estimar a presença de varizes esofágicas e HP por cirrose (ABRALDES et al., 2012; BERZIGOTTI et al., 2010, 2013; BOLOGNESI et al., 2002; COLECCHIA et al., 2012; COTTONE et al., 1983).

Adicionalmente, estudos que testaram drogas para o tratamento da HP em pacientes com cirrose, concluíram que a presença de varizes esofágicas é a expressão clinicamente significativa da ocorrência de HP e está associada a níveis de GPVH acima de 10 mmHg (COLECCHIA et al., 2012; GROSZMANN et al., 2005). Já o sangramento digestivo por ruptura de varizes esofágicas representa o estágio mais avançado da HP no paciente com cirrose e está associado a níveis de GPVH acima de 12 mmHg (DE FRANCHIS; DELL'ERA, 2007). Ressalta-se ainda que o maior grau de HP é reconhecido como fator de risco independente para o óbito em pacientes com cirrose (ARMONIS; PATCH; BURROUGHS, 1997).

Nesse sentido, a presença de varizes esofágicas observadas através de endoscopia digestiva alta parece comprovar a ocorrência de HP mesmo sem a medida do GPVH ou a medida direta da pressão na veia porta (DE FRANCHIS; DELL'ERA, 2007).

#### 2.4 PATOGENIA DA SÍNDROME HEPATOPULMONAR

A fisiopatologia da SHP não está totalmente elucidada. Cita-se o envolvimento de diversas substâncias potencialmente vasodilatadoras que, aliadas a uma possível predisposição genética estariam envolvidas na angiogênese pulmonar e no desenvolvimento da SHP (ROBERTS et al., 2010; TANG et al., 2007; ZHANG; FALLON, 2012). Destacam-se a Endotelina e o fator de crescimento endotelial vascular, originados no fígado, e que atuam no endotélio vascular pulmonar promovendo a vasodilatação através da produção de NO e da angiogênese (TANG et al., 2007).

A Endotelina-1 (ET-1) é um aminoácido produzido pelas células endoteliais, derivado do precursor proendotelina, através da ação da enzima conversora de endotelina (ANGERIO; KOT, 1997). Diversas substâncias, tais como epinefrina, angiotensina-II, Interleucina-1, estimulam a liberação da ET-1 pelas células endoteliais (ANGERIO; KOT, 1997).

Adicionalmente, fatores físico-mecânicos, como o estresse gerado pelo aumento do fluxo sanguíneo sobre o endotélio vascular hepático, denominado *shear stress*, também induz

a liberação de ET-1 cujas propriedades vasoativas afetam tanto a circulação hepática quanto sistêmica (ANGERIO; KOT, 1997).

O pulmão é principal sítio de remoção da ET-1, através da sua ligação com receptores de ET-1 do tipo A (ET-A) e do tipo B (ET-B). O receptor ET-A se localiza na musculatura lisa vascular e é responsável pela vasoconstrição, mediada por Interleucinas. O receptor ET-B pode ser encontrado tanto na musculatura lisa vascular (ET-B<sub>1</sub>), quanto no endotélio vascular pulmonar (ET-B<sub>2</sub>). O primeiro (ET-B<sub>1</sub>) também promove vasoconstrição, assim como o receptor ET-A e o segundo (ET-B<sub>2</sub>) está envolvido no mecanismo de vasodilatação pulmonar (ANGERIO; KOT, 1997).

No indivíduo sem doença hepática subjacente ocorre um equilíbrio na atuação desses receptores para manter o tônus vascular pulmonar normal. Na presença de doença hepática crônica, parece haver maior ligação da ET-1 com os receptores ET-B<sub>2</sub> que estimulam a óxido nítrico-sintetase endotelial (e-NOS) e com isso maior liberação de NO (ANGERIO; KOT, 1997).

De fato, estudos experimentais iniciais demonstraram o aumento na produção hepática de ET-1 e de seus níveis plasmáticos, assim como nos níveis de e-NOS pulmonar, desencadeando as DVIP, o aumento no PA-aO<sub>2</sub> e a presença da SHP em animais com cirrose e HP por ligadura do ducto biliar comum (LDBC), mas não em modelos de HP sem cirrose, por ligadura parcial da veia porta (LVP) (FALLON et al., 1997; LUO; ABRAMS; FALLON, 1998). Esses modelos experimentais iniciais sugeriam a necessidade de injúria hepática para o desenvolvimento da SHP.

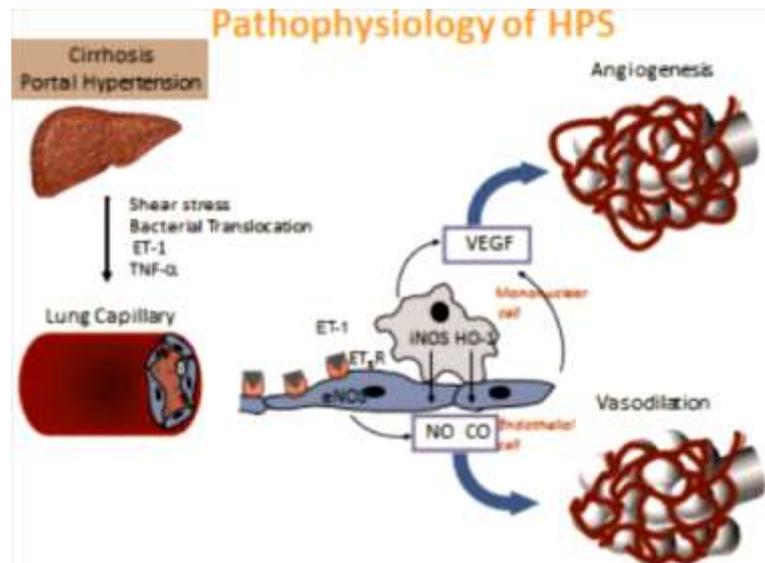
Estudo posterior que avaliou o papel da ET-1 no desenvolvimento da SHP em modelos animais com cirrose e HP por LDBC e HP sem cirrose por LVP, demonstrou que a bile e fluxo sanguíneo venoso hepático contêm concentrações significativamente mais elevadas de ET-1 em animais com LDBC comparado a animais com LVP (LIU et al., 2001). Demonstrou ainda que esses altos níveis de ET-1 se correlacionaram com o aumento na expressão da e-NOS e liberação de NO em animais com SHP.

Em seguida, outros estudos experimentais demonstraram o aumento na expressão do receptor ET-B no endotélio da microvasculatura pulmonar de animais com HP e cirrose por LDBC e HP sem cirrose por LVP (nestes após infusão de ET-1), assim como o aumento nos níveis de e-NOS e na produção de NO, não observado em animais normais (LUO et al., 2003; LUO et al., 2004). Em contraste, os níveis do receptor ET-A, que promovem vasoconstrição, não aumentaram no tecido pulmonar ou nos segmentos dos vasos pulmonares, parecendo haver um estímulo específico da ET-1 nos receptores ET-B (LUO et al., 2003).

Observou-se ainda que o aumento nos níveis dos receptores ET-B no pulmão apresentou forte correlação linear positiva com o aumento nos níveis da pressão na veia porta tanto no modelo de HP e cirrose por LDBC quanto no modelo de HP sem cirrose por LVP, demonstrando a importância da HP no desenvolvimento da SHP, mesmo na ausência de injúria hepática (LUO et al., 2003).

Mais recentemente observou-se que a *shear stress* e a ET-1 aumentam a expressão do receptor ET-B no endotélio vascular pulmonar de ratos com HP sem cirrose por LVP e que a superexpressão do receptor ET-B resulta na ativação da e-NOS mediada pela ET-1 e contribui para a SHP *in vivo* (TANG et al., 2007).

**Figura 2** - Fisiopatologia da SHP, segundo estudos experimentais



**Fonte:** Machicao; Fallon (2012. p. 12)

**Nota:** Abreviaturas: ET-1 - endotelina 1. TNF- $\alpha$  - fator de necrose tumoral  $\alpha$ . ETBR - receptor B de endotelina. eNOS - óxido nítrico sintetase endotelial. iNOS - óxido nítrico sintetase indutível.

Nesse contexto de HP associada à circulação hiperdinâmica, que aumenta o *shear stress* vascular, este um reconhecido modulador da expressão do receptor ET-B (LING et al., 2004), destaca-se a importância da HP no desenvolvimento da SHP independentemente da sua etiologia (MACHICAO; FALLON, 2012).

## 2.5 DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME HEPATOPULMONAR

A SHP é definida como uma tríade clínica, caracterizada por um defeito na oxigenação induzido pela presença de DVIP, em pacientes com doença hepática ou HP (MACHICAO; FALLON, 2012).

Relata-se não haver sinais ou sintomas patognomônicos da SHP (RODRÍGUEZ-ROISIN et al., 2004). Dispneia e platipneia podem ser observados desde a fase inicial, mas são inespecíficos. A presença de aranhas vasculares, sinal característico de doença hepática em estágio avançado, já foi associada à ocorrência de SHP. A cianose periférica e o hipocratismo digital podem ser observados na forma mais grave da SHP e estão associados à presença de hipoxemia (HIRA et al., 2003).

Em 2004 ocorreu publicação propondo a padronização na investigação diagnóstica da SHP e na sua definição, o que contribuiria para a comparação entre os diversos estudos (RODRÍGUEZ-ROISIN et al., 2004). Segundo essa padronização, a SHP é diagnosticada em pacientes com doença hepática, na presença de DVIP e com a análise de gases arteriais que demonstre  $PA-aO_2 \geq 15$  mmHg com o paciente em repouso, respirando ar ambiente, em nível do mar. Para os pacientes com idade superior a 64 anos é recomendado o critério do  $PA-aO_2 \geq 20$  mmHg (RODRÍGUEZ-ROISIN et al., 2004).

A classificação da gravidade da síndrome varia de leve a muito grave, de acordo com a pressão parcial arterial de  $O_2$  ( $PaO_2$ ) e tem significado prognóstico (SCHIFFER et al., 2006).

**Figura 3** - Quadro de classificação da gravidade da síndrome hepatopulmonar

Estágio	$PaO_2$ (mmHg)
Leve	$\geq 80$
Moderado	$\geq 60$ e $< 80$
Grave	$\geq 50$ e $< 60$
Muito grave	$< 50$

**Fonte:** elaborada com base em Rodríguez-Roisin et al. (2004, p. 863)

Baseado no conceito da SHP, o seu diagnóstico pode ser feito através de exames complementares que comprovem a presença das DVIP e de alterações das trocas gasosas nos pacientes com doença hepática (RODRÍGUEZ-ROISIN et al., 2004).

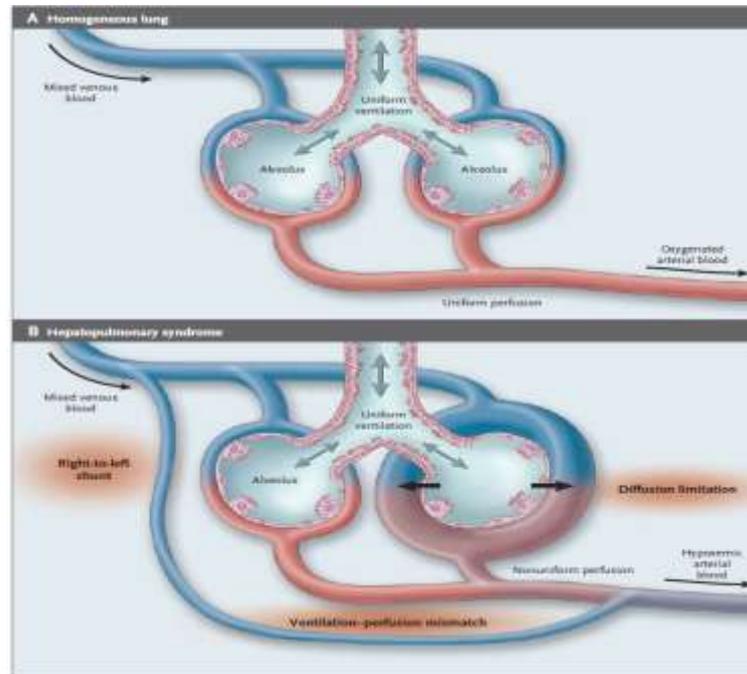
O substrato anatômico e principal alteração estrutural da SHP é a presença de DVIP. Nos casos mais graves da SHP, ocorrem angiogênese pulmonar e comunicações arteriovenosas pulmonares propriamente ditas. Nesses casos, a resposta à oferta de O<sub>2</sub> é reduzida mesmo quando este é administrado em elevadas concentrações, enquanto na presença de DVIP sem comunicações arteriovenosas pulmonares propriamente ditas esta resposta é bastante satisfatória (KROWKA; CORTESE, 1994).

#### **a) dilatações vasculares intrapulmonares**

Nos indivíduos normais em repouso, o diâmetro dos capilares pulmonares pode alcançar até 15 µm e o PA-aO<sub>2</sub> é considerado normal até 8 mmHg (STICKLAND et al., 2004). Durante o exercício aeróbico supõe-se que exista abertura fisiológica de comunicações arteriovenosas anatômicas, contribuindo para piora nas trocas gasosas pulmonares (STICKLAND et al., 2004). A presença deste *shunt* intrapulmonar fisiológico foi observada através de ecocardiografia com contraste, realizada durante teste ergométrico, quando a análise de gases arteriais revelava PA-aO<sub>2</sub> superior a 12 mmHg (STICKLAND et al., 2004).

Nos pacientes com SHP as DVIP ocorrem mesmo em repouso, podem chegar a 500 µm de diâmetro, localizam-se próximas às unidades de trocas gasosas e predominam nos campos pulmonares inferiores, onde o efeito gravitacional resulta em aumento do fluxo sanguíneo (HERVÉ et al., 1998). Menos frequentemente, estas alterações vasculares pulmonares se revelam como comunicações arteriovenosas propriamente ditas (RODRÍGUEZ-ROISIN et al., 2004).

**Figura 4** - Representação da vascularização pulmonar normal e com dilatações vasculares

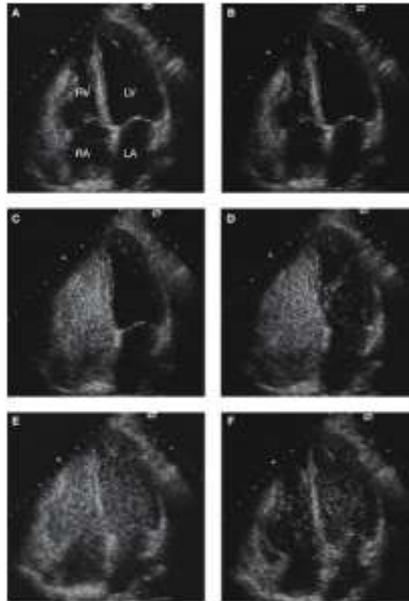


**Fonte:** Rodríguez-Roisin; Krowka (2008, p. 2384).

Baseados na padronização da investigação diagnóstica, dois métodos podem ser utilizados para a confirmação da presença de DVIP: a ecocardiografia com contraste e a cintilografia de perfusão pulmonar com macroagregados de albumina marcados com Tecnécio-99m ( $^{99m}\text{TcMAA}$ ) (RODRÍGUEZ-ROISIN et al., 2004).

Atualmente a ecocardiografia com contraste é o método preferido para o diagnóstico das DVIP, por excluir as comunicações intracardíacas durante sua realização, as quais são responsáveis por resultados falso-positivos, que podem ocorrer quando se utiliza a  $^{99m}\text{TcMAA}$  (ABRAMS et al., 1995; FRAZIN, 2007). As imagens obtidas pela ecocardiografia com contraste são consideradas sugestivas de DVIP quando o átrio esquerdo é contrastado entre o 4º e 6º ciclos, após a opacificação do átrio direito, na ausência de comunicação intracardíaca (VEDRINNE et al., 1997).

**Figura 5** - Ecocardiografia transtorácica com contraste



**Fonte:** Schifer et al. (2006, p. 1431)

**Nota:** A - Quatro câmaras cardíacas sem contraste. B - Um ciclo cardíaco após introdução do contraste e início da opacificação de Atrio Direito (RA) e Ventrículo Direito (RV). C - Opacificação completa de RA e RV. D a F - sequência de opacificação de Átrio Esquerdo (LA) e Ventrículo Esquerdo (LV) após três ciclos cardíacos.

O normal é que as partículas do contraste sejam impactadas nos capilares pulmonares de diâmetro normal e absorvidas ou que sejam observadas tardiamente e em pequeno número no átrio esquerdo pela presença do *shunt* fisiológico (VEDRINNE et al., 1997). Considera-se presente a comunicação intracardiaca quando o contraste chega precocemente ao átrio esquerdo, antes do 4º ciclo (FRAZIN, 2007).

A  $^{99m}\text{TcMAA}$  também pode ser utilizada para a quantificação do grau das DVIP, de acordo com a maior captação extrapulmonar dos macroagregados, que apresentam diâmetro superior a 20  $\mu\text{m}$  e ultrapassam apenas os capilares pulmonares dilatados (ABRAMS et al., 1995; KROWKA et al., 2000).

#### **b) análise de gases arteriais**

As DVIP dificultam a difusão das moléculas de  $\text{O}_2$  do alvéolo para o centro do capilar pulmonar, onde normalmente se ligam às moléculas de hemoglobina (Hb) formando a oxihemoglobina, que distribuirá  $\text{O}_2$  para os diversos tecidos (WEST, 2012). Nesses vasos dilatados também ocorre hiperfluxo sanguíneo, causado pela HP, o que reduz o tempo disponível para a ligação da molécula de  $\text{O}_2$  com a molécula de Hb, proporcionando o

aumento no PA-aO<sub>2</sub> (RODRÍGUEZ-ROISIN et al., 2004). A elevação deste gradiente, associada à falência do mecanismo de vasoconstricção pulmonar, devido à falha dos receptores de *ET-1* em regular o tônus vascular pulmonar, promoveria hipoxemia arterial (RODRÍGUEZ-ROISIN et al., 2004).

Estudos que avaliaram o papel da mensuração da saturação periférica de O<sub>2</sub> na triagem de pacientes com cirrose hepática, através da oximetria digital, têm demonstrado que este exame não invasivo e rápido poderia ser útil na avaliação da ortodeoxia (queda da saturação periférica de O<sub>2</sub> em mais de 4 pontos percentuais ao modificar a posição de decúbito para ortostática) e na detecção da hipoxemia em candidatos ao Tx de fígado (ARGUEDAS et al., 2007; DEIBERT et al., 2006). A oximetria digital é também considerada economicamente viável, revelando relação custo-efetividade melhor que a aplicação de questionário para dispnéia, além de seu emprego ter sido associado à melhora na sobrevida dos candidatos ao Tx de fígado, se comparado à não realização de qualquer triagem para SHP nestes pacientes (ROBERTS; ARGUEDAS; FALLON, 2007).

Embora a ortodeoxia também já tenha sido associada à SHP, seu mecanismo fisiopatológico permanece não suficientemente esclarecido (GÓMEZ et al., 2004). Contudo, valores de ponto de corte ainda não foram validados para sua utilização como critério diagnóstico da SHP. Alguns autores propõem caracterizar ortodeoxia quando a saturação periférica de O<sub>2</sub> reduz em percentuais superiores a 5% ou quando a PaO<sub>2</sub> apresenta redução em níveis maiores que 4 mmHg (GÓMEZ et al., 2004).

Salienta-se, entretanto que, por superestimar a oxigenação arterial, a oximetria digital realizada como exame de triagem pode não identificar os casos mais leves da SHP, nos quais se observa apenas elevação no PA-aO<sub>2</sub>, naqueles pacientes ainda sem hipoxemia (ABRAMS; SANDERS; FALLON, 2002). Ressalta-se que o PA-aO<sub>2</sub> inclui tanto a pressão parcial arterial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) quanto a PaO<sub>2</sub> no seu cálculo e tem mostrado ser mais sensível do que a própria PaO<sub>2</sub> no diagnóstico da SHP (RODRÍGUEZ-ROISIN; AGUSTÍ; ROCA, 1992; SCHENK et al., 2002).

Sugere-se não ser possível prescindir da análise de gases arteriais desde o primeiro atendimento ao paciente cirrótico candidato ao Tx de fígado, além de haver orientação para utilizar a própria gasometria arterial como exame de triagem na investigação de SHP e prosseguir a investigação apenas nos casos de PA-aO<sub>2</sub> elevado ou de hipoxemia (ABRAMS; SANDERS; FALLON, 2002; MAZZEO et al., 2006). A recomendação atual, portanto, é que a análise de gases arteriais deve ser realizada para a confirmação diagnóstica da SHP (RODRÍGUEZ-ROISIN et al., 2004).

## 2.6 AS CAUSAS DE HIPERTENSÃO PORTAL E A OCORRÊNCIA DE SINDROME HEPATOPULMONAR

Os relatos de prevalência da SHP são frequentes em estudos que envolvem pacientes com cirrose e menos frequentes em pacientes com HP sem cirrose, havendo também descrição da SHP em pacientes com insuficiência hepática aguda, sem cirrose ou HP.

Observa-se maior ocorrência de SHP em pacientes com comprometimento da função hepática conforme relatos de estudos que envolveram pacientes cirróticos candidatos ao Tx de fígado (FERREIRA et al., 2008; FREIRE et al., 2007; MOHAMMAD ALIZADEH et al., 2006; SCHENK et al., 2002, 2003). Existem, contudo, estudos contrários a essa associação do grau de comprometimento da função hepática com SHP (LIMA et al., 2004; PAROLIN et al., 2002).

Outro fator que pode interferir na descrição da prevalência da SHP é o critério diagnóstico utilizado na análise de gases arteriais para a definição de caso da SHP. Quanto menor a  $PaO_2$  utilizada para o diagnóstico, maior o valor preditivo positivo e quanto maior o  $PA-aO_2$  maior o valor preditivo negativo (SCHENK et al., 2002). Atualmente há uma sugestão para que se utilize a  $PA-aO_2 \geq 15$  mmHg ( $\geq 20$ mmHg para  $> 64$  anos) para o diagnóstico da SHP e a  $PaO_2$  para a classificação de sua gravidade (RODRÍGUEZ-ROISIN et al., 2004). No entanto, não há uniformidade nos diversos estudos publicados.

De fato, a depender do critério da análise de gases arteriais utilizado para o diagnóstico da SHP, a descrição da sua prevalência em pacientes com cirrose variou de 4 a 32%, limitando a comparação entre os diversos estudos.

Em cirróticos candidatos ao Tx de fígado, estudos que utilizaram o  $PA-aO_2 \geq 15$  mmHg, apresentaram frequência da SHP que variou de 15% (FERREIRA et al., 2008) a 17,5% (MARTÍNEZ et al., 2001).

Ao se considerar como critério diagnóstico de análise de gases arteriais a  $PaO_2 < 70$ mmHg,  $PA-aO_2 > 20$  mmHg ou  $PA-aO_2$  corrigida para idade, a frequência da SHP variou de 4% a 21,7% (ABRAMS et al., 1995; AGARWAL et al., 2013; ALLER et al., 1999; DEIBERT et al., 2006; ESPINOSA et al., 2012; HIRA et al., 2003; KARABULUT et al., 2006; LIMA et al., 2004; MOHAMMAD ALIZADEH et al., 2006; PAROLIN et al., 2002) em estudos que também envolveram cirróticos.

Por outro lado, estudos que avaliaram a ocorrência da SHP em cirróticos com HP e que fizeram referência à presença de varizes esofágicas na amostra estudada, a frequência da SHP variou de 27,6% (DE et al., 2002) a 32% (SCHENK et al., 2002), mesmo utilizando

critérios diagnósticos da análise de gases arteriais com menor sensibilidade para o diagnóstico, como a  $PaO_2 < 70\text{mmHg}$  e/ou  $PAaO_2 > 20\text{mmHg}$ , sugerindo que a HP clinicamente refletida pela presença de varizes esofágicas (COLECCHIA et al., 2012; DE FRANCHIS; DELL'ERA, 2007), poderia ser o fator preponderante no desenvolvimento da SHP (SCHENK et al., 2002; ZHANG; FALLON, 2012).

Em pacientes com HP sem cirrose a frequência de SHP variou de 8% (DE; SEM; SANYAL, 2000) a 9,7% (KAYMAKOGLU et al., 2003), também utilizando como critério diagnóstico da análise de gases arteriais a  $PaO_2 < 70\text{mmHg}$  ou  $PA-aO_2 > 20\text{ mmHg}$ .

A descrição de SHP em pacientes com EHE é rara no Brasil. Na literatura há referência à presença de micro-fístulas arteriovenosas intrapulmonares, secundárias a processos necrótico-exsudativos nas paredes vasculares e ainda à neoformação capilar, situada próxima aos granulomas intra ou para-arteriais, pela deposição local de ovos do *S. mansoni*, os quais chegam à circulação pulmonar através de colaterais portossistêmicas (DE FARIA et al., 1959; PEDROSO, 1989). Esta descrição pode corresponder à SHP, embora tenha sido designada como a forma cianótica ou síndrome cianótica da esquistossomose mansônica.

Em estudo sobre alterações de trocas gasosas em uma série de 134 pacientes com HP esquistossomótica, 38% apresentaram redução da  $PaO_2$  e/ou aumento no  $PA-aO_2$ , revelando o que seriam formas iniciais da síndrome cianótica esquistossomótica (GUIMARÃES et al., 1977).

Até o ano de 2009 havia na literatura apenas relato de caso isolado da SHP em paciente com esquistossomose (AL-MOAMARY; ALTRAIF, 1997) , quando então se publicou estudo realizado no HC-UFPE, que avaliou 84 adultos com fibrose periportal esquistossomótica para o diagnóstico de SHP, excluindo os casos de coinfeção por HCV/HBV, bem como outras causas de cirrose (FERREIRA et al., 2009). Nessa série se observou a ocorrência da SHP em 6% dos pacientes com fibrose periportal por *S. mansoni* e em 10% daqueles que apresentavam a EHE. Ressalta-se, no entanto, que não há referência à presença de HP com varizes esofágicas nos pacientes com EHE avaliados nesse estudo.

Em outro estudo realizado no HC-UFPE e que avaliou cirróticos candidatos ao Tx de fígado para a ocorrência de SHP, observou-se a associação de EHE em 64% da amostra (MACÊDO et al., 2010). Nessa série a frequência de SHP foi de 45,5%, superior ao relatado em outras séries que avaliaram cirróticos em lista de Tx de fígado. Especulou-se então, que a frequência elevada de SHP poderia ter ocorrido em virtude da presença adicional de EHE nos pacientes com cirrose por VHB/VHC, uma vez que esta característica diferenciou a amostra de outros estudos que avaliaram candidatos ao Tx de fígado para o diagnóstico SHP.

Até o momento não se encontraram relatos de estudos envolvendo pacientes coinfectados EHE e VHC/VHB em relação à ocorrência de SHP. Especula-se, entretanto, que os pacientes com DHM, portanto dois mecanismos sobrepostos de HP, pré-sinusoidal e sinusoidal, apresentem níveis mais elevados de HP quando comparados a pacientes com cirrose isoladamente ou EHE pura e assim desenvolvam com maior frequência complicações da HP, como a SHP.

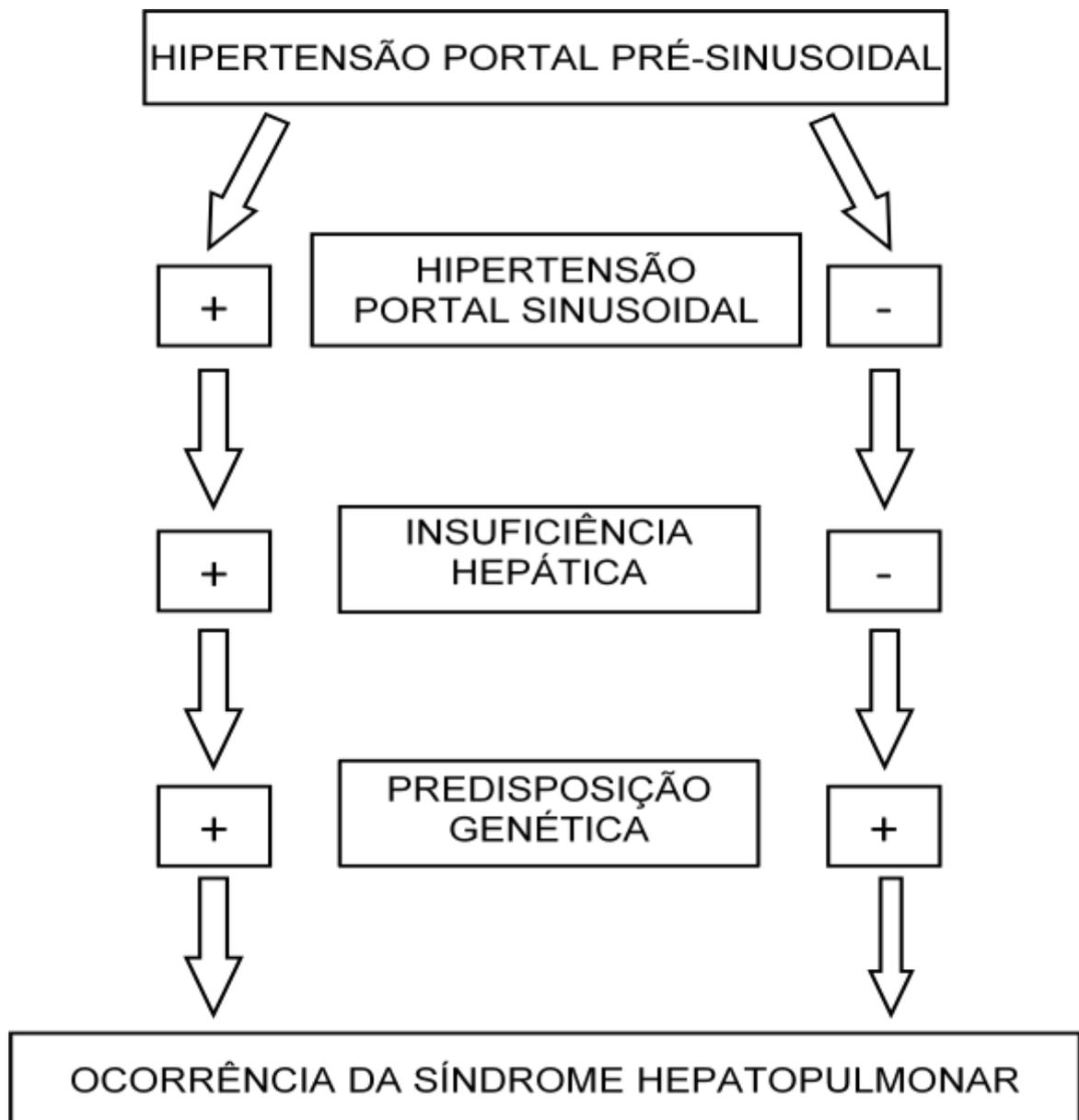
### 3 MODELO TEÓRICO E HIPÓTESE

A seguir é apresentada a figura ilustrativa do modelo teórico do estudo e descrita a hipótese elaborada para o estudo.

#### 3.1 MODELO TEÓRICO

O modelo teórico do estudo é apresentado na figura abaixo.

**Figura 6** – Modelo teórico da ocorrência da SHP em pacientes com EHE e DHM



### 3.2 HIPÓTESE

A frequência da síndrome hepatopulmonar é maior na doença hepática crônica de etiologia mista quando comparada à esquistossomose hepatoesplênica.

## 4 OBJETIVOS

São descritos a seguir o objetivo geral do estudo bem como os objetivos específicos.

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a ocorrência da síndrome hepatopulmonar em pacientes com HP e varizes esofágicas por esquistossomose ou por doença hepática crônica mista e identificar os fatores associados à síndrome hepatopulmonar.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para executar o objetivo geral foram traçados os seguintes objetivos específicos:

- a) comparar a ocorrência da síndrome hepatopulmonar entre os pacientes com HP e varizes esofágicas por esquistossomose e por doença hepática crônica mista e;
- b) descrever e comparar as características biológicas, clínicas e laboratoriais, análise de gases arteriais, parâmetros endoscópicos e ultrassonográficos de HP nos pacientes com e sem síndrome hepatopulmonar.

## 5 MÉTODO

Nesta seção são descritos o desenho do estudo, a operacionalização da pesquisa, a análise dos dados e as limitações metodológicas do estudo.

### 5.1 DESENHO DO ESTUDO

O estudo é do tipo corte seccional com caráter analítico.

O desenho do estudo foi de corte seccional por se desconhecer a prevalência da síndrome hepatopulmonar em pacientes com hipertensão portal por esquistossomose hepatoesplênica e por doença hepática crônica de etiologia mista e por ser este estudo a primeira aproximação do problema, que poderá levantar hipóteses a serem exploradas em estudos subseqüentes.

O caráter analítico se observa ao se analisar a associação da SHP com a causa da hipertensão portal, as características biológicas, clínicas, laboratoriais, a classificação da gravidade da doença hepática pelos critérios Child-Pugh e *MELD* e com os parâmetros endoscópicos e ultrassonográficos de hipertensão portal.

### 5.2 OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA

Nesta seção é descrito qual a população estudada na pesquisa, bem como o local do estudo. A seguir são relatados o tipo de amostragem e a definição do tamanho da amostra, bem como a definição de termos e a operacionalização e categorização das variáveis. São também relatados os métodos de coleta e de processamento dos dados coletados. É também descrita nesta seção a qualidade dos instrumentos de medida e a padronização das técnicas utilizadas pelos instrumentos.

#### 5.2.1 População da Pesquisa e Local do Estudo

São descritos a seguir a população estudada e o local onde foi realizado o estudo.

### 5.2.1.1 População do estudo

Foram investigados para o diagnóstico de SHP, pacientes com idade superior a 18 anos, oriundos dos Ambulatórios de Hepatologia e de Esquistossomose do HC-UFPE. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde da UFPE (CCS), Registro CEP/CCS/UFPE N°396/2010.

O atendimento no ambulatório de Hepatologia, que acontece duas vezes por semana, tem fluxo de cerca de 30 pacientes por dia de atendimento. O atendimento no ambulatório de Esquistossomose funciona duas vezes por semana, com fluxo de 15 pacientes por dia de atendimento.

Para seleção dos pacientes para o estudo, nos dois referidos ambulatórios, inicialmente foram analisados os prontuários dos pacientes agendados para o atendimento, de acordo com a demanda de cada ambulatório e selecionados aqueles referentes aos prontuários em que houvesse descrição da presença de HP com varizes esofágicas por EHE e DHM. Uma vez que os referidos ambulatórios de Esquistossomose e Hepatologia são centros de referência no atendimento de pacientes com EHE e doença hepática, respectivamente, existe uma rotina de descrição nos prontuários, dos laudos da endoscopia digestiva e da US de abdômen, por ocasião da investigação diagnóstica para EHE e cirrose.

Em seguida, durante a rotina de assistência médica, os pacientes selecionados foram convidados a participar do estudo após leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Aqueles que concordaram em participar foram submetidos à entrevista e a questionário elaborado especificamente para o estudo e seguiram para as demais etapas descritas no método de coleta de dados.

### 5.2.1.2 Critérios de Inclusão

Para todos os grupos:

Adultos oriundos dos ambulatórios de Hepatologia e de Esquistossomose do HC-UFPE com hipertensão portal confirmada pela presença de varizes esofágicas (descrição no prontuário do resultado de endoscopia digestiva alta) por EHE e DHM, que concordaram em se submeter às etapas do estudo, após leitura e assinatura do TCLE.

Para o grupo I- EHE:

Pacientes com HP e varizes esofágicas, com história de contato com águas em zona endêmica para *S. mansoni*, US de abdômen compatível com EHE (fibrose periportal e esplenomegalia).

Para o grupo II- DHM:

Pacientes com HP e varizes esofágicas, com história de contato com águas em zona endêmica para *S. mansoni* e marcadores virais positivos para VHB ou VHC, ou com passado de consumo abusivo de bebida alcoólica descrito em prontuário (acima de 80g/dia para o sexo masculino e 40g/dia para o sexo feminino). Ultrassonografia de abdômen compatível com EHE (fibrose periportal e esplenomegalia) e cirrose (fibrose fina difusa no parênquima).

### 5.2.1.3 Critérios de Exclusão

Para todos os grupos:

- a) esplenectomia prévia ao estudo;
- b) consumo de bebida alcoólica nos seis meses que antecederam a inclusão no estudo ou recidiva do consumo durante a participação no estudo;
- c) doença cardiopulmonar grave;
- d) presença de *shunt* intracardíaco (comunicação interatrial ou forâmen oval patente) observado na ecocardiografia.

Para o grupo II:

- a) US de abdômen compatível com EHE e presença de VHB ou VHC ou passado de consumo abusivo de bebida alcoólica sem confirmação da presença de cirrose na US de abdômen e;
- b) vigência de tratamento para VHB ou VHC.

### 5.2.2 Tipo de Amostragem e Definição do Tamanho da Amostra

A seguir é descrito o tipo de amostragem e o cálculo do tamanho da amostra.

### 5.2.2.1 Tipo de Amostragem

A amostra foi de conveniência e comportou a demanda espontânea e consecutiva do atendimento aos pacientes realizado nos Ambulatórios de Hepatologia e Esquistossomose, no período indicado para o estudo.

### 5.2.2.2 Definição do Tamanho da Amostra

O cálculo da amostra foi baseado nos seguintes dados:

- a) tipo de estudo: Prevalência com comparação entre grupos (comparação de proporções);
- b) valor inferior de prevalência da SHP em cada grupo, segundo referencial bibliográfico:

Grupo I - 10%

Grupo II – 35,7%

- c) erro de 5%;

- d) poder do teste de 80%.

Considerando comparar proporções, a ocorrência de SHP nos dois grupos estudados, baseado no menor valor de prevalência encontrado na literatura para cada grupo (FERREIRA et al., 2009; MACÊDO et al., 2010), com nível de confiança de 95%, erro de 5% e poder de 80%, o tamanho da amostra em cada grupo resultou em:

Grupo I- EHE - 62 pacientes

Grupo II- DHM - 62 pacientes

Tamanho total da amostra: 124 pacientes

### 5.2.3 Definição de Termos, Operacionalização e Categorização das Variáveis

São descritos a seguir a definição de termos que compõem a variável dependente, assim como os termos definidores da causa da hipertensão portal na população estudada. Em seguida, a variável dependente e as variáveis independentes são definidas teórica e operacionalmente, além de serem categorizadas.

### 5.2.3.1 Definição de Termos

#### a) esquistossomose hepatoesplênica

**Figura 7** – Definição do termo esquistossomose hepatoesplênica

<b>Definição teórica</b>	<b>Definição operacional</b>
Fibrose periportal esquistossomótica (fibrose de Symmers) e esplenomegalia observados na US de abdômen em pacientes com epidemiologia positiva para esquistossomose (definida como o contato com águas de zona endêmica)	Achados ultra-sonográficos compatíveis com EHE (hepatomegalia de lobo esquerdo com fibrose periportal e esplenomegalia) + Epidemiologia positiva para esquistossomose + varizes esofágicas observadas por endoscopia digestiva alta

**Fonte:** a autora, 2013

#### b) doença hepática crônica mista

**Figura 8** – Definição do termo doença hepática crônica mista

<b>Definição teórica</b>	<b>Definição operacional</b>
Resultado final de lesão hepatocelular que leva à distorção da arquitetura hepática por fibrose e formação de nódulos regenerativos por infecção crônica pelo VHB ou VHC ou consumo abusivo de bebida alcoólica + Fibrose periportal esquistossomótica (fibrose de Symmers) e esplenomegalia observados na US de abdomen em pacientes com epidemiologia positiva para esquistossomose (definida como o contato com águas de zona endêmica para esquistossomose) e varizes esofágicas observadas por endoscopia digestiva alta	Achados ultra-sonográficos sugestivos de cirrose (fígado heterogêneo, irregular e de tamanho reduzido) associados a achados ultra-sonográficos compatíveis com EHE (fibrose periportal e esplenomegalia) com epidemiologia positiva para esquistossomose e varizes de esôfago observadas por endoscopia digestiva alta + Resultados de exames laboratoriais compatíveis com infecção crônica pelos vírus da hepatite B (HBVDNA > 100.000 cópias ou HBsAg e anti-HBc total positivos por período superior a 6 meses ou HBe-Ag ou anti-HBe positivos após 6 meses do contágio) ou hepatite C (detecção do HCV RNA e anti-HCV) ou com passado de consumo abusivo de bebida alcoólica: acima de 80g/dia para o sexo masculino e 40g/dia para o sexo feminino (NEVES; BORGES; VILELA, 1989)

**Fonte:** a autora, 2013

#### c) hipertensão portal

**Figura 9** – Definição do termo hipertensão portal

<b>Definição teórica</b>	<b>Definição operacional</b>
GPVH acima de 6 mmHg	Presença de varizes esofágicas observadas na endoscopia digestiva alta

**Fonte:** a autora, 2013

d) variáveis consideradas critérios diagnósticos e de classificação da gravidade da SHP

**Figura 10** – Variáveis consideradas critérios diagnósticos e de classificação da gravidade da SHP

Variável	Definição teórica	Definição operacional	Categorização
Gradiente alvéolo-arterial de O <sub>2</sub> (PA-aO <sub>2</sub> )	Medida do gradiente Alvéolo-arterial de O <sub>2</sub>	Medida do gradiente de pressão parcial alvéolo-arterial de oxigênio obtida através da análise de amostra de sangue arterial por equipamento de análise de gases sanguíneos após coleta de 3mL de sangue retirados de artéria radial, com paciente na posição sentada, respirando ar ambiente.	Normal < 15 mmHg  Anormal: ≥ 15 mmHg ; (acima de 64 anos considerar ≥ 20 mmHg)
Achados de ecocardiograma transtorácico sugestivos de <i>shunt</i> intrapulmonar ou da presença de dilatações vasculares pulmonares	Definido como o aparecimento tardio (após 3 ciclos cardíacos) de contraste em átrio esquerdo, após opacificação do átrio direito, observado durante realização de ecocardiograma transtorácico, considerado padrão-ouro para o diagnóstico de <i>shunt</i> intrapulmonar.	Definido como o aparecimento tardio (após 3 ciclos cardíacos) de contraste em átrio esquerdo, após opacificação do átrio direito, por injeção de solução salina agitada. A observação do contraste é realizada através de janela transtorácica na posição apical de quatro câmaras cardíacas, com paciente em decúbito lateral esquerdo.	1.Ausente 2.Presente
PaO <sub>2</sub> (mmHg) - Critério utilizado para classificar a gravidade da SHP	Medida da pressão parcial arterial de oxigênio	Medida da pressão parcial arterial de oxigênio. Resultado obtido através da análise de amostra de sangue arterial por equipamento de análise de gases sanguíneos após coleta de 3mL de sangue retirados de artéria radial, com paciente na posição sentada, respirando ar ambiente.	1.Leve: ≥80mmHg 2.Moderada: ≥ 60 e < 80 mmHg 3.Grave: ≥ 50 e < 60 mmHg 4.Muito Grave: < 50 mmHg

**Fonte:** a autora, 2013

### 5.2.3.2 Operacionalização e Categorização das Variáveis

#### 1. variável dependente

**Figura 11** – Variável dependente

<b>Variável Dependente</b>	<b>Definição teórica</b>	<b>Definição operacional</b>	<b>Categorização</b>
Síndrome Hepatopulmonar	Variável qualitativa Definida por tríade composta de: 1. Doença hepática crônica ou hipertensão portal 2. $P_{AaO_2} \geq 15\text{mmHg}$ ; ( $P_{AaO_2} \geq 20\text{mmHg}$ para idade > 64 anos) 3. Dilatações vasculares pulmonares (RODRÍGUEZ-ROISIN et al., 2004)	Presença de doença hepática crônica com hipertensão portal e varizes esofágicas por EHE ou DHM + $P_{AaO_2} \geq 15\text{mmHg}$ ; $P_{AaO_2} \geq 20\text{mmHg}$ para idade > 64 anos + dilatações vasculares pulmonares observadas no ecocardiograma transtorácico com contraste	1.Ausente 2.Presente

**Fonte:** a autora, 2013

#### 2.variáveis independentes

##### a) variáveis biológicas

**Figura 12** – Variáveis biológicas

<b>Variáveis Biológicas</b>	<b>Definição teórica</b>	<b>Definição operacional</b>	<b>Categorização</b>
Idade	Variável contínua definida pela data de nascimento que consta do Registro Geral fornecido pelo paciente, na data de inclusão no estudo	Calculada em anos pela data de nascimento que consta do Registro Geral fornecido pelo paciente e registrado na data de aplicação do questionário	Não categorizada
Sexo			1. Masculino 2. Feminino

**Fonte:** a autora, 2013

##### b) variáveis clínicas

Figura 13 – Variáveis clínicas

Variáveis Clínicas	Definição teórica	Definição operacional	Categorização
Dispneia	Variável qualitativa definida como “falta de ar” referida pelo paciente ou em resposta à pergunta específica e classificada pelo <i>Medical Research Council</i> modificado	Será considerada dispneia quando o paciente responder positivamente a pelo menos uma das perguntas contidas no questionário em relação ao <i>MRC</i> modificado 0- exercício intenso; 1- apressar passo, subir escadas ou ladeira; 2- precisa parar algumas vezes quando anda no próprio passo ou mais devagar que outras pessoas da mesma idade; 3- precisa parar muitas vezes quando anda $\pm$ 100m ou poucos minutos no plano; 4- precisa parar quando sai de casa ou precisa de ajuda para se vestir ou tomar banho.	1. Ausente 2. Presente
Platipnéia	Variável qualitativa definida como dispneia na posição ortostática	Falta de ar relatada pelo paciente ao mudar sua posição de decúbito para ortostática	1. Ausente 2. Presente
Aranhas Vasculares	Sinal clínico de insuficiência hepática, definido pela presença de dilatações vasculares em tórax e abdômen	Descrita como presente ao exame físico identificada pelo pesquisador ao observar dilatações vasculares em tórax e abdômen	1. Ausente 2. Presente
Ascite	Sinal clínico de Insuficiência hepática definido como excesso de líquido livre na cavidade abdominal	Descrita como presente ao exame físico identificada pelo pesquisador ao realizar percussão abdominal e confirmada por US de abdômen ao se observar líquido livre em cavidade abdominal	1. Ausente 2. Presente
Encefalopatia Hepática	Sinal clínico de Insuficiência hepática caracterizado por anormalidades neuropsíquicas decorrentes da dificuldade do fígado em depurar toxinas, após exclusão de outras causas neurológicas, estruturais ou metabólicas	Descrita como presente ao exame físico quando o pesquisador observar alteração do nível de consciência, do grau de concentração do paciente, alterações de personalidade ou quadro neuropsiquiátrico	1. Ausente 2. Presente
Eritema Palmar	Sinal clínico de Insuficiência hepática caracterizado por alteração na coloração da região palmar que adquire coloração rósea-avermelhada	Descrita como presente ao exame físico quando o pesquisador observar coloração rósea-avermelhada na região palmar	1. Ausente 2. Presente

Sangramento digestivo	Sinal clínico de hipertensão portal caracterizado por sangramento digestivo alto ou baixo (melena) decorrente da ruptura de varizes esofágicas observadas em endoscopia digestiva alta	Será considerado presente quando o paciente responder positivamente à pergunta contida em questionário sobre vômitos de sangue ou fezes pastosas enegrecidas e confirmado por endoscopia digestiva alta descrita no prontuário, relatando a ocorrência deste evento	1. Ausente 2. Presente
-----------------------	--	---	---------------------------

**Fonte:** a autora, 2013

c) parâmetros endoscópicos para caracterizar a presença de hipertensão portal

**Figura 14** – Parâmetros endoscópicos para caracterizar a presença de hipertensão portal

Variáveis Endoscópicas	Definição Teórica	Definição Operacional	Categorização
Varizes esofágicas	Dilatações de vasos sanguíneos localizados em submucosa de esôfago e que se tornam visíveis em mucosa através de endoscopia digestiva alta (GROSZMANN et al., 2005)	Observação de vasos sanguíneos dilatados em mucosa de esôfago através da endoscopia digestiva alta	1. Fino calibre (<5mm) 2. Médio e grosso calibre (≥ 5mm)
Gastropatia de hipertensão Portal	Lesões macroscópicas difusas na mucosa gástrica de pacientes com hipertensão portal (PIQUÉ, 1997)	Observação, através da endoscopia digestiva alta de pacientes com hipertensão portal, de manchas em mosaico com áreas de mucosa elevada de coloração rosada a avermelhada no centro de rede reticular branca, localizadas na mucosa gástrica ou pontos avermelhados confluentes (PIQUÉ, 1997)	1. Ausente 2. Presente

**Fonte:** a autora, 2013

d) parâmetros da ultrassonografia de abdômen

**Figura 15** – Parâmetros da ultrassonografia de abdômen

<b>Variáveis Ultrassonográficas</b>	<b>Definição Teórica</b>	<b>Definição Operacional</b>	<b>Categorização</b>
Diâmetro de Veia Porta	Medida em milímetros do diâmetro interno do vaso na entrada do fígado	Variável contínua da medida do diâmetro do vaso	Não categorizada
Diâmetro de veia Esplênica	Medida em milímetros do diâmetro interno do vaso ao nível retropancreático	Variável contínua da medida do diâmetro do vaso	Não categorizada
Colaterais portossistêmicas	Avaliada por US de abdômen com Doppler (RICHTER et al., 2001)	Presença de colaterais esplenorrenais, gástricas curtas, gástrica esquerda ou umbilical	1. Ausente 2. Presente
Padrão de fibrose periportal	Avaliada por US de abdômen e classificada em padrões de acordo com a classificação de Niamey (RICHTER et al., 2001)	D – Fibrose Central E – Fibrose avançada F – Fibrose muito avançada	Padrão D Padrão E Padrão F

**Fonte:** a autora, 2013

e) variáveis laboratoriais e classificação da gravidade da doença hepática

**Figura 16** – variáveis laboratoriais e classificação da gravidade da doença hepática

<b>Variáveis Laboratoriais</b>	<b>Definição teórica</b>	<b>Definição operacional</b>	<b>Categorização</b>
Albumina	Proteína sintetizada no fígado e participa do diagnóstico de cirrose hepática quando apresenta valor inferior ao normal	Proteína sérica que infere função hepática dosada por amostra de sangue venoso	1. Anormal < 3,0g/dL 2. Normal ≥ 3,0g/dL
Aspartato Amino Transferase (AST) U/L	Enzima hepática presente em níveis anormais quando o fígado apresenta sofrimento hepatocelular ou necrose	Enzima hepática dosada por amostra de sangue venoso	1. Anormal mulher > 31 mg/dL homem > 35 mg/dL 2. Normal valores ≤ aos descritos acima
Alanino Amino Transferase (ALT) U/L	Enzima hepática presente em níveis anormais quando o fígado apresenta sofrimento hepatocelular ou necrose	Enzima hepática dosada por amostra de sangue venoso	1. Anormal mulher > 31 mg/dL homem > 41 mg/dL 2. Normal valores ≤ aos descritos acima
Bilirrubina Total	Produto de metabolização hepática presente em níveis séricos anormais quando ocorre insuficiência hepática ou impedimento de excreção da bile	Produto de metabolização hepática dosado por amostra de sangue venoso	1. Anormal : > 1,2mg/dL 2. Normal: valores ≤ aos descritos acima
Bilirrubina Direta	Produto de metabolização	Produto de	1. Anormal : >

	hepática presente em níveis séricos anormais quando ocorre insuficiência hepática ou impedimento de excreção da bile, sub-produto da Bilirrubina Total	metabolização hepática dosado por amostra de sangue venoso	0,2 mg/dL 2. Normal: valores $\leq$ aos descritos acima
Bilirrubina Indireta	Produto de metabolização hepática presente em níveis séricos anormais quando ocorre insuficiência hepática ou impedimento de excreção da bile, subproduto da Bilirrubina Total	Produto de metabolização hepática com dosagem automatizada da amostra de sangue venoso	1. Anormal : > 1,0 mg/dL 2. Normal: valores $\leq$ aos descritos acima
Creatinina	Produto da metabolização da função renal	Dosagem automatizada de sangue venoso	1. Anormal mulher > 1,1 mg/dL homem > 1,3 mg/dL 2. Normal valores $\leq$ aos descritos acima
Fosfatase Alcalina	Enzima do tipo hidrolase produzida no fígado e tecido ósseo responsável pela desfosforilação de proteínas e alcalóides	Enzima utilizada como marcador de doença hepática inflamatória	1. Anormal >136 U/L 2. Normal: 50-136
Gama Glutamil transferase	Enzima produzida nos hepatócitos e vias biliares responsável pela transferência de aminoácidos através da membrana celular	Enzima utilizada como marcador de doença hepática inflamatória, principalmente consumo de bebida alcoólica	1. Anormal: mulher > 40U/L homem > 60U/L 2. Normal: valores $\leq$ aos descritos acima
Relação Normalizada Internacional (INR) da atividade da Protrombina	Padronização Internacional para a atividade da protrombina que é sintetizada no fígado	Tempo de protrombina e atividade enzimática é convertido em relação normalizada internacional	1. Anormal > 1,3 2. Normal $\leq$ 1,3
Child-Pugh: Classificação do grau de insuficiência hepática (ANEXO C)	Variável contínua e qualitativa, definida como classificação do grau de insuficiência hepática, calculada pelo somatório de pontos de acordo com a presença de Ascite, Encefalopatia, valor de albumina sérica, bilirrubina e INR		Classes: A: 5-6 pontos B: 7-9 pontos C: 10-15 pontos
MELD-Model for End-stage liver disease: Classificação do grau de insuficiência hepática (ANEXO B)	Variável contínua que utiliza modelo logarítmico de classificação da insuficiência hepática	$MELD = 3,8\log(\text{bilirrubina}) + 11,2\log(\text{INR}) + 9,6\log(\text{creatinina}) + 6,4$ Pontuação: 6 a 40 pontos	Não categorizada

Fonte: a autora, 2013

f) parâmetros da Espirometria (PEREIRA, 2002)

**Figura 17** – Parâmetros da Espirometria (PEREIRA, 2002)

Variáveis	Definição teórica	Definição operacional	Categorização
Capacidade Vital Forçada (CVF)	Representa o volume máximo de ar exalado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima inspiração	Volume determinado por meio de uma manobra de expiração com esforço máximo, a partir de uma inspiração plena até uma expiração completa. Expressa em percentual do valor previsto	Não categorizada
Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF <sub>1</sub> )	é o volume de ar exalado no primeiro segundo da manobra de CVF	é a quantidade de ar eliminada no primeiro segundo da manobra expiratória forçada. Expresso em percentual do valor previsto	Não categorizada
Relação VEF <sub>1</sub> /CVF		Expressa em percentual	Não categorizada

Fonte: a autora, 2013

#### 5.2.4 Métodos de Coleta e Processamento de Dados

São descritos a seguir o método da coleta de dados e como se realizou o processamento dos dados coletados.

##### 5.2.4.1 Métodos de Coleta dos Dados

Os métodos de coleta dos dados estão descritos nas 4 etapas especificadas a seguir:

**Etapa 1** – Análise dos prontuários dos pacientes agendados para atendimento na rotina dos ambulatórios de Esquistossomose e Hepatologia. Seleção dos pacientes com HP e varizes esofágicas (descrição de endoscopia digestiva alta no prontuário e verificação do laudo do exame) por EHE ou DHM. Aqueles selecionados foram informados do objetivo e etapas do estudo e convidados a participar do estudo. Em seguida convidados a ler em conjunto com o pesquisador e assinar o TCLE (Apêndice A), após concordância dos termos. Aqueles que assinaram o TCLE foram submetidos ao questionário padronizado para o estudo e exame físico voltado para a pesquisa (Apêndice B).

**Etapa 2** – Solicitados exames laboratoriais de função hepática e renal e hemograma para todos os pacientes selecionados e para os pacientes com EHE, os marcadores para o VHB e VHC. Foram solicitados também os exames necessários para confirmação da presença de HP:

endoscopia digestiva alta para aqueles que haviam realizado este exame há mais de 12 meses e US de abdômen por especialista no diagnóstico de esquistossomose para confirmação e classificação do grau de fibrose periportal e confirmação da cirrose hepática. Nessa data foi programada a realização do Ecocardiograma transtorácico com contraste, análise de gases arteriais, espirometria. Foi solicitada também radiografia de tórax para o diagnóstico de outras doenças pulmonares. Exames descritos abaixo:

- a) exames laboratoriais: hemograma, dosagem de albumina, aminotransferases, bilirrubinas, creatinina e INR, para classificação do grau de insuficiência hepática, através dos critérios Child-Pugh e *MELD*, além da fosfatase alcalina e gamaglutamil transferase;
- b) endoscopia digestiva alta quando o exame mais recente contava mais de 12 meses, com a finalidade de observar sinais de HP (varizes esofágicas e gastropatia hipertensiva);
- c) US de abdômen para confirmação do diagnóstico de EHE e DHM;
- d) marcadores virais para VHB e VHC para os pacientes com diagnóstico de EHE e;
- e) ecocardiograma transtorácico com contraste para o diagnóstico de DVIP.

**Etapa 3** – Primeira reavaliação - Retorno ao ambulatório na data da realização do Ecocardiograma para observação dos exames solicitados na **Etapa 1**. Realizados também:

- a) exclusão de pacientes com EHE e marcadores virais positivos para VHB e VHC, porém sem US de abdômen e exames laboratoriais compatíveis com cirrose hepática associada;
- b) observação dos exames laboratoriais para cálculo do *MELD* e Child-Pugh;
- c) espirometria para obtenção de capacidades e volumes pulmonares, para caracterização da amostra;
- d) análise da radiografia de tórax para afastar outras doenças pulmonares e;
- e) análise de gases arteriais e oximetria digital.

**Etapa 4** – Definição e classificação dos casos de SHP e conduta assistencial de acordo com:

- a) resultado do Ecocardiograma e;
- b) resultado da análise de gases arteriais: PA-aO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>.

**Figura 18** - Representação das etapas da coleta de dados



Fonte: a autora (2013)

#### 5.2.4.2 Processamento dos Dados

A coleta dos dados foi realizada através de questionário padronizado, elaborado especificamente para este fim. Os dados foram processados no programa de análise estatística SPSS V8.0, de acordo com os objetivos propostos no item 4.0 e com o plano de tabulação e análise dos dados (item 5.3). Foi procedida a dupla entrada de dados seguida de validação dos mesmos para a posterior análise estatística.

#### 5.2.5 Qualidade dos Instrumentos de Medida

São descritos a seguir as características técnicas dos instrumentos utilizados para a coleta dos dados do estudo.

#### 5.2.5.1 Questionário Padronizado (Apêndice B)

Elaborado especificamente para este estudo. Nele constam todas as variáveis contidas no estudo e foi testado em projeto-piloto.

#### 5.2.5.2 Análise Laboratorial da Função Hepática e Renal

Toda a análise bioquímica foi realizada no Laboratório Central do HC-UFPE através dos métodos a seguir discriminados: para hemograma, o método ABX Pentra DX 120-com revisão de lâmina; para albumina, Verde de Bromocresol Diasys; para aminotransferases, aspartato amino-transferase (AST) e alanino amino-transferase (ALT) UV Diasys-Architect c8000; para bilirrubinas, Diclorofenildiazônio Diasys; para creatinina, Architect Abbott; para INR, Automação ACL 3000; para fosfatase alcalina, Automação Siemens-Dimension; para gama glutamiltransferase, Automação COBAS C 501.

#### 5.2.5.3 Espirometria

Realizada no setor de função pulmonar do ambulatório de Pneumologia do HC, no 4º andar do prédio de ambulatórios do HC-UFPE, em equipamento Modelo Kitmicro Cosmed-Roma, Itália<sup>®</sup>, com obtenção de medidas de Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), Capacidade Vital Forçada (CVF) e relação VEF<sub>1</sub>/CVF.

#### 5.2.5.4 Radiografia de Tórax

Realizada no setor de Radiologia, localizado no 2º andar do prédio de ambulatórios do HC-UFPE.

#### 5.2.5.5 Endoscopia Digestiva Alta

Realizada no 2º andar do prédio de ambulatórios do HC-UFPE, no Serviço de Endoscopia Digestiva do HC-UFPE, com equipamento Olympus Modelo EXERA-CLV 160<sup>®</sup>, Tóquio, Japão.

#### 5.2.5.6 Ultrassonografia de Abdômen Superior com Doppler

Realizada no Serviço de Endoscopia Digestiva do HC-UFPE, com equipamento Siemens Modelo Acuson x150<sup>®</sup>, Alemanha, com transdutor de 3,5MHZ.

#### 5.2.5.7 Análise de Gases Arteriais

Foi utilizado aparelho de análise de gases arteriais do Laboratório Central do HC-UFPE localizado no andar térreo do HC, com equipamento GEM Modelo 3000<sup>®</sup>, USA, que forneceu resultados de PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, PA-aO<sub>2</sub>, e SaO<sub>2</sub>.

#### 5.2.5.8 Saturação Periférica de Oxigênio

Mensurada por oxímetro digital portátil Nonin Modelo Medical Onix II 9550<sup>®</sup>, Plymouth, MN USA, no momento da coleta de sangue arterial.

#### 5.2.5.9 Ecocardiografia Transtorácica com Contraste

Realizada no setor de ecocardiografia do ambulatório de Cardiologia do HC-UFPE, localizado no 3º andar do prédio de ambulatórios, com equipamento Philips Medical Systems Modelo HDI 1500<sup>®</sup>.

### **5.2.6 Padronização das Técnicas**

A seguir é descrita a padronização da técnica utilizada por cada instrumento inserido na coleta de dados do estudo.

#### 5.2.6.1 Aplicação do Questionário Padronizado (Apêndice B)

Os pacientes foram selecionados e avaliados consecutivamente, de acordo com a demanda dos ambulatórios de Hepatologia e Esquistossomose do HC-UFPE. Após análise do prontuário, os pacientes selecionados foram convidados a participar do estudo e aqueles que concordaram, após leitura e assinatura do TCLE (Apêndice A), foram submetidos à entrevista, seguida de exame físico, procedimentos realizados pela pesquisadora, para a aquisição de

informações a respeito de: idade, etiologia da cirrose hepática, epidemiologia para esquistossomose, antecedentes de doenças pulmonares e de tabagismo, platipnéia e dispnéia, esta última mensurada pelo índice de dispnéia *Medical Research Council (MRC)* modificado, história de sangramento digestivo anterior, consumo de bebida alcoólica; seguiu-se o exame físico para observar presença de sinais de insuficiência hepática (aranhas vasculares, eritema palmar, ascite e encefalopatia hepática), para posterior classificação de Child-Pugh.

#### 5.2.6.2 Análise Bioquímica da Função Hepática e Renal

Foram obtidos 10 mL de sangue de veia periférica, por ocasião do primeiro atendimento, e enviados para o Laboratório Central do HC-UFPE para realização de hemograma, dosagem de albumina, aminotransferases, bilirrubinas, creatinina e taxa normatizada internacional (*INR*) do tempo de protrombina, para classificação de Child-Pugh e *MELD*, fosfatase alcalina e gama-glutamil transferase. Estas análises foram realizadas no Laboratório Central do HC-UFPE, conforme descrito no item 5.2.5.2.

#### 5.2.6.3 Espirometria

Foram obtidas medidas de  $VEF_1$ , CVF e  $VEF_1/CVF$ , através de aparelho referido no item 5.2.5.3, com o paciente na posição sentada. Os valores previstos foram corrigidos para população brasileira e utilizada a melhor de três manobras aceitáveis, segundo recomendação da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (PEREIRA; SATO; RODRIGUES, 2007).

#### 5.2.6.4 Radiografia de Tórax

Realizada conforme marcação de rotina do HC-UFPE, com paciente em posição ortostática pósterio-anterior e lateral esquerda, para investigar sinais radiológicos de doenças pulmonares.

#### 5.2.6.5 Endoscopia Digestiva Alta

Realizada conforme rotina do setor de endoscopia digestiva do HC-UFPE, para investigar sinais de HP: presença de varizes esofágica e de gastropatia de HP.

#### 5.2.6.6 Ultrassonografia de Abdômen

Todos os exames foram realizados no equipamento referido no item 5.2.5.6, pelo mesmo investigador, especializado em diagnóstico de EHE, utilizando a classificação de Niamey (RICHTER et al., 2001) para diagnóstico, quantificação e classificação do padrão de fibrose periportal e diâmetro longitudinal do baço. Com o paciente em decúbito dorsal seguido de decúbito lateral esquerdo e com manobras de inspiração e expiração, foram observados também sinais sugestivos de cirrose hepática, presença de circulação colateral, diâmetros de veia porta e esplênica.

#### 5.2.6.7 Análise de Gases Arteriais

Foi realizada pela médica pesquisadora a punção de artéria radial após aplicação de 0,5ml de lidocaína sem vasoconstrictor no local da punção, com o objetivo de minimizar a sensação de dor e evitar hiperventilação. Foram obtidos 3mL de sangue arterial, com o paciente em posição sentada, após repouso de 15 minutos, respirando ar ambiente. Foram utilizadas técnicas de punção e de manipulação da amostra recomendadas pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (PEREIRA; SATO; RODRIGUES, 2007).

Cada amostra foi acondicionada em bolsa térmica com baterias de gelo e termômetro ambiente para registrar a temperatura local que deveria variar de -2° a +2° Celcius e levada pela pesquisadora, imediatamente após a coleta da amostra sanguínea de cada paciente, para ao Laboratório Central do HC-UFPE e analisadas em aparelho referido no item 5.2.5.7.

#### 5.2.6.8 Medida da Saturação Periférica de O<sub>2</sub> por Oximetria Digital

Obteve-se a medida da saturação periférica de O<sub>2</sub> imediatamente antes da obtenção do sangue arterial, realizada inicialmente com o paciente na posição de decúbito dorsal. Em seguida, após 15 minutos na posição sentada, realizou-se nova medida para observação de ortodeoxia. Utilizou-se o aparelho mencionado no item 5.2.5.8.

### 5.2.6.9 Ecocardiograma Transtorácico com Contraste

Realizado em aparelho referido no item 5.2.5.9 e utilizando-se as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia. O contraste utilizado foi solução salina 0,9% agitada manualmente para produção de microbolhas. Uma veia periférica do membro superior foi puncionada e a esta conectado registro de três vias. Adaptaram-se às outras duas vias, seringas de 10 mL, uma delas contendo 9,5 mL da solução. As microbolhas foram produzidas manualmente, através da agitação da solução entre as duas seringas, por 10 vezes, sendo injetada a seguir na veia. Este procedimento foi repetido no mínimo uma vez em cada paciente, com o cuidado de esperar que as câmaras cardíacas estivessem totalmente sem o contraste antes da nova injeção (VEDRINNE et al., 1997).

As imagens foram obtidas simultaneamente à introdução do contraste, utilizando transdutor em posição apical de quatro câmaras, com o paciente em decúbito lateral esquerdo. Dois especialistas analisaram simultaneamente as imagens, que também foram gravadas, e revistas em caso de dúvida. O exame foi considerado indicativo de DVIP quando a opacificação pelo contraste no átrio esquerdo ocorreu entre o 4º e 6º ciclos, após opacificação do átrio direito, em quaisquer das injeções (VEDRINNE et al., 1997), na ausência de comunicação intracardíaca. Estas consideradas presentes ao se observar o contraste no átrio esquerdo antes do 4º ciclo, contados após a opacificação do átrio direito (FRAZIN, 2007).

## 5.3 ANÁLISE DOS DADOS

Realizou-se análise descritiva para apresentação dos resultados. A apresentação das variáveis categóricas foi feita através de tabelas contendo as frequências absolutas e relativas e para as variáveis contínuas foram apresentadas médias e desvio padrão.

As variáveis independentes foram agrupadas segundo parâmetros clínicos, laboratoriais, ultrassonográficos-endoscópicos, espirometria-análise de gases arteriais. Inicialmente foram estimados modelos logísticos bivariados para todas as covariáveis, para obtenção da magnitude da associação, além do teste de significância.

Para inclusão das variáveis contínuas nos modelos bivariados, realizou-se teste de linearidade para verificar se cada incremento da covariável corresponde a um acréscimo ou decréscimo na probabilidade de ocorrência do evento, no caso, da síndrome hepatopulmonar.

Posteriormente foram estimados quatro modelos de regressão, para cada um dos agrupamentos acima descritos (variáveis clínicas, laboratoriais, ultrassonográficos-

endoscópicos, espirometria-análise gases arteriais). Em cada um desses modelos foram introduzidas variáveis com significância de até 0,25. Finalmente foi gerado um modelo de regressão com as variáveis remanescentes em cada modelo. O método de seleção de variáveis utilizado foi o *backward*.

A associação entre a síndrome hepatopulmonar e as demais covariáveis foi mensurada através da razão de chances (OR) com seu respectivo intervalo com 95% de confiança e todas as conclusões foram tomadas em nível de significância de 5%.

Adicionalmente idealizou-se um outro modelo de regressão multivariado, com as variáveis causa da doença hepática, idade e sexo, desde que no modelo logístico bivariado apresentassem significância de até 0,25.

Utilizaram-se para a análise os programas Excel 2007 e o SPSS v8.0.

#### 5.4 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS DO ESTUDO

São descritas a seguir as limitações do desenho do estudo e de como foram minimizadas as fontes potenciais de vários tipos de vieses.

A principal limitação do estudo foi a impossibilidade da verificação direta da medida da pressão venosa portal. Conforme descrito em revisão de literatura, o GPVH não reflete a pressão venosa portal nos pacientes com EHE. Nesses casos, a medida da pressão de veia porta é realizada através de cateterismo da veia porta durante laparotomia, em geral para realização de esplenectomia. Diante da limitação ética para realizar tal procedimento, utilizou-se a presença de varizes esofágicas (variável *Proxy*) como critério de HP para toda a amostra, independentemente da causa da HP, EHE ou DHM.

Sendo assim, a amostra tornou-se homogênea em relação à presença de HP. Isso pode ter dificultado a observação de diferenças da ocorrência da SHP em relação à causa da HP (EHE e DHM) e também em relação aos parâmetros ultrassonográficos e endoscópicos indiretos de HP. Desta forma, o diferencial entre os grupos foi o comprometimento da função hepática. Futuros estudos poderão ser realizados contemplando grupos com e sem varizes esofágicas, para observar a real interferência da HP na ocorrência da SHP.

### **5.4.1 Vieses de Seleção**

Os possíveis tipos de vieses e a técnica utilizada para minimizá-los são descritas a seguir.

#### **a) viés de admissão**

A seleção dos pacientes para este estudo ocorreu de acordo com a demanda dos ambulatórios de Hepatologia e Esquistossomose do HC-UFPE. O fato de a amostra ser ambulatorial gerou tendência a contemplar pacientes com menor comprometimento da função hepática. Tentou-se minimizar este tipo de viés utilizando um período extenso de coleta de dados (27 meses) para que contemplasse pacientes com todos os graus de comprometimento hepático seguidos nos respectivos ambulatórios.

#### **b) viés de perda**

Tentou-se minimizar as perdas de reavaliação por abandono do estudo através de estratégia de busca ativa dos pacientes introduzidos no estudo e da disponibilidade diária do investigador principal através de telefones pessoais para contato. Adicionalmente, a permanência diária da pesquisadora no local da coleta de dados para atividade assistencial facilitou o seguimento dos pacientes do estudo.

### **5.4.2 Vieses de Aferição**

O diagnóstico da SHP foi realizado através da presença da doença hepática/HP com o uso da US de abdômen para confirmar a causa da HP, dos dados objetivos de alteração de trocas gasosas através da análise de gases arteriais e do resultado do Ecocardiograma para identificar a presença de DVIP.

#### **a) viés do instrumento de coleta**

##### **1. US de abdômen**

Para minimizar esse viés, todos os exames para o diagnóstico da doença hepática como causa da HP foram realizados no mesmo equipamento conforme descrito no item 5.2.5.6 de qualidade dos instrumentos de medida.

## 2. Análise de Gases Arteriais

Para minimizar a ocorrência de viés no resultado da análise de gases arteriais, a coleta e o manuseio da amostra de sangue seguiram os padrões de coleta recomendados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e sua análise foi realizada por equipamento referido no item 5.2.5.7, com calibração automática após cada leitura de amostra, segundo as normas técnicas.

A coleta do sangue foi realizada sempre pelo mesmo profissional médico, bem como o manuseio da amostra até o local de análise no Laboratório Central do HC-UFPE, localizado a 2 minutos do local de coleta. A amostra foi colocada em bolsa térmica com baterias de gelo para manter a temperatura local constante, com variação de  $-2^{\circ}$  a  $+2^{\circ}$  Celsius, regulada por termômetro ambiente colocado no interior da bolsa térmica.

## 3. Ecocardiograma Transtorácico com contraste

Para minimizar o viés do instrumento, todos os exames foram realizados no mesmo equipamento, conforme referido nos itens 5.2.5.9.

### **b) viés do observador**

#### 1. Classificação da gravidade da doença hepática

Uma forma de descrever a gravidade da insuficiência hepática é a classificação de Child-Pugh, a qual possui dois critérios subjetivos que dependem do observador, a encefalopatia hepática e a ascite, com diferentes graus de intensidade. Para minimizar este possível viés de classificação da doença hepática, foi realizado projeto-piloto com a finalidade de padronizar esta avaliação do exame físico, além do examinador ser o mesmo para todos os pacientes. Em acréscimo, a ascite foi também observada através da US de abdomen.

#### 2. Classificação da doença hepática em EHE ou DHM

Para classificação da causa da HP em EHE ou DHM realizou-se em todos os pacientes a US de abdômen seguindo protocolo de avaliação específica para esse estudo, por um mesmo médico especialista, considerado *expert* nesse procedimento (A. L. C. D.).

#### 3. Ecocardiograma transtorácico com contraste

Para minimizar o viés do observador na identificação das DVIP o realizador do exame não teve acesso à classificação da doença hepática do paciente e havia protocolo de exame desenvolvido para o estudo. Adicionalmente, as imagens foram gravadas e analisadas sempre por dois examinadores, e revistas em caso de dúvida no resultado.

## 6 RESULTADOS

Os resultados do estudo são apresentados no formato de dois artigos. O ARTIGO 1 intitulado “**Ocorrência de síndrome hepatopulmonar em pacientes com hipertensão portal e varizes esofágicas com e sem cirrose: estudo de corte transversal**”. O ARTIGO 2 intitulado “**Síndrome hepatopulmonar na hipertensão portal não cirrótica por esquistossomose hepatoesplênica: uma série prospectiva**”.

### 6.1 ARTIGO 1

#### **Ocorrência de síndrome hepatopulmonar em pacientes com hipertensão portal e varizes esofágicas com e sem cirrose: estudo de corte seccional**

Liana Gonçalves Macedo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical – Universidade Federal de Pernambuco.

Local do estudo: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

Lista de Abreviaturas: HTP- hipertensão portal; HPS-síndrome hepatopulmonar; *Schistosoma mansoni-S. mansoni*; EHE- esquistossomose hepatoesplênica; ET-1-endotelina-1; PAaO<sub>2</sub>-Gradiente alvéolo-arterial de Oxigênio; PaO<sub>2</sub>-pressão parcial arterial de oxigênio; MELD-Model for End-Stage Liver Disease.

Correspondência - Liana Gonçalves Macedo. E-mail-liana.macedo@ig.com.br

Conflito de Interesses – Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Palavras-Chave: Síndrome Hepatopulmonar. Hipertensão Portal. Esquistossomose. Cirrose Hepática. Varizes Esofágicas e Gástricas.

**Revisão e objetivos:** A hipertensão portal associada à doença hepática crônica promove complicações clínicas em diversos órgãos e sistemas, como a síndrome hepatopulmonar. O objetivo deste estudo foi verificar a ocorrência da síndrome hepatopulmonar em pacientes com hipertensão portal e diferentes graus de comprometimento da função hepática, sua associação com variáveis clínico-laboratoriais, e com parâmetros endoscópicos e ultrassonográficos de hipertensão portal. **Métodos:** foram selecionados 175 pacientes com

hipertensão portal, comprovada por varizes esofágicas, desencadeada por esquistossomose hepatoesplênica e por cirrose combinada com esquistossomose hepatoesplênica (doença hepática mista) em hospital terciário. Permaneceram na amostra 129. Os critérios diagnósticos da síndrome hepatopulmonar foram a presença de dilatações vasculares intrapulmonares e diferença alvéolo-arterial de  $O_2 \geq 15$  mmHg ( $\geq 20$  mmHg para  $> 64$  anos). **Resultados:** A síndrome hepatopulmonar ocorreu em 46 (35,7%) dos 129 pacientes (95% de Intervalo de Confiança [IC]: 27,3-44,0) e foi mais frequente nos pacientes com doença hepática mista (42,6%) quando comparado àqueles com esquistossomose pura (28%) e se associou com a presença de aranhas vasculares (Odds ratio [OR]: 2,86; IC: 1,20-6,82;  $p = 0,018$ ), menor média de albumina ( $p = 0,006$ ), maior média de bilirrubina total ( $p = 0,020$ ) e de bilirrubina direta ( $p = 0,025$ ), maior média de INR ( $p = 0,043$ ) e do MELD ( $p = 0,007$ ) e Child B e C (OR: 2,99; IC: 1,36-6,58;  $p = 0,007$ ). No modelo multivariado final permaneceram associados à síndrome hepatopulmonar a idade, aranhas vasculares e bilirrubina direta. **Conclusão:** A ocorrência da síndrome hepatopulmonar foi elevada neste estudo que envolveu pacientes com varizes esofágicas com e sem cirrose e se associou a indícios clínico-laboratoriais de maior comprometimento da função hepática.

### **Introdução**

A hipertensão no sistema venoso portal ocorre com o aumento da resistência ou do fluxo sanguíneo na veia porta<sup>(1)</sup> e a presença de varizes esofágicas representa o estágio clinicamente significativo da hipertensão portal (HTP)<sup>(2)</sup>.

Vários órgãos podem ser alvo de complicações decorrentes da HTP<sup>(3)</sup> e aqui se destaca o envolvimento pulmonar com a síndrome hepatopulmonar (SHP)<sup>(4)</sup>.

A SHP é definida como um defeito na oxigenação provocado por dilatações vasculares intrapulmonares associadas com doença hepática, mais comumente à cirrose, embora também possa estar presente em pacientes com HTP sem cirrose<sup>(5)</sup>.

Os estudos sobre SHP são mais frequentes em cirróticos candidatos ao transplante de fígado, já que sua presença interfere no prognóstico, reduzindo a sobrevida<sup>(6)</sup>. Nesses pacientes, a prevalência da SHP tem larga variação, de 4%<sup>(7)</sup> a 24%<sup>(8)</sup>, a depender do critério da análise de gases arteriais utilizado para o seu diagnóstico<sup>(9)</sup>. Já em pacientes com HTP não cirróticos a sua frequência é menor e varia de 8% a 9,7%<sup>(10, 11)</sup>.

O fator desencadeante da HTP é a alteração estrutural do fígado que aumenta a resistência ao fluxo sanguíneo portal, tanto em pacientes com cirrose<sup>(1)</sup> quanto em pacientes com fibrose periportal não cirrótica<sup>(12, 13)</sup>.

Além desse componente estrutural, relata-se a importância do componente dinâmico da HTP, caracterizado pelo aumento na produção intra-hepática de substâncias vasoconstrictoras e diminuição da resposta vascular hepática às substâncias vasodilatadoras<sup>(1)</sup>. Em resposta à vasoconstrição intra-hepática, substâncias potencialmente vasodilatadoras são liberadas também pelo endotélio vascular esplâncnico e podem alcançar diversos órgãos através da circulação sistêmica<sup>(1)</sup>.

Dentre as vias envolvidas no componente dinâmico da HTP, se destaca o aumento na produção hepática de endotelina (ET-1), que se comporta no fígado como vasoconstrictor<sup>(1)</sup>. O principal sítio de remoção da ET-1 é o pulmão, através de receptores de ET-1 presentes no endotélio vascular pulmonar, ET-A e ET-B, que promovem vasoconstrição e vasodilatação, respectivamente<sup>(14)</sup>.

No indivíduo saudável existe um equilíbrio na atuação desses receptores. Por outro lado, no paciente com doença hepática crônica, a ET-1 parece se ligar preferencialmente ao receptor ET-B, promovendo aumento na produção de óxido nítrico (NO) e vasodilatação capilar pulmonar<sup>(4, 15)</sup>.

Em humanos o mecanismo fisiopatológico da SHP não está completamente esclarecido. Em estudos experimentais observaram-se níveis mais elevados dos receptores ET-B no endotélio vascular pulmonar em animais com HTP com e sem cirrose, quando comparados ao grupo controle<sup>(16)</sup>, além da superexpressão de receptores ET-B ativados pela e-NOS, mediada por ET-1 em animais com HTP pré-hepática<sup>(15)</sup>. Isto pode sugerir que a presença de HTP seria o fator predominante no desenvolvimento da SHP também em humanos<sup>(9)</sup>.

No Brasil, uma causa relevante de HTP não cirrótica é a infecção pelo *Shistosoma mansoni* (*S. mansoni*), que acomete cerca de 6 milhões de indivíduos, sobretudo na região Nordeste<sup>(17)</sup>. A infecção crônica pelo *S. mansoni* evolui com HTP na sua apresentação hepatoesplênica, a esquistossomose hepatoesplênica (EHE)<sup>(12)</sup>. Na EHE, que ocorre em até 10% dos indivíduos infectados, a fibrose hepática não é difusa, localiza-se na região periportal e é decorrente da deposição de ovos do *S. mansoni* nos ramos periféricos da veia porta (fibrose de Symmers)<sup>(18)</sup>. Nesses pacientes também se observa esplenomegalia, decorrente da HTP e do estímulo imunológico que o *S. mansoni* provoca no sistema retículo-endotelial, e que, aliada à fibrose periportal, promove a HTP pré-sinusoidal, com preservação do hepatócito e de sua capacidade de síntese<sup>(19)</sup>. Adicionalmente, a esplenomegalia promove hiperfluxo no território portal<sup>(12)</sup>.

A presença adicional de cirrose nos pacientes com EHE determina a doença hepática crônica de etiologia mista, decorrente da associação com a infecção crônica pelo vírus da hepatite B ou C ou consumo abusivo de álcool<sup>(20)</sup>. Em pacientes com doença hepática mista observam-se

alterações estruturais em duas regiões intra-hepáticas distintas, a sinusoidal da cirrose e a pré-sinusoidal da EHE. Essa associação de mecanismos obstrutivos pode contribuir para um aumento ainda maior da resistência intra-hepática ao fluxo sanguíneo portal<sup>(20)</sup>.

Em série de casos que avaliou 44 cirróticos candidatos ao transplante de fígado observou-se que a doença hepática mista estava presente em 64% da amostra e a SHP foi diagnosticada em 21 (46%) pacientes<sup>(21)</sup>. Diante da elevada ocorrência da SHP observada nesse estudo quando comparada à descrita em literatura, levantou-se a possibilidade de que algum fator adicional relacionado à HTP, ao comprometimento da função hepática ou a ambos, poderia contribuir para o aumento da frequência de SHP nos pacientes com doença hepática mista<sup>(21)</sup>.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi verificar a ocorrência da SHP em pacientes com HTP e diferentes graus de comprometimento da função hepática, sua associação com variáveis clínico-laboratoriais, e com parâmetros endoscópicos e ultrassonográficos de HTP.

### **Pacientes e Métodos**

Este estudo de corte seccional foi realizado nos ambulatórios de Hepatologia e de Esquistossomose de hospital terciário, referência para o atendimento de pacientes com esquistossomose, no período de abril de 2010 a junho de 2012. O cálculo da amostra foi baseado no desenho do estudo (prevalência), com comparação de proporções de SHP entre os grupos com EHE e com doença hepática mista (EHE combinada com cirrose), segundo referencial bibliográfico<sup>(21, 22)</sup>, N = 124 (62 pacientes para cada grupo). Para tal, atenderam-se prospectivamente 1.479 pacientes e selecionaram-se 175 com diagnóstico de EHE e de doença hepática mista que apresentassem HTP, caracterizada pela presença de varizes esofágicas.

Inicialmente, os pacientes selecionados foram entrevistados e submeteram-se a exame físico, realizados pelo investigador principal, para avaliar antecedentes de contato com águas de zona endêmica para o *S. mansoni*, hemorragia digestiva, etilismo (> 80g/dia para homens e > 40g/dia para mulheres), tabagismo e doença cardiopulmonar, presença de dispneia, platipnéia e estigmas de insuficiência hepática (aranhas vasculares, eritema palmar e ginecomastia) ou de doença hepática descompensada (ascite, encefalopatia e icterícia).

Foram critérios de exclusão esplenectomia prévia, doença cardiopulmonar grave, consumo de etanol nos últimos 6 meses, vigência de tratamento para os vírus de hepatite B ou C.

Em seguida, foi colhida amostra de sangue em veia periférica para a realização dos testes de função hepática (aminotransferases, bilirrubinas, fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase, albumina, INR e contagem de plaquetas) e creatinina, por método cinético automatizado. Corrigiram-se os valores pelo limite superior da normalidade de acordo com idade e sexo,

quando indicado. Para avaliar a gravidade da doença hepática utilizou-se a classificação Child-Turcot-Pugh e o escore Model for End-stage Liver Disease (MELD). Realizou-se por ELISA (Abbott) a pesquisa dos marcadores virais anti-HBc e anti-HCV.

Repetiu-se a endoscopia digestiva alta (Equipamento Olympus modelo EXERA-CLV 160<sup>®</sup>, Tóquio, Japão) nos pacientes que se submeteram a este exame há mais de 1 ano, para classificar o grau das varizes esofágicas e observar a presença de gastropatia de HTP.

Em todos os pacientes realizou-se a ultrassonografia (US) de abdômen (equipamento Modelo Acuson x150, Siemens, Alemanha<sup>®</sup>, transdutor de 3,5MHZ) por um único observador (A.L.C.D.) com experiência no diagnóstico ultrassonográfico de fibrose periportal por *S. mansoni* e de cirrose. Mediram-se os diâmetros de veia porta e esplênica, diâmetro longitudinal do baço e observou-se a presença ou ausência de circulação colateral, além de nodularidade difusa na superfície do fígado e a análise da textura hepática.

Utilizaram-se para classificação da etiologia da HTP os dados da US de abdômen. Nos pacientes com EHE pura deveriam estar presentes a fibrose de Symmers e esplenomegalia<sup>(23)</sup>. Nos pacientes com doença hepática mista, além dos critérios ultrassonográficos para EHE pura, deveria estar presente adicionalmente a nodularidade difusa na superfície do fígado e textura heterogênea, para caracterizar a presença de cirrose<sup>(24)</sup>. Nestes casos também se pesquisou o fator etiológico da cirrose.

Nesta etapa excluíram-se os pacientes com marcadores virais anti-HBc ou anti-HCV positivos sem a presença de nodularidade difusa do fígado.

Em seguida, para o diagnóstico da SHP, realizaram-se a análise de gases arteriais e, na mesma data, o ecocardiograma transtorácico com contraste.

Para a análise de gases arteriais (aparelho modelo GEM 3000<sup>®</sup>) obtiveram-se 3 mL de sangue da artéria radial com o paciente em repouso, na posição sentada, respirando ar ambiente e em nível do mar.

Realizou-se o ecocardiograma transtorácico com contraste (Equipamento Philips Medical Systems<sup>®</sup>, HDI 1500, EindHoven, Holanda) com o paciente em decúbito lateral e puncionou-se veia de membro superior à qual conectou-se cateter de três vias para injeção do contraste (solução salina 0,9%). O exame foi considerado positivo para dilatações vasculares pulmonares quando houve opacificação do átrio esquerdo entre o quarto e sexto ciclos cardíacos, contados a partir da opacificação do átrio direito, na ausência de comunicações intracardíacas<sup>(25)</sup>. Dois especialistas analisaram as imagens simultaneamente e de forma independente.

Considerou-se presente a SHP quando o ecocardiograma transtorácico com contraste foi positivo para dilatações vasculares pulmonares (DVP) e a análise de gases arteriais apresentou gradiente álveolo-arterial de O<sub>2</sub> (PAaO<sub>2</sub>) ≥ 15 mmHg (PAaO<sub>2</sub> ≥ 20 mmHg para maiores de 64 anos)<sup>(4)</sup>. A PaO<sub>2</sub> foi utilizada para a classificação da gravidade da SHP.

Realizou-se espirometria (equipamento Kitmicro Cosmed-Roma, Itália<sup>®</sup>) para obtenção das medidas de Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo e Capacidade Vital Forçada, com valores previstos para estas manobras corrigidos para população brasileira<sup>(26)</sup>, além de radiografias de tórax para afastar o diagnóstico de outras enfermidades pulmonares.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE. Todos os pacientes selecionados que consentiram em participar do protocolo leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Para análise estatística utilizou-se o software SPSS Versão 8.0. Para descrever a variabilidade dos dados empregou-se a média com desvio-padrão para as variáveis contínuas e frequências absolutas e relativas para as categóricas. A *odds ratios* com Intervalo de Confiança em nível de 95% foi a medida de associação empregada para as variáveis categóricas e o teste *t-Student* para as variáveis contínuas. Realizaram-se dois modelos multivariados. O primeiro incluiu a causa da doença hepática corrigida pela idade. E o segundo incluiu na análise todas as variáveis com  $p < 0,25$  na análise bivariada e posteriormente estimou-se o modelo final logístico pelo método *backward* para seleção de variáveis. Considerou-se significativo o valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Dentre os 175 pacientes selecionados, excluíram-se 24 (16 com EHE e antiHBc ou antiHCV positivos sem a confirmação de cirrose no US de abdômen, 6 com janela acústica inadequada no ecocardiograma, 1 com comunicação interatrial e 1 com forâmen oval patente) e houve 22 perdas, sendo 3 óbitos por sangramento digestivo antes da conclusão dos exames e 19 desistiram de prosseguir o estudo antes da conclusão de todas as etapas (Figura 1).

Em relação à causa da HTP, 68 (52,7%) foram classificados como doença hepática mista e 61 (47,3%) como EHE pura. As etiologias da cirrose associada à EHE encontram-se descritas na Tabela 1.

Permaneceram 129 pacientes na amostra estudada, com média de idade de 56 anos, sendo 72 (56%) do sexo masculino. O sangramento digestivo por rotura de varizes esofágicas foi referido por 73 (56,6%) pacientes (Tabela 2).

Através da endoscopia digestiva alta observaram-se varizes esofágicas de médio e grosso calibre em 54 (42%) e gastropatia da HTP em 98 (76%) pacientes (Tabela 3).

Os achados da ultrassonografia de abdômen revelaram média do diâmetro da veia porta de 1,21 cm e de veia esplênica 0,96 cm, média do diâmetro longitudinal do baço de 15,17cm e presença de vasos colaterais em 47 (36%) pacientes (Tabela 3).

No que diz respeito à gravidade da doença hepática, 92 (71%) pacientes foram classificados como Child A e a média do MELD foi de 11,05 pontos (Tabela 4).

As DVP estiveram presentes em 55 (42,6%) pacientes (Tabela 5) e destes 46 (35,7%; IC: 27,3 – 44,0) preencheram os critérios de PA-aO<sub>2</sub> para o diagnóstico de SHP (Tabela 6).

Em relação às causas da HTP (Tabela 6), os pacientes com doença hepática mista apresentaram maior ocorrência de SHP (42,7%; IC: 30,6-54,7) que os pacientes com EHE pura (27,9%; IC: 16,3-39,4), sem diferença significativa (OR: 1,93; IC: 0,92-4,03; p = 0,082).

A classificação da gravidade da SHP pode ser vista na Tabela 7.

Em relação à análise das variáveis clínicas (Tabela 2), a frequência de SHP foi maior entre os pacientes com aranhas vasculares (OR: 2,86; IC: 1,20 - 6,82; p = 0,018) e não houve diferenças significativas em relação às demais variáveis (Tabela 2).

Quanto aos parâmetros endoscópicos, a SHP foi mais frequente nos pacientes com varizes de fino calibre (37,3%) quando comparada àqueles com varizes de médio/grosso calibre (33,3%) e entre aqueles com gastropatia de HTP (38,8%) comparados àqueles sem gastropatia de HTP (25,8%), mas sem diferenças significativas (Tabela 3).

Na ultrassonografia de abdômen não houve diferenças significativas na ocorrência da SHP em relação ao calibre das veias porta e esplênica, diâmetro longitudinal do baço, presença de vasos colaterais e ascite (Tabela 3).

Na análise dos exames laboratoriais, a média de albumina foi mais baixa nos pacientes com SHP comparada àqueles sem SHP, e as médias da bilirrubina total, bilirrubina direta e do INR foram significativamente mais elevadas nos pacientes com SHP comparada àqueles sem SHP (Tabela 4). Não houve diferenças significativas em relação às demais variáveis laboratoriais.

Em relação à classificação da gravidade da doença hepática, a SHP foi mais frequente entre os pacientes com Child B e C (54,1%) comparada àqueles com Child A (28,3%) (OR: 2,99; IC: 1,36 - 6,58; p = 0,007) e a média de pontuação do MELD foi significativamente mais elevada nos pacientes com SHP comparada àqueles sem SHP (Tabela 4).

Quanto às medidas da análise de gases arteriais e da espirometria, não houve diferenças significativas entre os grupos com e sem SHP, exceto pelo PAaO<sub>2</sub>, que foi parâmetro diagnóstico da SHP (Tabela 5).

No modelo multivariado que envolveu as causas da HTP e a idade (Tabela 8), permaneceram associados à SHP, a doença hepática mista (OR: 2,15; IC: 1,00 – 4,61;  $p = 0,051$ ) e a menor média de idade (OR: 0,96; IC: 0,93 – 1,00;  $p = 0,036$ ).

No modelo multivariado final (Tabela 9) permaneceram associados à ocorrência de SHP a idade (OR: 0,93; IC: 0,88 - 0,99;  $p = 0,028$ ), a presença de aranhas vasculares (OR: 4,71; IC: 1,39 – 15,99;  $p = 0,013$ ) e maior média de bilirrubina direta (OR: 8,84; IC: 1,84 – 42,36;  $p = 0,006$ ).

### **Discussão**

No presente estudo, que avaliou 129 pacientes com doença hepática crônica e HTP expressa pela presença de varizes esofágicas, a frequência da SHP foi elevada (35,7%), quando comparada à de outros estudos que avaliaram pacientes cirróticos e não cirróticos.

Sabe-se que o critério de análise de gases arteriais interfere no diagnóstico da SHP e que quanto menor a  $PaO_2$  utilizada maior o valor preditivo positivo, e quanto maior o  $PA-aO_2$  maior o valor preditivo negativo<sup>(9)</sup>. Atualmente há uma sugestão para que se utilize o  $PA-aO_2 \geq 15$  mmHg ( $\geq 20$  mmHg para  $> 64$  anos) para o diagnóstico da SHP e a  $PaO_2$  para a classificação de sua gravidade<sup>(4)</sup>. No entanto, não há uniformidade na utilização desses critérios nos diversos estudos publicados.

Neste estudo, que utilizou os atuais critérios de análise de gases arteriais para o diagnóstico da SHP recomendados<sup>(4)</sup>, observa-se que a frequência da SHP foi elevada (35,7%) ao se comparar com a de outros estudos que avaliaram cirróticos e que utilizaram esses mesmos critérios, que variou de 15%<sup>(27)</sup> a 17,5%<sup>(28)</sup>. Este achado poderia se justificar pelo fato de que os pacientes deste estudo apresentam níveis elevados de HTP demonstrados pela presença de varizes esofágicas na totalidade da amostra, diferente dos referidos estudos que não fizeram referência a este critério de inclusão.

Considerando a presença de varizes esofágicas para inclusão no estudo, esta série também apresenta ocorrência de SHP superior às séries que não fazem referência a este critério, sejam aquelas que avaliaram pacientes cirróticos, com frequência que variou de 4% a 21,7%<sup>(7, 28-37)</sup> sejam as que avaliaram pacientes com HTP sem cirrose, com frequência de 8%<sup>(10)</sup> a 9,7%<sup>(11)</sup>. No entanto, destaca-se aqui que os critérios de análise de gases arteriais utilizados para o diagnóstico da SHP não foram homogêneos nesses estudos, utilizando-se a  $PaO_2 < 70$  mmHg ou  $PA-aO_2 > 20$  mmHg ou  $PA-aO_2$  corrigida para idade, limitando, dessa forma, a comparação.

Por outro lado, os estudos que avaliaram a ocorrência da SHP em pacientes com HTP e que fazem referência à presença de varizes esofágicas na amostra, a frequência da SHP variou de

27,6%<sup>(38)</sup> a 32% (IC: 23 - 42)<sup>(9)</sup>. Mesmo utilizando critérios diagnósticos diferentes na análise de gases arteriais,  $\text{PaO}_2 < 70\text{mmHg}$  e/ou  $\text{PAaO}_2 > 20\text{mmHg}$  no primeiro, e no segundo estudo,  $\text{PAaO}_2 > 15\text{ mmHg}$ , esses resultados se aproximam do observado nesta série em que todos os pacientes apresentavam HTP com varizes esofágicas.

Nesse sentido, sugere-se que a HTP clinicamente refletida pela presença de varizes esofágicas<sup>(2, 39)</sup>, independentemente da ocorrência de cirrose, pode ser o fator preponderante no desenvolvimento da SHP<sup>(9)</sup>. Isto pode ser demonstrado por estudo que comparou a ocorrência de SHP entre pacientes com HTP cirrótica e não cirrótica, no qual todos os pacientes apresentavam varizes esofágicas e no qual se observou frequência semelhante da SHP nos dois grupos<sup>(11)</sup>.

De fato, estudo experimental observou que o aumento do sinal dos receptores de ET-B, responsáveis pela vasodilatação na microcirculação pulmonar, foi de magnitude semelhante em animais com HTP por cirrose e sem cirrose<sup>(40)</sup>. Ainda nesse estudo verificou-se que o aumento nos níveis desses receptores no pulmão apresentou forte correlação linear positiva com a elevação da pressão na veia porta em animais com HTP com e sem cirrose. Esses achados sugerem que a presença de HTP é suficiente para provocar essas alterações.

Esse dado é corroborado nesta série pela presença de varizes esofágicas em todos os pacientes e pela ocorrência de pelo menos um episódio de sangramento digestivo em 57% deles. Portanto, a maioria dos pacientes deste estudo apresenta HTP clinicamente grave<sup>(2)</sup>, o que poderia justificar a frequência elevada da SHP.

Este estudo teve como uma das limitações a não aferição da pressão portal, o que impossibilitou a constatação dos reais valores pressóricos no território portal e a confirmação de que os pacientes que apresentavam doença hepática mista, a concomitância de HTP sinusoidal e pré-sinusoidal, teriam pressão portal mais elevada do que aqueles com EHE e HTP pré-sinusoidal isoladamente.

Vale lembrar que a medida do gradiente de pressão venosa hepática não traduz a real pressão no sistema venoso portal em pacientes com HTP pré-sinusoidal<sup>(41, 42)</sup>, sendo necessário o cateterismo direto da veia porta, não realizado por questões éticas.

De acordo com a literatura, este estudo foi o primeiro que avaliou a ocorrência de SHP em pacientes com HTP por EHE pura e por doença hepática mista. Ao se analisar a causa da HTP como fator de risco para a ocorrência da SHP corrigida pela idade (Tabela 9), se observa que a chance da ocorrência de SHP foi duas vezes maior nos pacientes com doença hepática mista em relação àqueles com EHE pura (OR: 2,15; IC: 1,00 – 4,61;  $p = 0,051$ ). Diante da tendência

à maior ocorrência de SHP no grupo com doença hepática mista, é possível que o tamanho da amostra tenha sido insuficiente para demonstrar claramente tais diferenças.

Por outro lado, se considerarmos as perdas no grupo de pacientes com doença hepática mista (Figura 1) como não tendo SHP, a ocorrência de SHP nesse grupo se aproximaria da sua ocorrência naqueles com EHE pura.

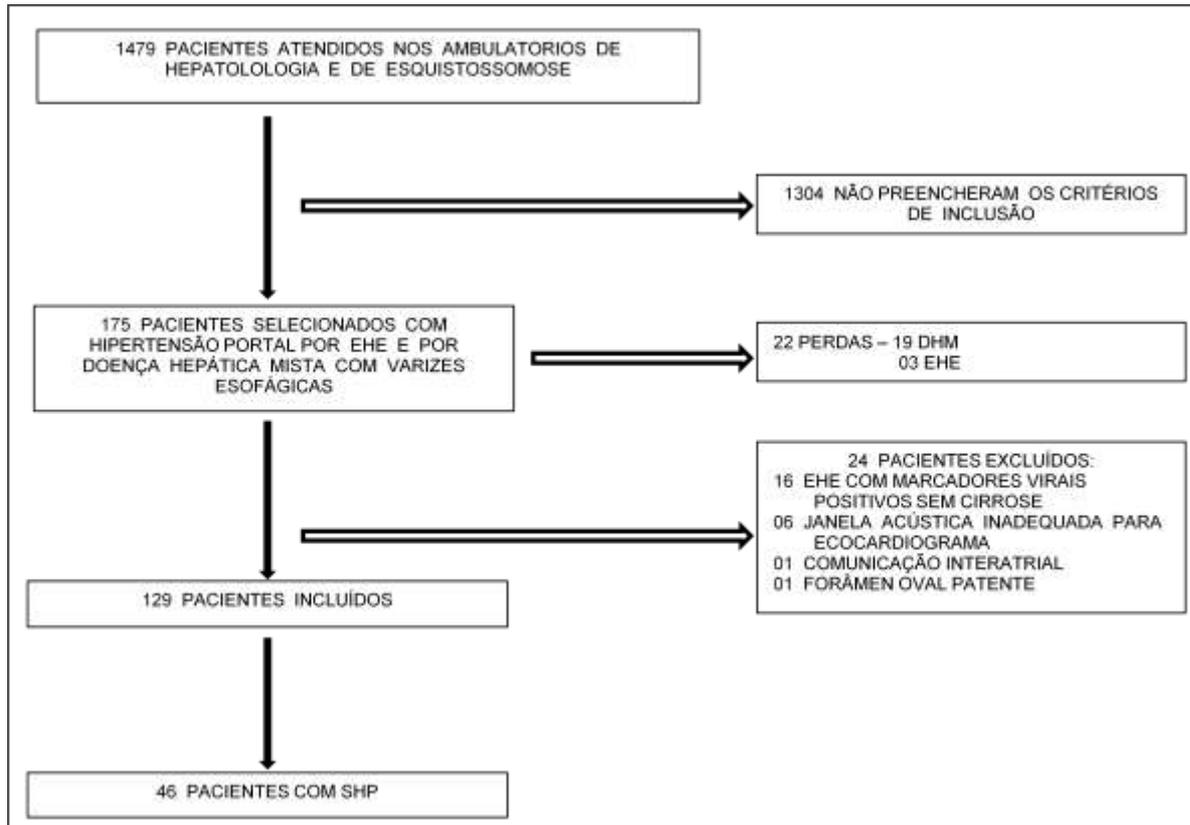
Outro dado que possivelmente limitou a observação de diferenças na ocorrência da SHP em relação à causa da HTP foi a presença de varizes esofágicas como critério de inclusão. É possível que em um desenho de estudo com grupo controle sem varizes esofágicas essa diferença seja demonstrada.

O que chama atenção para este estudo, que comparou pacientes com HTP com e sem cirrose, é o fato de que em pacientes com indícios tanto clínicos (aranhas vasculares) como laboratoriais (níveis mais baixos de albumina e mais elevados de bilirrubinas) de insuficiência hepática e com maior escore MELD e classificação Child B e C, a frequência da SHP tenha sido significativamente maior. Isso demonstra a influência do comprometimento da capacidade de síntese do hepatócito na ocorrência da SHP e possivelmente o maior envolvimento do componente dinâmico da HTP nesses pacientes.

Nesse sentido, o estresse gerado pela pressão aumentada do fluxo sanguíneo sobre o endotélio sinusoidal, *shear stress*, poderia ser maior nos pacientes com cirrose adicional por terem maiores níveis de HTP, e assim proporcionaria maior produção hepática de ET-1 e maior ocorrência da SHP.

O achado de maior ocorrência de SHP em pacientes com maior comprometimento da função hepática também foi relatado em outros estudos que envolveram pacientes cirróticos candidatos ao transplante de fígado<sup>(8, 9, 27, 34)</sup>.

Como conclusão, os níveis pressóricos muito elevados no território portal de pacientes com varizes esofágicas podem ter influenciado na observação da elevada ocorrência da SHP neste estudo e os dados desta série evidenciaram que o maior comprometimento da função hepática aumenta o risco para a ocorrência de SHP em pacientes com HTP.

**Figura 1 – Fluxograma do estudo - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012.**

**Tabela 1 - Distribuição dos fatores etiológicos da hipertensão portal em 129 pacientes com esquistossomose e doença hepática mista - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012**

ETIOLOGIA	N	(%)
Esquistossomose hepatoesplênica pura	61	(47,3)
Doença Hepática Crônica Mista		
EHE + CIRROSE POR ETANOL	30	(23,4)
EHE + CIRROSE POR VHC	19	(14,7)
EHE + CIRROSE POR VHB	07	(5,4)
EHE + CIRROSE POR ETANOL E VHB	07	(5,4)
EHE + CIRROSE POR ETANOL E VHC	03	(2,3)
EHE + OUTRAS CAUSAS DE CIRROSE	02	(1,6)
<b>TOTAL</b>	<b>129</b>	<b>(100,0)</b>

**Tabela 2 – Distribuição e associação dos parâmetros clínicos com a ocorrência da síndrome hepatopulmonar em 129 pacientes com hipertensão portal - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012**

	Total (%)	Síndrome Hepatopulmonar		OR	IC 95%	p
		Sim (%)	Não (%)			
<b>Idade*</b>	55,95 ± 11,42	53,35 ± 13,75	57,39 ± 9,69	-	-	0,082
<b>Sexo</b>						
Masculino	72 (55,8)	27 (37,5)	45 (62,5)	1,00		
Feminino	57 (44,2)	19 (33,3)	38 (66,7)	0,83	0,40 1,73	0,624
<b>Dispnéia</b>						
Não	89 (69)	31 (34,8)	58 (65,2)	1,00		
Sim	40 (31)	15 (37,5)	25 (62,5)	1,12	0,52 2,44	0,770
<b>Platipnéia</b>						
Não	124 (96,1)	43 (34,7)	81 (65,3)	1,00		
Sim	5 (3,9)	3 (60,0)	2 (40,0)	2,83	0,46 17,56	0,265
<b>Sangramento Digestivo</b>						
Não	56 (43,4)	21 (37,5)	35 (62,5)	1,00		
Uma vez	50 (38,8)	16 (32,0)	34 (68,0)	0,78	0,35 1,75	0,553
Duas ou mais	23 (17,8)	9 (39,1)	14 (60,9)	1,07	0,40 2,90	0,892
<b>Encefalopatia</b>						
Não	113 (87,6)	41 (36,3)	72 (63,7)	1,00		
Sim	16 (12,4)	5 (31,2)	11 (68,8)	0,80	0,26 2,46	0,694
<b>Icterícia</b>						
Não	100 (77,5)	33 (33,0)	67 (67,0)	1,00		
Sim	29 (22,5)	13 (44,8)	16 (55,2)	1,65	0,71 3,83	0,244
<b>Aranhas vasculares</b>						
Não	102 (79,1)	31 (30,4)	71 (69,6)	1,00		
Sim	27 (20,9)	15 (55,6)	12 (44,4)	2,86	1,20 6,82	0,018
<b>Eritema palmar</b>						
Não	85 (66,4)	26 (30,6)	59 (69,4)	1,00		
Sim	43 (33,6)	20 (46,5)	23 (53,5)	1,97	0,93 4,20	0,078
<b>Ginecomastia</b>						
Não	49 (68,1)	15 (30,6)	34 (69,4)	1,00		
Sim	23 (31,9)	12 (52,2)	11 (47,8)	2,47	0,89 6,85	0,082

\*Média e desvio padrão.

**Tabela 3 - Distribuição e associação dos parâmetros ultrassonográficos e endoscópicos com a ocorrência de síndrome hepatopulmonar em 129 pacientes com hipertensão portal - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012**

	Total(%)	Síndrome Hepatopulmonar		OR	IC 95%	p
		Sim(%)	Não(%)			
<b>Padrão de fibrose</b>						
D	61 (47,3)	26 (42,6)	35 (57,4)	1,00		
E/F	68 (52,7)	20 (29,4)	48 (70,6)	0,56	0,27 1,16	0,119
<b>Vasos Colaterais</b>						
Não	82 (63,6)	32 (39,0)	50 (61,0)	1,00		
Sim	47 (36,4)	14 (29,8)	33 (70,2)	0,66	0,31 1,43	0,293
<b>Ascite</b>						
Não	112 (86,8)	40 (35,7)	72 (64,3)	1,00		
Sim	17 (13,2)	6 (35,3)	11 (64,7)	0,98	0,34 2,85	0,973
<b>Veia porta (cm)*<sup>‡</sup></b>	1,21 ± 0,31	1,17 ± 0,31	1,23 ± 0,32	-	-	- 0,339
<b>Veia esplênica (cm)*<sup>‡</sup></b>	0,96 ± 0,29	0,94 ± 0,27	0,97 ± 0,31	-	-	- 0,662
<b>Baço (cm)*#</b>	15,17 ± 2,98	14,65 ± 2,63	15,46 ± 3,13	-	-	- 0,139
<b>Varizes</b>						
Fino Calibre	75 (58,1)	28 (37,3)	47 (62,7)	1,00		
Médio/Grosso	54 (41,9)	18 (33,3)	36 (66,7)	0,84	0,40 1,75	0,839
<b>Gastropatia</b>						
Não	31 (24,0)	08 (25,8)	23 (74,2)	1,00		
Sim	98 (76,0)	38 (38,8)	60 (61,2)	1,82	0,74 4,48	0,192

\*Média e desvio padrão. <sup>‡</sup>Diâmetro transversal do vaso. #Diâmetro longitudinal do baço

**Tabela 4 - Distribuição e associação dos parâmetros laboratoriais com a ocorrência da síndrome hepatopulmonar nos 129 pacientes - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012**

	Total(%)	Síndrome Hepatopulmonar		OR	IC 95%	p
		Sim(%)	Não(%)			
Albumina(g/dL)*	3,86 ± 0,70	3,63 ± 0,78	3,99 ± 0,63	-	-	- 0,006
BT(mg/dL)*	1,59 ± 1,40	1,98 ± 1,48	1,38 ± 1,32	-	-	- 0,020
BD(mg/dL)*	0,65 ± 0,85	0,88 ± 0,85	0,53 ± 0,83	-	-	- 0,025
BI(mg/dL)*	0,93 ± 0,82	1,11 ± 0,95	0,83 ± 0,72	-	-	- 0,060
Cr/ LSN*	0,80 ± 0,26	0,75 ± 0,17	0,82 ± 0,29	-	-	- 0,153
GGT/ LSN*	2,82 ± 3,30	3,18 ± 4,69	2,61 ± 2,18	-	-	- 0,347
FA/LSN*	1,13 ± 0,66	1,26 ± 0,72	1,05 ± 0,62	-	-	- 0,088
AST/ LSN*	1,98 ± 3,44	2,40 ± 4,49	1,75 ± 2,69	-	-	- 0,307
ALT/ LSN*	1,05 ± 0,80	1,03 ± 0,64	1,05 ± 0,87	-	-	- 0,896
INR*	1,31 ± 0,29	1,38 ± 0,29	1,28 ± 0,28	-	-	- 0,043
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> )*	89,03 ± 34,49	91,65 ± 33,03	87,58 ± 35,37	-	-	- 0,523
MELD*	11,05 ± 3,52	12,15 ± 3,80	10,43 ± 3,22	-	-	- 0,007
<b>Child</b>						
A	92 (71,3)	26 (28,3)	66 (71,7)	1,00		
B e C	37 (28,7)	20 (54,1)	17 (45,9)	2,99	1,36 6,58	0,007

Nota: Abreviaturas: LSN-Limite superior da normalidade de acordo com sexo e idade. BT-Bilirrubina Total. BD-Bilirrubina Direta. BI-Bilirrubina Indireta. Cr-Creatinina. GGT-gama glutamil transferase. FA-Fosfatase alcalina. AST-Aspartato aminotransferase. ALT-Alanina aminotransferase. INR-International normalization ratio. MELD-Model for End-Stage Liver Disease. \*Média e desvio padrão.

**Tabela 5 - Distribuição e associação da análise dos gases arteriais, dilatações vasculares pulmonares e espirometria com a ocorrência da síndrome hepatopulmonar em 129 pacientes com hipertensão portal - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012**

	Total(%)		Síndrome Hepatopulmonar		OR	IC 95%	p
			Sim(%)	Não(%)			
DVIP*							
Não	74	(57,4)	0	0,0	74	(100,0)	1,00
Sim	55	(42,6)	46	(83,6)	9	(16,4)	- - 0,996
PAaO <sub>2</sub> (mmHg) * ‡	25,22 ± 11,44		28,20 ± 9,16		23,59 ± 12,26		- - - 0,017
PaO <sub>2</sub> (mmHg) ‡	78,99 ± 10,72		76,91 ± 9,64		80,14 ± 11,17		- - - 0,101
PaCO <sub>2</sub> (mmHg) ‡	36,30 ± 4,12		35,63 ± 4,11		36,67 ± 4,09		- - - 0,168
CVF%(L/s) ‡	77,96 ± 11,46		79,76 ± 12,89		76,99 ± 16,67		- - - 0,350
VEF <sub>1</sub> %(L/s) ‡	85,86 ± 14,43		87,78 ± 12,36		84,83 ± 15,41		- - - 0,289
VEF <sub>1</sub> /CVF ‡	85,63 ± 6,81		86,50 ± 6,87		85,16 ± 6,78		- - - 0,306

DVIP-Dilatações Vasculares Pulmonares. CVF-Capacidade Vital Forçada. VEF<sub>1</sub>-Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo. \*Critério diagnóstico da síndrome hepatopulmonar. ‡Média e desvio padrão.

**Tabela 6 – Prevalência da síndrome hepatopulmonar em 129 pacientes com hipertensão portal, distribuição e associação da causa da hipertensão portal com a ocorrência da síndrome hepatopulmonar - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012**

	N	Síndrome hepatopulmonar	Prevalência (IC %)	OR (IC)	p
Total	129	46	35,7 (27,3 – 44,0)	-	-
Esquistossomose Pura	61	17	27,9 (16,3 – 39,4)	1,0	-
Doença hepática mista	68	29	42,7 (30,6 – 54,7)	1,92 (0,92 – 4,04)	0,082

**Tabela 7 - Distribuição da classificação de gravidade da síndrome hepatopulmonar de acordo com a PaO<sub>2</sub> em 46 pacientes com hipertensão portal - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012**

Síndrome Hepatopulmonar	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	Número de casos (%)
Leve	PaO <sub>2</sub> > 80	17(37)
Moderada	PaO <sub>2</sub> < 80 e ≥ 60	27(59)
Grave	PaO <sub>2</sub> < 60 e ≥ 50	02(04)
<b>TOTAL</b>		<b>46(100)</b>

**Tabela 8 - Modelo multivariado de idade e causas da hipertensão portal associados à ocorrência da síndrome hepatopulmonar - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012**

	Síndrome Hepatopulmonar		OR	IC 95%		p		
	Sim (%)	Não (%)						
<b>Idade *</b>	53,35 ±13,75	57,39 ± 9,69	0,96	0,93	1,00	0,036		
<b>Doença Hepática</b>								
Esquistossomose Pura	17	27,9	44	72,1	1,00	-	-	
Doença Mista	29	42,6	39	57,4	2,15	1,00	4,61	0,051

\*Média e desvio padrão

**Tabela 9 - Modelo multivariado final dos fatores associados à ocorrência da síndrome hepatopulmonar - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012**

	Síndrome hepatopulmonar		OR	IC 95%		p
	Sim (%)	Não (%)				
<b>Idade*</b>	53,35 ± 13,75	57,39 ± 9,69	0,93	0,88	0,99	0,028
<b>Aranhas vasculares</b>						
Não	31 (30,4)	71 (69,6)	1,00		-	
Sim	15 (55,6)	12 (44,4)	4,71	1,39	15,99	0,013
<b>Bilirrubina direta*</b>	0,88 ± 0,85	0,53 ± 0,83	8,84	1,84	42,36	0,006

\*Média e desvio padrão

## REFERÊNCIAS

1. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;57(2):458-61.
2. de Franchis R, Dell'Era A. Non-invasive diagnosis of cirrhosis and the natural history of its complications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(1):3-18.
3. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S121-31.
4. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB, Committee ETFP-HVDPS. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24(5):861-80.
5. Machicao VI, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(1):11-6.
6. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1168-75.
7. Agarwal PD, Hughes PJ, Runo JR, Ibrisim D, Lucey MR, Said A. The clinical significance of intrapulmonary vascular dilations in liver transplant candidates. *Clin Transplant*. 2013;27(1):148-53.
8. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1042-52.
9. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut*. 2002;51(6):853-9.
10. De BK, Sen S, Sanyal R. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertension. *Ann Intern Med*. 2000;132(11):924.
11. Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, Demir K, Cakaloglu Y, Adalet I, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci*. 2003;48(3):556-60.
12. Strauss E. Hepatosplenic schistosomiasis: a model for the study of portal hypertension. *Ann Hepatol*. 2002;1(1):6-11.
13. Rajekar H, Vasishta RK, Chawla YK, Dhiman RK. Noncirrhotic Portal Hypertension. *Journal of Clinical & Experimental Hepatology*. 2011;1(2):94-108.
14. Angerio AD, Kot PA. Endothelin-1: possible implications in pulmonary vascular disease. *Heart Lung*. 1997;26(4):299-304; quiz 5-6.

15. Tang L, Luo B, Patel RP, Ling Y, Zhang J, Fallon MB. Modulation of pulmonary endothelial endothelin B receptor expression and signaling: implications for experimental hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;292(6):L1467-72.
16. Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Ling Y, Fallon MB. ET-1 and TNF-alpha in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286(2):G294-303.
17. Brasil. Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geohelmintíases: plano de ação 2011-2015. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis.; 2012.
18. Andrade ZA, Peixoto E, Guerret S, Grimaud JA. Hepatic connective tissue changes in hepatosplenic schistosomiasis. *Hum Pathol*. 1992;23(5):566-73.
19. Gryseels B. Schistosomiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26(2):383-97.
20. Sanghvi MM, Hotez PJ, Fenwick A. Neglected tropical diseases as a cause of chronic liver disease: the case of Schistosomiasis and Hepatitis C Co-infections in Egypt. *Liver Int*. 2013;33(2):165-8.
21. Macêdo LG, Lopes EP, Albuquerque MeF, Markman-Filho B, Vêras FH, Araújo AC, et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis who are candidates for liver transplantation. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):432-40.
22. Ferreira RCS, Domingues AL, Markman Filho B, Veras FH, Batista LJ, Albuquerque Filho ES. Hepatopulmonary syndrome in patients with *Schistosoma mansoni* periportal fibrosis. *Acta Trop*. 2009;111(2):119-24.
23. Richter J, Domingues AL, Barata CH, Prata AR, Lambertucci JR. Report of the second satellite symposium on ultrasound in schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96 Suppl:151-6.
24. Berzigotti A, Abraldes JG, Tandon P, Erice E, Gilabert R, García-Pagan JC, et al. Ultrasonographic evaluation of liver surface and transient elastography in clinically doubtful cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;52(6):846-53.
25. Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Trepo C, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest*. 1997;111(5):1236-40.
26. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.
27. Ferreira PP, Camara EJ, Paula RL, Zollinger CC, Cavalcanti AR, Bittencourt PL. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with decompensated chronic liver disease and its impact on short-term survival. *Arq Gastroenterol*. 2008;45(1):34-7.

28. Martínez GP, Barberà JA, Visa J, Rimola A, Paré JC, Roca J, et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol.* 2001;34(5):651-7.
29. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 1995;109(4):1283-8.
30. Aller R, Moya JL, Moreira V, Boixeda D, Cano A, Picher J, et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci.* 1999;44(6):1243-8.
31. Parolin MB, Coelho JC, Puccinelli V, Schulz GJ, de Souza AM, de Barros JA. [Hepatopulmonary syndrome in liver transplantation candidates]. *Arq Gastroenterol.* 2002;39(1):11-6.
32. Hira HS, Kumar J, Tyagi SK, Jain SK. A study of hepatopulmonary syndrome among patients of cirrhosis of liver and portal hypertension. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2003;45(3):165-71.
33. Lima BL, França AV, Pazin-Filho A, Araújo WM, Martinez JA, Maciel BC, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(1):42-8.
34. Mohammad Alizadeh AH, Fatemi SR, Mirzaee V, Khoshbaten M, Talebipour B, Sharifian A, et al. Clinical features of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol.* 2006;12(12):1954-6.
35. Deibert P, Allgaier HP, Loesch S, Müller C, Olschewski M, Hamm H, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease: role of pulse oximetry. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:15.
36. Karabulut A, Iltumur K, Yalcin K, Toprak N. Hepatopulmonary syndrome and right ventricular diastolic functions: an echocardiographic examination. *Echocardiography.* 2006;23(4):271-8.
37. Espinosa MD, Noguerras F, Olmedo C, Macias R, Muffak-Granero K, Comino A, et al. Hepatopulmonary syndrome among cirrhotic candidates for liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(6):1508-9.
38. De BK, Sen S, Biswas PK, Mandal SK, Das D, Das U, et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology.* 2002;122(4):897-903.
39. Colecchia A, Montrone L, Scaiola E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology.* 2012;143(3):646-54.
40. Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Stockard CR, Grizzle WE, et al. Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and

portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol.* 2003;38(5):556-63.

41. Myers JD, Taylor WJ. Occlusive hepatic venous catheterization in the study of the normal liver, cirrhosis of the liver and noncirrhotic portal hypertension. *Circulation.* 1956;13(3):368-80.

42. Coutinho A. Hemodynamic studies of portal hypertension in schistosomiasis. *Am J Med.* 1968;44(4):547-56.

## 6.2 ARTIGO 2

**Síndrome hepatopulmonar na hipertensão portal não cirrótica por esquistossomose  
hepatoesplênica: uma série prospectiva**

Liana Gonçalves Macedo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical – Universidade Federal de Pernambuco.

Local do estudo: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

Lista de Abreviaturas: SHP-síndrome hepatopulmonar; DVIP-dilatações vasculares intrapulmonares; HP-hipertensão portal; *Schistosoma Mansoni-S. Mansoni*; EHE-forma hepatoesplênica da esquistossomose; ET-1-endotelina; US-ultrassonografia; PAaO<sub>2</sub>-Gradiente alvéolo-arterial de Oxigênio; PaO<sub>2</sub>-pressão parcial arterial de oxigênio Correspondencia-Liana Gonçalves Macedo. E-mail: liana.macedo@ig.com.br

Conflito de Interesses – Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Palavras-Chave: Síndrome Hepatopulmonar. Hipertensão Portal. Esquistossomose. Varizes Esofágicas e Gástricas.

**Revisão e objetivos:** A infecção pelo *Schistosoma mansoni* é endêmica em diversas regiões do mundo e pode evoluir com hipertensão portal não cirrótica na sua forma hepatoesplênica, propiciando o desenvolvimento da síndrome hepatopulmonar. O objetivo deste estudo foi verificar a ocorrência da síndrome hepatopulmonar em pacientes com hipertensão portal e varizes esofágicas por esquistossomose, como também sua associação com variáveis clínico-laboratoriais e com parâmetros endoscópicos e ultrassonográficos da hipertensão portal. **Métodos:** Dos 461 pacientes com diagnóstico de esquistossomose, atendidos em hospital terciário, referência para tratamento desta enfermidade, 75 com a forma hepatoesplênica e varizes esofágicas foram selecionados. Nestes foram realizados avaliação clínica, testes de função hepática, ultrassonografia de abdômen e endoscopia digestiva alta, ecocardiograma transtorácico com contraste e análise de gases arteriais. Os critérios diagnósticos da síndrome hepatopulmonar foram a presença de dilatações vasculares intrapulmonares e gradiente alvéolo-arterial de O<sub>2</sub> ≥ 15 mmHg. **Resultados:** Foram incluídos 61 pacientes com média de idade de 55 anos, sendo 67% do sexo feminino. A síndrome hepatopulmonar foi observada

em 17 (28%) (95% de Intervalo de Confiança [IC]: 16,3 – 39,4) e esteve associada à maior média de bilirrubina total ( $p = 0,047$ ), bilirrubina direta ( $p = 0,031$ ) e INR ( $p = 0,021$ ). Não houve associação da síndrome com parâmetros clínicos, ultras-sonográficos ou endoscópicos de hipertensão portal. Na análise multivariada permaneceu a bilirrubina direta como fator associado à SHP. **Conclusão:** Neste estudo que envolveu pacientes com varizes esofágicas por hipertensão portal não cirrótica, a ocorrência da síndrome hepatopulmonar foi elevada e se associou a sinais de comprometimento da função hepática.

### **Introdução**

A síndrome hepatopulmonar (SHP) é definida como um defeito na oxigenação causado por dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP), associado com doença hepática<sup>(1)</sup>, mais comumente à cirrose, embora também possa estar presente na hipertensão portal sem cirrose<sup>(2)</sup>. Nesse cenário de hipertensão portal sem cirrose, a SHP já foi descrita em pacientes com fibrose portal idiopática<sup>(3)</sup> e fibrose hepática congênita<sup>(4)</sup>.

Uma das causas de hipertensão portal não cirrótica é a forma hepatoesplênica da infecção pelo *Schistosoma mansoni* (*S. mansoni*)<sup>(5)</sup>. A infecção pelo gênero *Schistosoma* é considerada endêmica em 76 países, atingindo cerca de 200 milhões de pessoas<sup>(6, 7)</sup>. No Brasil, a infecção pela espécie *S. mansoni* é vista como problema de saúde pública por acometer cerca de 6 milhões de indivíduos, residentes principalmente na região Nordeste e Sudeste do país<sup>(8)</sup>. A sua forma crônica e mais grave, a esquistossomose hepatoesplênica (EHE), se desenvolve em até 10% dos casos, e tem como maior expressão clínica a hipertensão portal<sup>(5, 9)</sup>.

Nesses pacientes, a fibrose hepática periportal é o resultado final da deposição de ovos do *S. mansoni* nos ramos periféricos da veia porta, que desencadeia, ao longo de anos, processo inflamatório crônico seguido de fibrose<sup>(10)</sup>. A fibrose periportal promove o aumento da resistência ao fluxo sanguíneo portal em nível pré-sinusoidal, sem haver destruição de hepatócitos ou o comprometimento da sua capacidade de síntese<sup>(9, 11)</sup>.

Aliado ao processo obstrutivo pré-sinusoidal, o *S. mansoni* também desencadeia reação imunológica envolvendo o sistema retículo-endotelial do baço de forma relevante, o que determina aumento de seu tamanho, e conseqüente hiperfluxo sanguíneo na veia esplênica em direção à veia porta<sup>(7, 12)</sup>. A associação entre obstrução pré-sinusoidal e hiperfluxo proporciona maior elevação dos níveis pressóricos no sistema venoso portal e suas complicações<sup>(9, 13)</sup>, como a circulação hiperdinâmica, que se segue à vasodilatação esplâncnica e à angiogênese<sup>(14, 15)</sup>.

Nesse processo de circulação hiperdinâmica que realimenta a hipertensão portal, ocorre desequilíbrio na produção e atuação de substâncias vasoativas no fígado, com aumento da

liberação de vasoconstrictores como a endotelina (ET-1)<sup>(16)</sup>. O endotélio vascular pulmonar é o principal sítio de remoção de ET-1<sup>(17)</sup>, a qual se liga preferencialmente aos receptores de ET-1 do tipo B (ET-B), responsáveis pela vasodilatação pulmonar através da produção de óxido nítrico, potente vasodilatador<sup>(18, 19)</sup>.

Embora ainda não esteja bem esclarecido o exato mecanismo fisiopatológico da SHP em humanos, em modelos experimentais com hipertensão portal cirrótica e não-cirrótica observaram-se níveis mais elevados dos receptores do tipo B de ET-1 no endotélio da microcirculação pulmonar, e sua maior expressão apresentou forte correlação linear positiva com a elevação dos níveis de pressão portal, resultando em DVIP e SHP<sup>(18, 20)</sup>.

A maior parte dos estudos sobre a ocorrência da SHP foi realizada em cirróticos candidatos ao transplante de fígado, uma vez que a presença da SHP confere pior prognóstico. Alguns dos estudos relataram associações da SHP com indícios de maior comprometimento da função hepática<sup>(21-24)</sup>, embora outros não tenham constatado tais associações<sup>(25-27)</sup>.

Este estudo teve como objetivo verificar a ocorrência da SHP em pacientes com hipertensão portal não cirrótica e varizes esofágicas por EHE, como também sua associação com variáveis clínico-laboratoriais e com parâmetros endoscópicos e ultrassonográficos da hipertensão portal.

### **Pacientes e Métodos**

Os pacientes incluídos nesta série de casos fizeram parte de um estudo de corte seccional para o diagnóstico da SHP em pacientes com hipertensão portal, realizado em hospital terciário de referência para a assistência de pacientes com esquistossomose, no período de abril de 2010 a junho de 2012. Para o estudo foram avaliados prospectivamente 461 pacientes atendidos no ambulatório de Esquistossomose do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

Foram selecionados 75 pacientes que referiam antecedentes de contato com águas em zona endêmica para o *S. mansoni* e que na ultrassonografia (US) de abdômen apresentaram fibrose periportal e esplenomegalia, estabelecendo o diagnóstico de EHE<sup>(28)</sup>. Na endoscopia digestiva alta todos os pacientes apresentaram varizes esofágicas, confirmando a presença de hipertensão portal<sup>(29)</sup>. Os exames foram realizados no HC-UFPE. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e todos os pacientes que concordaram em participar leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram excluídos os pacientes submetidos à esplenectomia prévia, marcadores virais positivos para hepatite B ou C, história de consumo de etanol até 6 meses antes da inclusão no estudo,

US com indícios de esteatose ou cirrose hepática e aqueles com doença cardiopulmonar grave.

Inicialmente os pacientes selecionados foram submetidos à anamnese (contato com águas de zona endêmica para o *S. mansoni* e há quanto tempo foi este contato, história de tratamento medicamentoso anterior para esquistossomose, antecedente de sangramento digestivo, esplenectomia, tabagismo, queixa de dispneia e platipnéia) e exame físico (medição de tamanho do baço e fígado).

Foi colhida amostra de sangue em veia periférica para a realização dos testes de função hepática (albumina, aminotransferases, bilirrubinas, fosfatase alcalina, gamaglutamil-transferase, INR e contagem de plaquetas) e creatinina, por método cinético automatizado. Foi também realizada a pesquisa dos marcadores anti-HBc e anti-HCV por ELISA (Abbott).

Em seguida os pacientes foram encaminhados para realização de endoscopia digestiva alta (Olympus EXERA-CLV 160<sup>®</sup>, Tóquio, Japão) para o diagnóstico das varizes esofágicas e gastropatia da hipertensão portal, no Laboratório de Imunopatologia Kenzo Asami (LIKA) do HC-UFPE. A ultrassonografia de abdômen (Siemens Acuson x150<sup>®</sup>, Alemanha, com transdutor de 3,5MHZ) foi realizada por um único observador (A.L.C.D.) com experiência no diagnóstico de fibrose periportal por *S. mansoni*, seguindo a classificação de Niamey<sup>(28)</sup>.

Para o diagnóstico da SHP foi realizada a análise de gases arteriais e o ecocardiograma transtorácico com contraste.

Para a análise de gases arteriais (GEM 3000<sup>®</sup>, USA) foram obtidos 3 mL de sangue da artéria radial com o paciente em repouso, na posição sentada, respirando ar ambiente e em nível do mar.

O ecocardiograma transtorácico com contraste (Philips Medical Systems, HDI 1500<sup>®</sup>, Eindhoven, Holanda) foi realizado no Serviço de Cardiologia do HC-UFPE, com o paciente em decúbito lateral e puncionada veia de membro superior para injeção do contraste (solução salina 0,9%). O exame foi considerado positivo para DVIP quando houve opacificação do átrio esquerdo entre o quarto e sexto ciclos cardíacos, contados a partir da opacificação do átrio direito, na ausência de comunicações intracardíacas<sup>(30)</sup>.

A SHP foi considerada presente quando o ecocardiograma transtorácico com contraste foi positivo para DVIP e a análise de gases arteriais apresentou  $PAaO_2 \geq 15$  mmHg ( $PAaO_2 \geq 20$  mmHg para maiores de 64 anos)<sup>(1)</sup>.

Realizou-se também a espirometria (Kitmicro Cosmed<sup>®</sup>, Roma, Itália) para obtenção das medidas de Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo e Capacidade Vital Forçada,

com valores previstos para estas manobras corrigidos para população brasileira<sup>(31)</sup> e Radiografias de tórax.

Para análise estatística foi utilizado o programa SPSS V8. Para descrever a variabilidade dos dados utilizaram-se, para as variáveis contínuas, a média com desvio-padrão mínimo e máximo, e para as variáveis categóricas as frequências absolutas e relativas. Como medidas de associação utilizaram-se, para as variáveis contínuas, o teste *t-Student*, e para as variáveis categóricas, a *odds ratios*, com Intervalo de Confiança [IC] em nível de 95%. Foi considerado significativo o valor de  $p < 0,05$ . Na análise multivariada foram incluídas as variáveis com  $p < 0,25$ .

## Resultados

Entre os 75 pacientes selecionados, 11 foram excluídos (5 apresentaram marcadores para infecção pelo vírus da hepatite B e 1 pelo vírus da hepatite C, 2 apresentaram janela acústica inadequada para o ecocardiograma, 1 comunicação interatrial, 1 Forâmen oval patente e 1 por recidiva no consumo de etanol) e 3 não concluíram o estudo (Figura 1).

Dos 61 pacientes incluídos na análise, 41 (67%) eram do sexo feminino e a média de idade foi de 55 anos, variando de 27 a 89 anos. O antecedente de sangramento digestivo foi referido por 36 (59%) pacientes (Tabela 1).

Os resultados dos testes de função hepática são descritos na Tabela 2.

Na endoscopia digestiva alta foram observadas varizes esofágicas de médio e grosso calibre em 25 (41%) pacientes e gastropatia da hipertensão portal em 42 (69%) pacientes (Tabela 3).

Através da ultrassonografia de abdômen foram observados os padrões E e F de fibrose periportal em 44 (72%) e vasos colaterais em 25 (41%) pacientes (Tabela 3).

A presença de DVIP foi observada em 21 (34%) pacientes e destes 17 apresentaram  $PA-aO_2 \geq 15$  mmHg ( $\geq 20$  mmHg para idade  $> 64$  anos), estabelecendo-se o diagnóstico da SHP em 28% dos casos (IC: 16,3 – 39,4). A classificação da SHP de acordo com o grau de hipoxemia pode ser observada na Tabela 4.

Não se observaram diferenças na ocorrência da SHP com variáveis clínicas e demográficas (Tabela 1). Em relação aos testes de função hepática (Tabela 2), a SHP se associou a níveis mais elevados de bilirrubina total ( $p = 0,047$ ) e direta ( $p = 0,031$ ).

A SHP foi mais frequente entre os pacientes com padrão D de fibrose periportal (29,4%) em relação ao padrão E e F (27,3%), naqueles sem vasos colaterais (30,6%) comparados àqueles com vasos colaterais (24%), mas sem diferenças significativas (Tabela 3). A média do diâmetro longitudinal do baço foi menor e as médias dos diâmetros de veia porta e esplênica maiores entre os pacientes com SHP, mas sem diferenças significativas (Tabela 3).

Em relação aos parâmetros de endoscopia, a SHP foi mais frequente entre os pacientes com varizes esofágicas de fino calibre (30,6%) quando comparada à de grosso calibre (24%), naqueles com gastropatia da hipertensão portal (31%) quando comparada àqueles sem (21,1%), mas sem diferenças significativas (Tabela 3).

A classificação da gravidade da SHP em relação à PaO<sub>2</sub> pode ser vista na Tabela 4. As médias das medidas de gases arteriais e de espirometria foram semelhantes entre os pacientes com e sem SHP (Tabela 5). No modelo multivariado a maior média de bilirrubina direta permaneceu associada à ocorrência de SHP (Tabela 6).

### **Discussão**

Este estudo é a primeira abordagem na literatura sobre a ocorrência da SHP em pacientes com hipertensão portal por EHE, confirmada pela presença de varizes esofágicas.

Embora tenha sido realizada investigação prévia de SHP em pacientes com *S. mansoni* em nosso meio, o critério de inclusão nesse estudo prévio foi a presença de fibrose periportal e não o diagnóstico de hipertensão portal comprovado por varizes esofágicas<sup>(32)</sup>. Essa série anterior, que avaliou 84 pacientes com fibrose periportal por *S. mansoni* nas formas hepatointestinal e hepatoesplênica, descreveu a ocorrência da SHP em 6% (IC: 1,96 - 13,35) da amostra. Contudo, é pertinente salientar que todos os 5 casos com SHP observados nesse estudo foram diagnosticados entre os 45 pacientes com EHE e em nenhum daqueles com a forma hepatointestinal<sup>(32)</sup>.

Na presente série de casos, também envolvendo pacientes com *S. mansoni*, a frequência da SHP foi de 28% (IC: 16,3 - 39,4). Destaca-se que todos os pacientes desta casuística apresentavam EHE com varizes esofágicas, por ser critério de inclusão, definindo a ocorrência de hipertensão portal<sup>(29)</sup>. Este critério pode ter contribuído para seleção de pacientes mais graves, com níveis mais elevados de hipertensão portal, justificando a elevada ocorrência da SHP.

Em outra série de casos que avaliou 25 pacientes com hipertensão portal por fibrose portal não cirrótica, a ocorrência de SHP foi de 8%<sup>(3)</sup>. Os autores desse estudo relataram que os pacientes apresentavam evidências de hipertensão portal, embora não tenham feito referência à presença de varizes esofágicas ou de sangramento digestivo, que caracterizaria complicações associadas a níveis mais elevados de hipertensão portal.

Em estudo que avaliou 31 pacientes com hipertensão portal não cirrótica (fibrose hepática congênita, idiopática e TVP) e varizes esofágicas, excluídos os que apresentaram sangramento digestivo recente, a SHP foi observada em 9,7% dos casos<sup>(4)</sup>.

Vale ressaltar ainda que nesses dois estudos acima referidos utilizaram-se para o diagnóstico de SHP o  $\text{PAaO}_2 > 20\text{mmHg}$  e  $\text{PAaO}_2$  corrigida para idade, respectivamente, parâmetros esses diferentes do utilizado no presente estudo ( $\text{PAaO}_2 \geq 15 \text{ mmHg}$ ), que apresenta maior sensibilidade diagnóstica<sup>(21)</sup>.

Em série de casos que avaliou 29 pacientes com síndrome de Budd-Chiari para o diagnóstico da SHP e que também utilizou para o diagnóstico da SHP o  $\text{PA-aO}_2 \geq 20 \text{ mmHg}$ , a frequência foi de 27,6%<sup>(25)</sup>. Nesse estudo, que envolveu pacientes com hipertensão portal pós-hepática, foram encontrados níveis elevados de hipertensão portal, sendo possível que a frequência mais alta da SHP observada nesses pacientes seja decorrente dos maiores níveis de hipertensão portal, assim como foi observado no presente estudo.

Suspeita-se que, em virtude do processo obstrutivo provocado pelos ovos do parasito e do hiperfluxo proveniente da esplenomegalia, a hipertensão portal na EHE seja mais elevada do que nos pacientes cirróticos. Confirmando a presença de elevados níveis de hipertensão portal em pacientes com EHE, estudo realizado para testar o efeito da esplenectomia na descompressão da veia porta, verificou que a pressão portal variou de 22 a 46 mmHg nos 16 pacientes avaliados no intra-operatório<sup>(12)</sup>. Salienta-se que o método habitual para medição da pressão portal em cirróticos, através da aferição do gradiente das pressões de veia hepática livre e ocluída<sup>(33)</sup>, não reflete a hipertensão portal na EHE, pois nesta o bloqueio do fluxo ocorre em nível pré-sinusoidal<sup>(34)</sup>.

Em nosso estudo não se utilizaram medidas diretas para confirmação da hipertensão portal, mas sim a presença das varizes esofágicas. De fato, em cirróticos, a ocorrência de varizes esofágicas é considerada estágio mais avançado da hipertensão portal, assim como a história de sangramento digestivo<sup>(29)</sup>. Contudo, estudo realizado em cirróticos não demonstrou diferenças na ocorrência da SHP em relação à presença de varizes esofágicas<sup>(22)</sup>.

No presente estudo todos os 61 pacientes apresentavam varizes esofágicas, tornando a amostra homogênea em relação à presença de hipertensão portal e talvez este fato tenha dificultado a percepção de diferenças em relação à associação da SHP com parâmetros clínicos, ultrassonográficos ou endoscópicos de maior hipertensão portal.

Nesta série de casos não se utilizaram como critérios diagnósticos de hipertensão portal os parâmetros ultrassonográficos, embora alguns estudos em cirróticos apontem neste sentido<sup>(35-37)</sup>. No entanto, a US de abdômen é o método validado para o diagnóstico da EHE (diâmetro longitudinal do baço e intensidade da fibrose periportal) e nesta série esses parâmetros foram empregados para verificar a associação com a presença da SHP, não tendo sido demonstradas diferenças, mesmo em relação ao estágio mais avançado da fibrose periportal (Tabela 3). Da

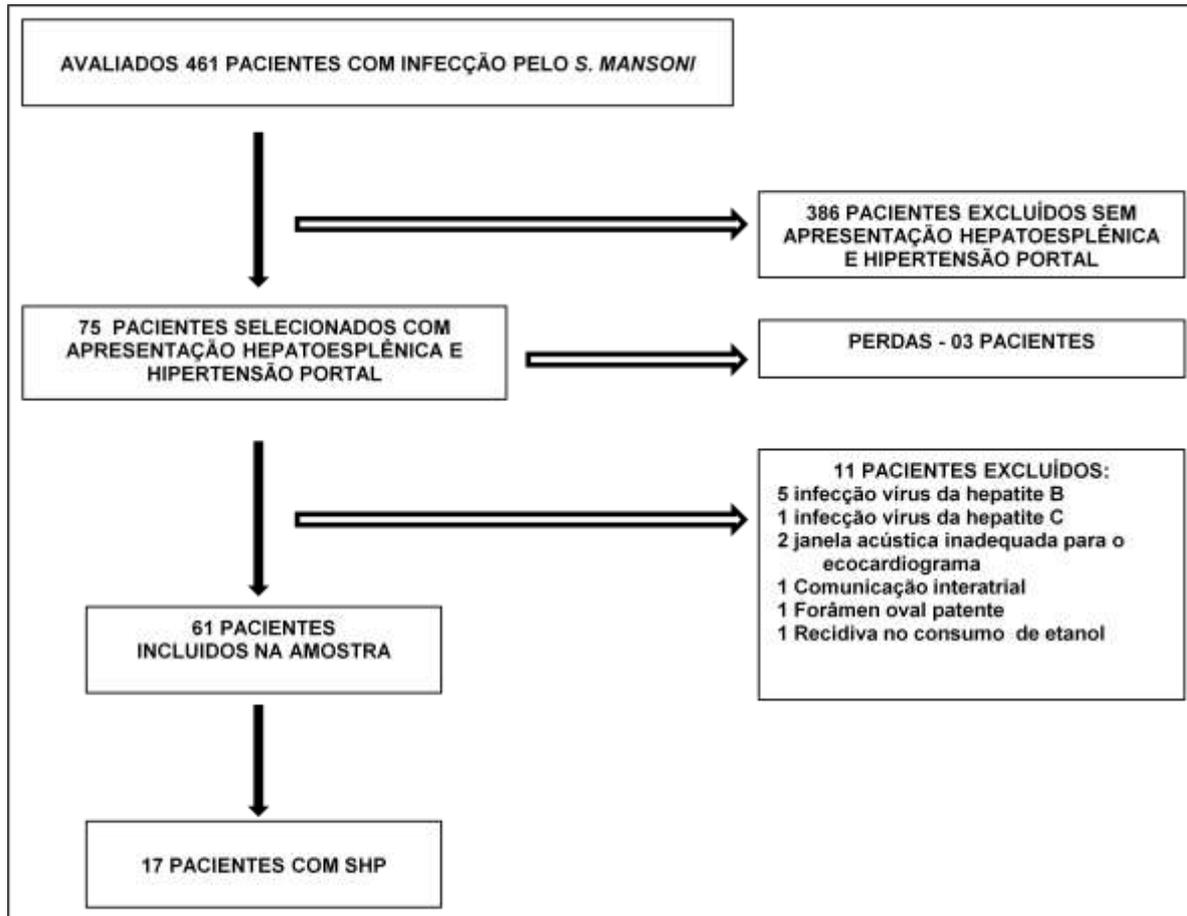
mesma forma, estudo que avaliou a ocorrência de SHP em cirróticos também não observou diferenças em relação à associação com esplenomegalia ou circulação colateral<sup>(38)</sup>.

Talvez o número de pacientes incluídos em nosso estudo não tenha sido suficiente para revelar a associação da SHP com características clínicas, ultrassonográficas e endoscópicas de maior hipertensão portal.

Nesta série, além da presença de varizes esofágicas na amostra como um todo, o histórico de sangramento digestivo prévio em 59% dos pacientes, caracterizando estágio mais avançado de hipertensão portal, pode também ter contribuído para a elevada frequência da SHP. Nesse sentido, este estudo chama a atenção para a influência que os níveis mais elevados de hipertensão portal podem exercer no desenvolvimento da SHP, corroborando o descrito em estudos com modelos experimentais<sup>(19,20)</sup>.

Também já foi relatado que a ocorrência de episódios de sangramento digestivo em pacientes com EHE pode propiciar algum grau de comprometimento da função hepática, devido à necrose de hepatócitos, pela redução na irrigação arterial e portal do fígado, como consequência da hemorragia<sup>(39)</sup>. Neste estudo os pacientes com história de sangramento digestivo foram mantidos, sendo possível que alguns apresentassem comprometimento da capacidade de síntese dos hepatócitos, o que justificaria o achado de SHP associada a níveis mais elevados de bilirrubina direta e de INR. Alguns estudos relataram associações da SHP com indícios de maior comprometimento da função hepática<sup>(21-24)</sup>, embora outros não tenham constatado tais associações<sup>(25-27)</sup>.

Em conclusão, nesta série que avaliou pacientes com hipertensão portal não cirrótica, a ocorrência de SHP foi elevada, possivelmente porque os pacientes apresentavam níveis elevados de hipertensão portal refletidos pela presença de varizes esofágicas. E ainda, a SHP foi mais frequente naqueles que apresentavam indícios de comprometimento da função hepática, sugerindo que o grau de comprometimento da função hepática também esteja envolvido no desenvolvimento da SHP.

**Figura 1 – Fluxograma do estudo- HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012**

**Tabela 1 - Distribuição e associação de parâmetros clínicos com a ocorrência da síndrome hepatopulmonar em 61 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012**

Parâmetros clínicos	Total(%)	Síndrome Hepatopulmonar		OR	IC 95%	p	
		Sim(%)	Não(%)				
<b>Idade*</b>	55,05 ±13,71	54,24 ±19,23	55,36 ±11,15	-	-	-	0,822
<b>Sexo</b>							
Masculino	20 (32,8)	4 (20,0)	16 (80,0)	1,00	-	-	-
Feminino	41 (67,2)	13 (31,7)	28 (68,3)	1,86	0,52	6,67	0,342
<b>Dispnéia</b>							
Não	41 (67,2)	11 (26,8)	30 (73,2)	1,00	-	-	-
Sim	20 (32,8)	6 (30,0)	14 (70,0)	1,17	0,36	3,80	0,796
<b>Platipnéia</b>							
Não	59 (96,7)	16 (27,1)	43 (72,9)	1,00	-	-	-
Sim	2 (3,3)	1 (50,0)	1 (50,0)	2,69	0,16	45,57	0,494
<b>Sangramento Digestivo</b>							
Não	25 (41,0)	9 (36,0)	16 (64,0)	1,00	-	-	-
Uma vez	25 (41,0)	4 (16,0)	21 (84,0)	0,34	0,09	1,30	0,115
Duas ou mais	11 (18,0)	4 (36,4)	7 (63,6)	1,02	0,23	4,44	0,983

\*Média e desvio padrão.

**Tabela 2 - Distribuição e associação dos parâmetros laboratoriais com a ocorrência da síndrome hepatopulmonar em 61 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012**

Parâmetros laboratoriais	Total(%)	Síndrome Hepatopulmonar		p
		Sim(%)	Não(%)	
<b>Albumina(g/dL)*</b>	4,19 ± 0,46	4,08 ± 0,55	4,23 ± 0,42	0,255
<b>BT (mg/dL)*</b>	1,29 ± 1,03	1,90 ± 1,61	1,05 ± 0,56	0,047
<b>BD (mg/dL)*</b>	0,47 ± 0,54	0,84 ± 0,89	0,32 ± 0,19	0,031
<b>BI (mg/dL)*</b>	0,82 ± 0,60	1,04 ± 0,88	0,73 ± 0,44	0,174
<b>Creatinina/ LSN<sup>#</sup>*</b>	0,78 ± 0,20	0,78 ± 0,22	0,78 ± 0,20	0,890
<b>GGT/ LSN<sup>#</sup>*</b>	2,57 ± 1,97	2,64 ± 1,90	2,55 ± 2,02	0,873
<b>FA/LSN<sup>#</sup>*</b>	1,13 ± 0,69	1,20 ± 0,61	1,10 ± 0,72	0,620
<b>AST/ LSN<sup>#</sup>*</b>	1,14 ± 0,71	1,17 ± 0,64	1,13 ± 0,74	0,821
<b>ALT/ LSN<sup>#</sup>*</b>	0,85 ± 0,41	0,91 ± 0,34	0,83 ± 0,44	0,506
<b>Plaquetas (x 1000)*</b>	83,71 ± 35,97	85,41 ± 37,82	83,05 ± 35,66	0,821
<b>INR*</b>	1,23 ± 0,20	1,33 ± 0,28	1,20 ± 0,14	0,021

Nota - Abreviaturas: LSN- limite superior da normalidade. BT- bilirrubina total. BD- bilirrubina direta. BI- bilirrubina indireta. GGT- gama glutamil transferase. FA- fosfatase alcalina. AST- Alaninoamino-transferase. ALT- Aspartatoamino-transferase.\*Média e desvio padrão. #Valores divididos pelo limite superior da normalidade de acordo com o sexo.

**Tabela 3 - Distribuição e associação de achados endoscópicos e ultrassonográficos com a ocorrência da síndrome hepatopulmonar em 61 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012**

Parâmetros ultrassonográficos e endoscópicos	Total (%)	Síndrome Hepatopulmonar		OR	IC 95%		p
		Sim (%)	Não (%)				
<b>Veia porta (cm) <sup>‡*</sup></b>	1,27 ± 0,32	1,30 ± 0,39	1,25 ± 0,29	-	-	-	0,642
<b>Veia esplênica (cm) <sup>‡*</sup></b>	0,99 ± 0,31	1,00 ± 0,29	0,99 ± 0,32	-	-	-	0,869
<b>Baço(cm) <sup>#*</sup></b>	16,04 ± 2,71	15,69 ± 3,16	16,17 ± 2,55	-	-	-	0,544
<b>Colaterais</b>							
Não	36 (59,0)	11 (30,6)	25 (69,4)	1,00			-
Sim	25 (41,0)	6 (24,0)	19 (76,0)	0,72	0,23	2,29	0,718
<b>Padrão de fibrose</b>							
D	17 (27,9)	5 (29,4)	12 (70,6)	1,00			-
E/F	44 (72,1)	12 (27,3)	34 (72,7)	0,90	0,26	3,10	0,867
<b>Varizes Esofágicas</b>							
Fino Calibre	36 (59)	11 (30,6)	25 (69,4)	1,00			-
Médio/Grosso Calibre	25 (41)	6 (24,0)	19 (76,0)	0,72	0,23	2,29	0,575
<b>Gastropatia</b>							
Não	19 (31,1)	4 (21,1)	15 (78,9)	1,00			-
Sim	42 (68,9)	13 (31,0)	29 (69,0)	1,68	0,47	6,06	0,427

<sup>‡</sup>Diâmetro transversal do vaso. <sup>#</sup>Diâmetro longitudinal. \*Média e desvio padrão.

**Tabela 4 - Classificação da gravidade da síndrome hepatopulmonar de acordo com a pressão parcial arterial de Oxigênio em 17 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012**

Síndrome hepatopulmonar (PaO <sub>2</sub> mmHg)	N (%)
Leve (> 80)	05 (29,4)
Moderada (< 80 e ≥ 60)	11 (64,7)
Grave (< 60 e ≥ 50)	01 (05,9)
<b>TOTAL</b>	<b>17 (100,0)</b>

**Tabela 5 - Distribuição e associação dos parâmetros de espirometria e da análise dos gases arteriais com a ocorrência da síndrome hepatopulmonar em 61 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012**

	Total (%)	Síndrome Hepatopulmonar		OR	IC 95%	p
		Sim (%)	Não(%)			
PAaO <sub>2</sub> (mmHg)*#	26,18 ± 12,03	28,59 ± 8,85	25,25 ± 13,03	-	-	0,258
PaO <sub>2</sub> (mmHg)*	76,98 ± 10,40	74,71 ± 8,58	77,86 ± 10,98	-	-	0,291
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)*	37,07 ± 3,86	37,00 ± 3,86	37,09 ± 3,91	-	-	0,935
CVF (L/s)*	71,34 ± 26,15	69,98 ± 29,10	71,87 ± 25,26	-	-	0,802
VEF (L/s)*	78,32 ± 27,70	77,25 ± 31,02	78,73 ± 26,68	-	-	0,854
VEF/CVF (%)*	86,30 ± 6,94	87,26 ± 7,35	85,94 ± 6,84	-	-	0,535
DVIP#						
Não	40 (65,6)	0 (0,0)	40 (100,0)	1,00	-	
Sim	21 (34,4)	17 (81,0)	4 (19,0)	-	-	0,997

Nota: Abreviaturas: PaO<sub>2</sub> - Pressão parcial arterial de O<sub>2</sub>. PAaO<sub>2</sub> - gradiente alvéolo arterial de oxigênio. PaCO<sub>2</sub> - Pressão parcial arterial de CO<sub>2</sub>. CVF- Capacidade Vital Forçada. VEF<sub>1</sub>- Volume expiratório forçado no primeiro segundo. \*Médias e desvio padrão. #Critério diagnóstico da síndrome hepatopulmonar.

**Tabela 6 - Modelo multivariado final dos fatores associados à síndrome hepatopulmonar - HC-UFPE - abril de 2010 a junho de 2012**

	Síndrome Hepatopulmonar		OR	IC 95%	p	
	Sim	Não				
<b>Bilirrubina direta</b>	0,84 ± 0,89	0,32 ± 0,19	17,82	1,36	233,74	<b>0,028</b>

## REFERÊNCIAS

1. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB, Committee ETFP-HVDPS. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24(5):861-80.
2. Machicao VI, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(1):11-6.
3. De BK, Sen S, Sanyal R. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertension. *Ann Intern Med*. 2000;132(11):924.
4. Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, Demir K, Cakaloglu Y, Adalet I, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci*. 2003;48(3):556-60.
5. Strauss E. Hepatosplenic schistosomiasis: a model for the study of portal hypertension. *Ann Hepatol*. 2002;1(1):6-11.
6. Schistosomiasis. *Wkly Epidemiol Rec*. 2010;85(18):158-64.
7. Gryseels B. Schistosomiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26(2):383-97.
8. Brasil. Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geohelmintíases: plano de ação 2011-2015. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis.; 2012.
9. Ross AG, Bartley PB, Sleigh AC, Olds GR, Li Y, Williams GM, et al. Schistosomiasis. *N Engl J Med*. 2002;346(16):1212-20.
10. Andrade ZA, Peixoto E, Guerret S, Grimaud JA. Hepatic connective tissue changes in hepatosplenic schistosomiasis. *Hum Pathol*. 1992;23(5):566-73.
11. Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. *Lancet*. 2006;368(9541):1106-18.
12. Cleva R, Saad WA, Herman P, Pugliese V, Zilberstein B, Laudanna AA, et al. Portal hyperflow in patients with hepatosplenic mansonic schistosomiasis. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004;59(1):10-4.
13. Gray DJ, Ross AG, Li YS, McManus DP. Diagnosis and management of schistosomiasis. *BMJ*. 2011;342:d2651.
14. Jha SK, Kumar A, Sharma BC, Sarin SK. Systemic and pulmonary hemodynamics in patients with extrahepatic portal vein obstruction is similar to compensated cirrhotic patients. *Hepatol Int*. 2009;3(2):384-91.
15. Rajekar H, Vasishta RK, Chawla YK, Dhiman RK. Noncirrhotic Portal Hypertension. *Journal of Clinical & Experimental Hepatology*. 2011;1(2):94-108.

16. Bosch J, Abraldes JG, Fernández M, García-Pagán JC. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol.* 2010;53(3):558-67.
17. Angerio AD, Kot PA. Endothelin-1: possible implications in pulmonary vascular disease. *Heart Lung.* 1997;26(4):299-304; quiz 5-6.
18. Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Ling Y, Fallon MB. ET-1 and TNF-alpha in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;286(2):G294-303.
19. Tang L, Luo B, Patel RP, Ling Y, Zhang J, Fallon MB. Modulation of pulmonary endothelial endothelin B receptor expression and signaling: implications for experimental hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292(6):L1467-72.
20. Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Stockard CR, Grizzle WE, et al. Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol.* 2003;38(5):556-63.
21. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut.* 2002;51(6):853-9.
22. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2003;125(4):1042-52.
23. Ferreira PP, Camara EJ, Paula RL, Zollinger CC, Cavalcanti AR, Bittencourt PL. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with decompensated chronic liver disease and its impact on short-term survival. *Arq Gastroenterol.* 2008;45(1):34-7.
24. Freire R, Mangualde J, Vieira AM, Lobato C, Alves AL, Cremers MI, et al. Síndrome hepatopulmonar em doente com cirrose hepática: importância da sua pesquisa sistemática e impacto no prognóstico. *Jornal Português de Gastreenterologia.* 2007;14:176-83.
25. De BK, Sen S, Biswas PK, Mandal SK, Das D, Das U, et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology.* 2002;122(4):897-903.
26. Espinosa MD, Nogueras F, Olmedo C, Macias R, Muffak-Granero K, Comino A, et al. Hepatopulmonary syndrome among cirrhotic candidates for liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(6):1508-9.
27. Agarwal PD, Hughes PJ, Runo JR, Ibrissim D, Lucey MR, Said A. The clinical significance of intrapulmonary vascular dilations in liver transplant candidates. *Clin Transplant.* 2013;27(1):148-53.

28. Richter J, Domingues AL, Barata CH, Prata AR, Lambertucci JR. Report of the second satellite symposium on ultrasound in schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96 Suppl:151-6.
29. de Franchis R, Dell'Era A. Non-invasive diagnosis of cirrhosis and the natural history of its complications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(1):3-18.
30. Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Trepo C, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest*. 1997;111(5):1236-40.
31. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.
32. Ferreira RCS, Domingues AL, Markman Filho B, Veras FH, Batista LJ, Albuquerque Filho ES. Hepatopulmonary syndrome in patients with *Schistosoma mansoni* periportal fibrosis. *Acta Trop*. 2009;111(2):119-24.
33. Myers JD, Taylor WJ. Occlusive hepatic venous catheterization in the study of the normal liver, cirrhosis of the liver and noncirrhotic portal hypertension. *Circulation*. 1956;13(3):368-80.
34. Coutinho A. Hemodynamic studies of portal hypertension in schistosomiasis. *Am J Med*. 1968;44(4):547-56.
35. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut*. 2003;52(8):1200-5.
36. Colecchia A, Montrone L, Scaioli E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012;143(3):646-54.
37. Cottone M, Sciarrino E, Marcenò MP, Maringhini A, D'Amico G, Traina M, et al. Ultrasound in the screening of patients with cirrhosis with large varices. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6391):533.
38. Mohammad Alizadeh AH, Fatemi SR, Mirzaee V, Khoshbaten M, Talebipour B, Sharifian A, et al. Clinical features of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol*. 2006;12(12):1954-6.
39. Andrade ZA. Schistosomiasis and liver fibrosis. *Parasite Immunol*. 2009;31(11):656-63.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esquistossomose é rotulada como doença negligenciada pela Organização Mundial de Saúde e no Brasil se apresenta como endemia, a despeito do largo conhecimento de sua patogenia e da facilidade e eficácia do tratamento medicamentoso disponível. O Estado de Pernambuco apresenta prevalência elevada da infecção pelo *S. mansoni*, apesar dos planos e metas do Ministério da Saúde para sua erradicação, o que envolve também melhorias no saneamento básico, fundamental para interromper o ciclo de desenvolvimento do parasito.

Tendo em vista o tempo que decorre desde a infecção até o desenvolvimento da forma hepatoesplênica, é de se esperar que nos próximos 20 anos ainda se faça o diagnóstico da EHE, com todas as complicações advindas da HP.

Para as infecções pelo VHB e VHC são destinadas políticas de saúde no sentido de minimizar as consequências tardias advindas da infecção, como a cirrose e HP. No entanto, na assistência a esses pacientes não é incomum a dificuldade na realização do diagnóstico e da conduta terapêutica, mesmo em centros de referência.

As complicações da HP observadas nos diversos órgãos e sistemas são alvo de estudos que envolvem terapias medicamentosas que minimizem os sintomas e melhorem o prognóstico dos pacientes. Nesse contexto é recente o reconhecimento da HP como causa da SHP, e ainda são limitados os estudos que envolvem HP não cirrótica, como a EHE, e a ocorrência da SHP.

No presente estudo a frequência da SHP foi de 35,7%, considerada elevada quando comparada à observada em outros estudos de prevalência da SHP, sejam em pacientes com HP por cirrose ou com HP não cirrótica.

Ao se comparar a frequência da SHP por etiologia da HP observou-se maior ocorrência entre os pacientes com DHM em relação aos pacientes com EHE pura, havendo duas vezes mais chances de sua ocorrência quando se somaram os fatores de HP sinusoidal e insuficiência hepática à HP pré-sinusoidal. Entre os pacientes com sinais clínicos e laboratoriais de comprometimento da função hepática, a SHP foi significativamente mais frequente.

Diante da elevada frequência da SHP observada no presente estudo e do relato de pior prognóstico associado à sua presença em cirróticos, recomenda-se que na rotina de assistência aos pacientes com HP, independentemente da etiologia, sejam incorporados os exames necessários ao diagnóstico da SHP, de maneira similar à realização dos testes de função hepática, endoscopia digestiva e exames de imagem para a avaliação da progressão da doença

hepática e conduta terapêutica. Essa recomendação busca interferir de forma positiva no prognóstico de pacientes cirróticos, tendo em vista principalmente a possível antecipação do Tx de fígado após o diagnóstico da SHP.

## REFERÊNCIAS

- ABRALDES, J. G. et al. Diagnosing and monitoring cirrhosis: liver biopsy, hepatic venous pressure gradient and elastography. **Gastroenterol. hepatol.**, Barcelona, v. 35, n. 7, p. 488-495, Aug./Sept. 2012.
- ABRAMS, G. A.; SANDERS, M. K.; FALLON, M. B. Utility of pulse oximetry in the detection of arterial hypoxemia in liver transplant candidates. **Liver transpl.**, Philadelphia, v. 8, n. 4, p. 391-396, Apr. 2002.
- ABRAMS, G. A. et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 109, n. 4, p. 1283-1288, Oct. 1995.
- AGARWAL, P. D. et al. The clinical significance of intrapulmonary vascular dilations in liver transplant candidates. **Clin. transplant.**, Copenhagen, v. 27, n. 1, p. 148-153, Jan./Feb. 2013.
- ALLER, M. A. et al. Inflammation: a way to understanding the evolution of portal hypertension. **Theor. biol. med. model.**, [S. l.], v. 4, p. 44, 2007.
- ALLER, R. et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. **Dig. dis. sci.**, New York, v. 44, n. 6, p. 1243-1248, Jun. 1999.
- AL-MOAMARY, M.; ALTRAIF, I. Hepatopulmonary syndrome associated with schistosomal liver disease. **Can. j. gastroenterol.**, Oakville, v. 11, n. 5, p. 449-450, Jul./Aug. 1997.
- ANGERIO, A. D.; KOT, P. A. Endothelin-1: possible implications in pulmonary vascular disease. **Heart lung.**, St, Louis, v. 26, n. 4, p. 299-304, Jul./Aug. 1997.
- ARGUEDAS, M. R. et al. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. **Clin. gastroenterol. hepatol.**, Philadelphia, v. 5, n. 6, p. 749-754, Jun. 2007.
- ARISTÓTELES. **Ética a Nicômaco**: livro I. \_\_\_\_\_. **Aristóteles**: vida e obra. São Paulo: Nova cultural, 1996. p. 117-320. (Os Pensadores).
- ARMONIS, A.; PATCH, D.; BURROUGHS, A. Hepatic venous pressure measurement: an old test as a new prognostic marker in cirrhosis? **Hepatology**, Baltimore, v. 25, n. 1, p. 245-248, Jan. 1997.
- BARSOUM, R. S.; ESMAT, G.; EL-BAZ, T. Human schistosomiasis: clinical perspective. **J. adv. res.**, [S. l.], v. 4, n. 5, p. 433-444, Sept. 2013.
- BERZIGOTTI, A. et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 144, n. 1, p. 102-111, Jan. 2013.
- \_\_\_\_\_. Ultrasonographic evaluation of liver surface and transient elastography in clinically doubtful cirrhosis. **J. hepatol.**, Amsterdam, v. 52, n. 6, p. 846-853, Jun. 2010.

BHATHAL, P. S.; GROSSMAN, H. J. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. **J. hepatol.**, Amsterdam, v. 1, n. 4, p. 325-337, 1985.

BOLOGNESI, M. et al. Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. **Dig. liver dis.**, Roma, v. 34, n. 2, p. 144-150, Feb. 2002.

BOSCH, J. et al. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. **J. hepatol.**, Amsterdam, v. 53, n. 3, p. 558-567, Sept. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Mortalidade do adulto no Brasil: taxas de mortalidade segundo o sexo, as causas e as regiões, 2010. In: \_\_\_\_\_. (Ed.). **Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher**. Brasília, DF, 2012a. cap. 7, p. 183-208.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções**. Brasília, DF, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis. **Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geohelmintíases: plano de ação 2011-2015**. Brasília, DF, 2012b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. 3. ed. Brasília, DF, 2008.

COLECCHIA, A. et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 143, n. 3, p. 646-654, Sept. 2012.

COTTONE, M. et al. Ultrasound in the screening of patients with cirrhosis with large varices. **Br. med. j. clin. res. ed.**, London, v. 287, n. 6391, p. 533, Aug. 1983.

COUTINHO, A. Hemodynamic studies of portal hypertension in schistosomiasis. **Am. j. med.**, New York, v. 44, n. 4, p. 547-556, Apr. 1968.

DE, B. K.; SEN, S.; SANYAL, R. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertension. **Ann. intern. med.**, Philadelphia, v. 132, n. 11, p. 924, Jun. 2000.

DE, B. K. et al. Clinical and haemodynamic aspects of hepatopulmonary syndrome in Indian patients with cirrhosis. **J. gastroenterol. hepatol.**, Melbourne, v. 15, n. 4, p. 412-416, Apr. 2000.

\_\_\_\_\_. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 122, n. 4, p. 897-903, Apr. 2002.

- DE FARIA, J. et al. Pulmonary schistosomatic arteriovenous fistulas producing a new cyanotic syndrome in Manson's schistosomiasis. **Am. heart j.**, St. Louis, v. 58, p. 556-567, Oct. 1959.
- DE FRANCHIS, R.; DELL'ERA, A. Non-invasive diagnosis of cirrhosis and the natural history of its complications. **Best. pract. res. clin. gastroenterol.**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 3-18, 2007.
- DEIBERT, P. et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease: role of pulse oximetry. **BMC gastroenterol.**, London, v. 6, p. 15, 2006.
- DITTRICH, S. et al. [Relationship between portal pressure gradient and ascites in cirrhotic patients]. **Arq. gastroenterol.**, v. 47, n. 2, p. 174-177, Apr./Jun. 2010.
- EL MAKAREM, M. A. et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictors in Egyptian cirrhotic patients. **Trop. gastroenterol.**, [S. l.], v. 32, n. 1, p. 25-30, Jan./Mar. 2011.
- ESPINOSA, M. D. et al. Hepatopulmonary syndrome among cirrhotic candidates for liver transplantation. **Transplant. proc.**, New York, v. 44, n. 6, p. 1508-1509, Jul./Aug. 2012.
- FALLON, M. B. et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 135, n. 4, p. 1168-1175, Oct. 2008.
- \_\_\_\_\_. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 113, n. 2, p. 606-614, Aug. 1997.
- FAVRE, T. C. et al. Reliability of current estimates of schistosomiasis prevalence in the Rainforest Zone of the state of Pernambuco, Northeastern Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 101, p. 73-78, Sept. 2006. Suplemento 1.
- FERNANDEZ, M. et al. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. **J. hepatol.**, Amsterdam, v. 43, n. 1, p. 98-103, Jul. 2005.
- FERREIRA, P. P. et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with decompensated chronic liver disease and its impact on short-term survival. **Arq. gastroenterol.**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 34-37, 2008 Jan./Mar. 2008.
- FERREIRA, R. C. S. et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with *Schistosoma mansoni* periportal fibrosis. **Acta trop.**, Basel, v. 111, n. 2, p. 119-124, Aug. 2009.
- FRAZIN, L. J. Patent foramen ovale or pulmonary arteriovenous malformation: an appeal for diagnostic accuracy. **Chest**, Park Ridge, v. 132, n. 1, p. 5-6, Jul. 2007.
- FREIRE, R. et al. Síndrome hepatopulmonar em doente com cirrose hepática: importância da sua pesquisa sistemática e impacto no prognóstico. **GE j. port. gastrenterol.**, Lisboa, v. 14, p. 176-183, 2007.

GARCÍA-PAGÁN, J. C.; GRACIA-SANCHO, J.; BOSCH, J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. **J. hepatol.**, Amsterdam, v. 57, n. 2, p. 458-461, Aug. 2012.

GÓMEZ, F. P. et al. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. **Hepatology**, Baltimore, v. 40, n. 3, p. 660-666, Sept. 2004.

GRAY, D. J. et al. Diagnosis and management of schistosomiasis. **BMJ**, London, v. 342, p. d2651, May 2011.

GROSZMANN, R. J. et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. **N. Engl. j. med.**, v. 353, n. 21, p. 2254-2261, Nov. 2005.

GUIMARÃES, A. C. et al. Blood gas changes and pulmonary hemodynamics in portal hypertension due to schistosomiasis mansoni. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo**, Sao Paulo, v. 19, n. 2, p. 80-93, Mar./Apr. 1977.

GUPTA, T. K.; CHEN, L.; GROSZMANN, R. J. Pathophysiology of portal hypertension. **Baillieres clin. gastroenterol.**, London, v. 11, n. 2, p. 203-219, Jun. 1997.

HERVÉ, P. et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. **Eur. respire. j.**, Copenhagen, v. 11, n. 5, p. 1153-1166, May 1998.

HIRA, H. S. et al. A study of hepatopulmonary syndrome among patients of cirrhosis of liver and portal hypertension. **Indian j. chest dis. allied sci.**, New Delhi, v. 45, n. 3, p. 165-171, Jul./Sept. 2003.

IWAKIRI, Y.; GROSZMANN, R. J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. **Hepatology**, Baltimore, v. 43, n. 2, p. S121-S131, Feb. 2006. Suplemento 1.

KARABULUT, A. et al. Hepatopulmonary syndrome and right ventricular diastolic functions: an echocardiographic examination. **Echocardiography**, Armonk, v. 23, n. 4, p. 271-278, Apr. 2006.

KAYMAKOGLU, S. et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. **Dig. dis. sci.**, New York, v. 48, n. 3, p. 556-560, Mar. 2003.

KENNEDY, T. C.; KNUDSON, R. J. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. **Chest**, Park Ridge, v. 72, n. 3, p. 305-309, Sept. 1977.

KROWKA, M. J.; CORTESE, D. A. Hepatopulmonary syndrome: current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. **Chest**, Park Ridge, v. 105, n. 5, p. 1528-1537, May 1994.

KROWKA, M. J.; WIESNER, R. H.; HEIMBACH, J. K. Pulmonary contraindications, indications and MELD exceptions for liver transplantation: a contemporary view and look forward. **J. hepatol.**, Amsterdam, v. 59, n. 2, p. 367-374, Aug. 2013.

KROWKA, M. J. et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO<sub>2</sub> response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. **Chest**, Park Ridge, v. 118, n. 3, p. 615-624, Sept. 2000.

LIMA, B. L. et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. **Mayo clin. proc.**, Rochester, v. 79, n. 1, p. 42-48, Jan. 2004.

LING, Y. et al. The role of endothelin-1 and the endothelin B receptor in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome in the rat. **Hepatology**, Baltimore, v. 39, n. 6, p. 1593-1602, Jun. 2004.

LIU, L. et al. Biliary cyst fluid from common bile duct-ligated rats stimulates endothelial nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells: a potential role in hepatopulmonary syndrome. **Hepatology**, Baltimore, v. 33, n. 3, p. 722-727, Mar. 2001.

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.**, Amsterdam, v. 29, n. 4, p. 571-578, Oct. 1998.

LUO, B. et al. ET-1 and TNF-alpha in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. **Am. j. physiol. gastrointest. liver physiol.**, Bethesda, v. 286, n. 2, p. G294-G303, Feb. 2004.

\_\_\_\_\_. Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. **J. hepatol.**, Amsterdam, v. 38, n. 5, p. 556-563, May 2003.

MACÊDO, L. G. et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis who are candidates for liver transplantation. **J. bras. pneumol.**, Brasília, DF, v. 36, n. 4, p. 432-440, Jul./Aug. 2010.

MACHICAO, V. I.; FALLON, M. B. Hepatopulmonary syndrome. **Semin. respire. crit. care med.**, New York, v. 33, n. 1, p. 11-16, Feb. 2012.

MARTINELLI, A. L. C. Hipertensão portal. **Medicina (Ribeirão Preto)**, Ribeirão Preto, v. 37, n. 3/4, p. 253-261, jul./dec. 2004.

MARTÍNEZ, G. P. et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. **J. hepatol.**, Amsterdam, v. 34, n. 5, p. 651-657, May 2001.

MAZZEO, A. T. et al. Significance of hypoxemia screening in candidates for liver transplantation: our experience. **Transplant. proc.**, New York, v. 38, n. 3, p. 793-794, Apr. 2006.

MERKEL, C.; MONTAGNESE, S. Should we routinely measure portal pressure in patients with cirrhosis, using hepatic venous pressure gradient (HVPG) as guidance for prophylaxis and treatment of bleeding and re-bleeding? Yes! **Eur. j. intern. med.**, Amsterdam, v. 22, n. 1, p. 1-4, Feb. 2011.

MOHAMED, R. et al. Pulmonary gas exchange abnormalities in liver transplant candidates. **Liver transpl.**, Philadelphia, v. 8, n. 9, p. 802-808, Sept. 2002.

MOHAMMAD ALIZADEH, A. H. et al. Clinical features of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients. **World j. gastroenterol.**, Beijing, v. 12, n. 12, p. 1954-1956, Mar. 2006.

MOREIRA, F. R. Sobre as leis de Poiseuille no sistema circulatório. **Vita et Sanitas**, Trindade, v. 2, n. 2, p. 92-110, 2008.

MYERS, J. D.; TAYLOR, W. J. Occlusive hepatic venous catheterization in the study of the normal liver, cirrhosis of the liver and noncirrhotic portal hypertension. **Circulation**, Dallas, v. 13, n. 3, p. 368-380, Mar. 1956.

NEVES, M. M.; BORGES, D. R.; VILELA, M. P. Concentração de etanol em bebidas alcoólicas mais consumidas no Brasil. **GED gastroenterol. endosc. dig.**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 17-20, 1989.

PAROLIN, M. B. et al. [Hepatopulmonary syndrome in liver transplantation candidates]. **Arq. gastroenterol.**, São Paulo, v. 39, n. 1, p. 11-16, Jan./Mar. 2002.

PEDROSO, E. R. [Lung changes associated with schistosomiasis mansoni]. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 84, p. 46-57, Oct. 1989. Suplemento 1.

PEREIRA, C. Espirometria. **J. pneumol.**, Brasília, DF, v. 28, p. S1-S82, out. 2002. Suplemento 3.

PEREIRA, C. A.; SATO, T.; RODRIGUES, S. C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. **J. pneumol.**, Brasília, DF, v. 33, n. 4, p. 397-406, Aug. 2007.

PIQUÉ, J. M. Portal hypertensive gastropathy. **Baillieres clin. gastroenterol.**, London, v. 11, n. 2, p. 257-270, Jun. 1997.

RICHTER, J. et al. Report of the second satellite symposium on ultrasound in schistosomiasis. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 96, p. 151-156, 2001. Suplemento.

ROBERTS, D. N.; ARGUEDAS, M. R.; FALLON, M. B. Cost-effectiveness of screening for hepatopulmonary syndrome in liver transplant candidates. **Liver transpl.**, Philadelphia, v. 13, n. 2, p. 206-214, Feb. 2007.

ROBERTS, K. E. et al. Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 139, n. 1, p. 130-139, Jul. 2010.

RODRÍGUEZ-ROISIN, R.; AGUSTÍ, A. G.; ROCA, J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. **Thorax**, London, v. 47, n. 11, p. 897-902, Nov. 1992.

RODRÍGUEZ-ROISIN, R.; KROWKA, M. J. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. **N. Engl. j. med.**, Boston, v. 358, n. 22, p. 2378-2387, May 2008.

RODRÍGUEZ-ROISIN, R. et al. Pulmonary-hepatic vascular Disorders (PHD). **Eur. respir. j.**, Copenhagen, v. 24, n. 5, p. 861-880, Nov. 2004.

RYDELL, R.; HOFFBAUER, F. W. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. **Am. j. med.**, New York, v. 21, n. 3, p. 450-460, Sept. 1956.

SANGHVI, M. M.; HOTEZ, P. J.; FENWICK, A. Neglected tropical diseases as a cause of chronic liver disease: the case of Schistosomiasis and Hepatitis C Co-infections in Egypt. **Liver int.**, Oxford, v. 33, n. 2, p. 165-168, Feb. 2013.

SCHENK, P. et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. **Gut**, London, v. 51, n. 6, p. 853-859, Dec. 2002.

\_\_\_\_\_. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 125, n. 4, p. 1042-1052, Oct. 2003.

SCHIFFER, E. et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients. **Am. j. transplant.**, Copenhagen, v. 6, n. 6, p. 1430-1437, Jun. 2006.

SEO, Y. S.; SHAH, V. H. Pathophysiology of portal hypertension and Its clinical links. **J. clin. exp. hepatol.**, [S. l.], v. 1, n. 2, p. 87-93, Sept. 2011.

SERUFO, J. C.; LAMBERTUCCI, J. R. [Schistosomiasis and viral hepatitis: a review]. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, DF, v. 30, n. 4, p. 313-322, Jul./Aug. 1997.

SNOWDON, V. K.; GUHA, N.; FALLOWFIELD, J. A. Noninvasive evaluation of portal hypertension: emerging tools and techniques. **Int. j. hepatol.**, [S. l.], v. 2012, p. 1-7, 2012.

STICKLAND, M. K. et al. Intra-pulmonary shunt and pulmonary gas exchange during exercise in humans. **J. physiol.**, Paris, v. 561, pt. 1, p. 321-329, Nov. 2004.

STRAUSS, E. Hepatosplenic schistosomiasis: a model for the study of portal hypertension. **Ann. hepatol.**, México, v. 1, n. 1, p. 6-11, Jan./Mar. 2002.

TANG, L. et al. Modulation of pulmonary endothelial endothelin B receptor expression and signaling: implications for experimental hepatopulmonary syndrome. **Am. j. physiol., lung cell. mol. physiol.**, Bethesda, v. 292, n. 6, p. L1467-L1472, Jun. 2007.

THABUT, D.; MOREAU, R.; LEBREC, D. Noninvasive assessment of portal hypertension in patients with cirrhosis. **Hepatology**, Baltimore, v. 53, n. 2, p. 683-694, Feb. 2011.

THALHEIMER, U. et al. Should we routinely measure portal pressure in patients with cirrhosis, using hepatic venous pressure gradient (HVPG) as a guide for prophylaxis and therapy of bleeding and rebleeding? No. **Eur. j. intern. med.**, Amsterdam, v. 22, n. 1, p. 5-7, Feb. 2011.

VEDRINNE, J. M. et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. **Chest**, Park Ridge, v. 111, n. 5, p. 1236-1240, May 1997.

WEST, J. B. Gas transport by the blood - how gases are moved to and from the peripheral tissues. In: TAYLOR, C. (Ed.). **Respiratory physiology: the essentials**. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. cap. 6, p. 77-94.

ZHANG, J.; FALLON, M. B. Hepatopulmonary syndrome: update on pathogenesis and clinical features. **Nat. rev. gastroenterol. hepatol.**, London, v. 9, n. 9, p. 539-549, Sept. 2012.

ZHANG, J. et al. Pulmonary angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 136, n. 3, p. 1070-1080, Mar. 2009.

## APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

**PROJETO:** Prevalência da síndrome hepatopulmonar em pacientes com cirrose, esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica e doença hepática crônica de etiologia mista.

**PESQUISADORA:** Dra. Liana Gonçalves de Macêdo. Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, S/N- Cidade Universitária CEP 50670-420 Ambulatório de Gastrenterologia do Hospital das Clínicas – UFPE - 4º andar do prédio dos ambulatórios, Sala 05. Telefones para contato: **Celular** (81)8811.5911; **Ambulatório:** (81)2126.3723. e-mail: liana.macedo@ig.com.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA:** Av Prof Moraes Rego s/n, cidade universitária, Recife-PE, CEP-50670-901 **Telefone:** 21268588

Convido o Sr(a) a participar de uma pesquisa clínica que tem como **objetivo** descobrir se o Sr(a) tem uma doença no pulmão (síndrome hepatopulmonar) causada pela doença que o Sr(a) já tem no fígado, que é a cirrose ou a esquistossomose, e que já são tratadas neste ambulatório. Esta doença que vamos procurar no seu pulmão pode existir mesmo que o Sr(a) não sinta problema na respiração e é preciso fazer alguns exames para ela ser descoberta, sendo que todos esses exames são feitos neste hospital (Hospital das Clínicas - UFPE). Poderá demorar alguns dias até que o Sr(a) faça todos eles. Eu vou lhe explicar como será feito este estudo e também cada um dos exames.

Participar deste estudo não atrapalhará o seu atendimento normal no ambulatório, que continuará com a marcação como já é feita, mas será preciso que o Sr(a) venha mais algumas vezes a este Hospital para fazer alguns exames e também consultas, para mostrar os resultados dos exames pedidos para a pesquisa. Todos os resultados dos exames que o Sr(a) vai fazer ficarão com o Sr(a) e também serão copiados no seu prontuário para que o médico que lhe acompanha no ambulatório saiba destes resultados.

As informações desta pesquisa e os resultados dos exames que o Sr(a) fizer não serão publicados com o seu nome, sendo respeitada a sua privacidade.

Neste estudo o **Sr.(a) será convidado** a ser entrevistado(a), examinado(a) pelo médico pesquisador e também convidado(a) a se submeter a alguns exames.

Nesta pesquisa tem um exame que pode oferecer **risco**. O nome do exame é **gasometria arterial**. É feito pela pesquisadora e o risco é que o Sr(a) pode sentir dor na coleta do sangue, e também deixar uma mancha roxa no local, que desaparece com o passar dos dias. Para evitar a dor, é aplicado anestésico no local e para evitar a mancha é preciso apertar com algodão, por três a cinco minutos, o local de onde foi tirado o sangue (no braço, perto do punho). Este exame **será explicado em seguida**, novamente, junto com os outros exames. Nenhum dos exames causa alergia.

O **benefício** que este estudo poderá trazer ao Sr(a) é que o Sr(a) terá várias consultas marcadas com o médico pesquisador, durante toda a pesquisa, mesmo sem a marcação pelo cartão. Se o Sr(a) estiver com a síndrome hepatopulmonar, continuará sendo avaliado(a), independente do atendimento normal do ambulatório, porque esta doença pode piorar a sua respiração e por isso precisa de acompanhamento. Se o Sr(a) estiver com cirrose e for descoberto que também tem a síndrome hepatopulmonar, o Sr(a) poderá entrar na lista de transplante de fígado. Se o Sr(a) já estiver na lista de transplante de fígado e for descoberto que tem a síndrome hepatopulmonar, a sua posição na lista poderá ser modificada, beneficiando o Sr(a), porque o transplante poderá acontecer antes, se o resultado de um dos exames a ser feito, que é a gasometria arterial, mostrar uma oxigenação muito abaixo do normal.

O Sr(a) poderá tirar dúvidas sobre o estudo e sobre os resultados dos seus exames em qualquer momento e também depois que o estudo estiver terminado, porque todas as informações estarão no seu prontuário e poderão ser vistas por seu médico no ambulatório onde o Sr.(a) normalmente é atendido(a) ou por contato telefônico com o pesquisador, através dos números de telefones do pesquisador colocados acima.

O Sr(a) somente participará do estudo se for da sua vontade, ou seja, sua participação no estudo será **voluntária**. Se o Sr(a) concordar com o que está escrito neste documento que eu estou lendo e que está sendo explicado, o Sr(a) poderá participar da pesquisa. O Sr(a) **não pagará e nem receberá pagamento** pela sua participação neste estudo, **podendo desistir em qualquer momento**.

Agora eu vou lhe falar de cada exame que é preciso ser feito para descobrir se o Sr(a) tem a doença chamada síndrome hepatopulmonar. É preciso que o Sr (a) faça todos os exames para descobrir se o Sr(a) tem a doença. Os exames são:

**1. Oximetria Digital** – É feito durante a consulta no ambulatório onde o Sr(a) é atendido. Não dói e não precisa de nenhum preparo. Será colocado por alguns segundos em um dos dedos das mãos um pequeno aparelho para medir a oxigenação. O resultado é visto neste momento.

**2. Gasometria Arterial** – Esse é o exame que falei que tem risco de dor e sangramento. É feito em local preparado para a coleta, no ambulatório onde o Sr(a) é atendido. Quem fará esse exame no Sr(a) é Dra Liana.

Não precisa ficar em jejum. Este exame é parecido com o que o Sr(a) faz no Laboratório Central do Hospital das Clínicas. A diferença é que o sangue a ser coletado não é da veia, é da artéria. Isso significa que a agulha entra mais fundo na pele e poderá ocorrer dor no local em que é colocada a agulha (no braço, perto do punho). Para evitar a dor será aplicado um anestésico no local onde coloca a agulha, antes de retirar o sangue. Após a coleta será preciso apertar com algodão este local, por três a cinco minutos, para não haver sangramento nem deixar mancha arroxeadada (hematoma). Este exame serve para medir o oxigênio que tem no sangue e para ajudar a dizer se o Sr(a) tem a síndrome. Poderá ser necessário repetir a cada seis meses, se for descoberto que o Sr(a) tem a síndrome.

**3. Análise bioquímica da função do fígado e Hemograma** – É feito no Laboratório Central no andar térreo. É coletado sangue da veia do seu braço e precisa de jejum.

**4. Ultrasonografia de abdômen** – É feito no 2º andar do prédio de ambulatórios. Não dói. Precisa de jejum. O exame é feito com o Sr(a) deitado(a) na maca da sala de exame enquanto a barriga é examinada pelo médico. O exame pode demorar 20 minutos.

**5. Espirometria** – É feito no 4º andar do prédio dos ambulatórios. Não dói. Não precisa de jejum. O Sr.(a) ficará sentado(a) enquanto sopra com força em uma mangueira com bocal descartável. É uma enfermeira que faz o exame e a duração é de 10 minutos. Serve para ver como funciona seu pulmão.

**6. Ecocardiograma com contraste** - É feito no 3º andar do prédio de ambulatórios. Não dói. Não precisa de jejum. É uma ultrassonografia do coração feita por médico. É preciso colocar soro na veia do seu braço. O Sr(a) fica deitado enquanto o médico passa um aparelho no seu peito para ver o coração. O exame pode demorar 30 minutos.

**7. Cintilografia** - É feito no 4º andar do prédio dos ambulatórios, na Medicina Nuclear. O exame é feito por um médico. Será aplicada na veia do seu braço uma substância chamada radioisótopo, que não é um contraste e não causa alergia, é como um soro. Essa substância vai para as veias do corpo. Em seguida o Sr(a) fica deitado e um aparelho faz radiografias da cabeça e dos pulmões. Não dói. Não precisa de jejum. O exame pode demorar 1 (uma) hora.

**8. Tomografia computadorizada de tórax** – É feito no 2º andar do prédio de ambulatórios. Não dói. Não precisa de jejum e pode demorar 30 minutos. É feito com o Sr(a) deitado(a) enquanto uma máquina faz radiografias muito detalhadas do seu pulmão. Como a radiação é alta neste exame, ele só será feito se for descoberto que o Sr(a) tem a síndrome hepatopulmonar.

Sempre que for necessário o Sr(a) será convidado a retornar ao ambulatório para consulta com a pesquisadora, mesmo que não seja dia de consulta normal com seu médico do ambulatório, como está marcado no seu cartão. É possível que seja necessário repetir alguns destes exames e se isto acontecer o Sr(a) será informado e convidado a repetir o exame.

Eu, \_\_\_\_\_, Registro hospitalar \_\_\_\_\_, telefone \_\_\_\_\_, declaro que o pesquisador leu comigo este documento e explicou o estudo de forma clara e detalhada até a minha total compreensão. Estou de acordo em participar voluntariamente deste estudo e sei que posso desistir de continuar em qualquer momento, sem prejudicar o meu atendimento no ambulatório.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente

\_\_\_\_\_  
Pesquisadora Responsável: Dra. Liana Gonçalves de Macêdo

Testemunha 1 (NOME): \_\_\_\_\_

Documento

Assinatura

Testemunha 2 (NOME): \_\_\_\_\_

Documento

Assinatura

Recife, de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_ .

## APÊNDICE B – Questionário Padronizado

DATA: \_\_\_\_\_ CIRROSE ( ) EHE ( ) DHM ( ) Número de Protocolo: \_\_\_\_\_

TEL \_\_\_\_\_

END \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_

NATURAL: \_\_\_\_\_

DN: / / IDADE: \_\_\_\_\_ SEXO M  F  ALTURA: \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

### SINTOMAS RESPIRATÓRIOS SIM NÃO

DISPNÉIA S N MRC 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

PLATIPNÉIA S N Descrever \_\_\_\_\_

### DOENÇAS PULMONARES PRÉVIAS SIM NÃO

ASMA S N OUTRAS: \_\_\_\_\_

DPOC S N \_\_\_\_\_

TUBERCULOSE S N \_\_\_\_\_

### TABAGISMO

FUMANTE  EX-FUMANTE  NUNCA FUMOU

MAÇOS/ANO: \_\_\_\_\_ MAÇOS/ANO: \_\_\_\_\_

PAROU EM: \_\_\_\_\_

### COMORBIDADES

HAS SIM  NÃO  \_\_\_\_\_

DM SIM  NÃO  \_\_\_\_\_

CARDIOPATIA SIM  NÃO  \_\_\_\_\_

### EXAME FÍSICO

SO2: \_\_\_\_\_ FC (bpm): \_\_\_\_\_

AR: \_\_\_\_\_ f (ipm): \_\_\_\_\_

ACV: \_\_\_\_\_ PA(mmHg) \_\_\_\_\_

ABDOMEN: \_\_\_\_\_ Eritema palmar S N

EDEMA MMS N \_\_\_\_\_ CIANOSE S N

ASCITE S N grau \_\_\_\_\_ ARAN VASC S N

ENCEFAL S N grau \_\_\_\_\_ BAQ DIGITAL S N

ICTERICIA S N \_\_\_\_\_ GINECOMASTIA S N

### EXAMES COMPLEMENTARES

OXIMETRIA SpO2 \_\_\_\_\_ data \_\_\_\_\_

ESPIROMETRIA: / / \_\_\_\_\_

VEF1%: \_\_\_\_\_

CVF%: \_\_\_\_\_

VEF1/CVF: \_\_\_\_\_

GASOMETRIA: / / SaO2: \_\_\_\_\_ PaO2: \_\_\_\_\_ DAaO2: \_\_\_\_\_ PaCO2 \_\_\_\_\_

CP \_\_\_\_\_

MELD \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B – Questionário Padronizado (continuação)

GASTRO																
<b>BANHO/RIO</b>	S	N	LOCAL							ÚLTIMO:						
EHE	S	N	PPF	US	TT	S	N			DRUGA						
HDA	S	N	número de vezes		Data / /											
Tratam. Clínico			S	N	Droga:											
Tratam. Intervenção			Esclerose	S	N	Ligadura	S	N								
<b>MELENA</b>	S	N	número de vezes		Data / /											
<b>ETANOL</b>	S	N	(> 60g/d H)	PAROU	S	N										
			(> 40g/d M)	ANO												
							HEMOTRANSFUSÃO			S	N					
							VACINA	S	N	ANO						
							HEPATITE	S	N	TRATOU	S	N				
<b>BIOQUIMICA:</b> / /										<b>DATA:</b>						
Albumina											<b>HBV</b>	<b>Reagente</b>	<b>HCV</b>	<b>Reagente</b>		
BT											<b>GENOTIPO</b>		S	N		
BD/DI											HBsAg	S	N	GENOTIPO		
Uréia											HBeAg	S	N			
Creatinina											AntiHBs	S	N	ANTIHCV	S	N
TPAE/INR											AntiHBe	S	N			
TGO/TGP											AntiHBc	S	N			
FA											AntiHBc T	S	N			
Sódio																
GAMAGT																
Alfafeto																
Hemograma	Hb	Ht			Plaquetas			Leuco								
Progesterona																
Estradiol																
							<b>BIÓPSIA</b>	S	N	Data:						
Metavir	Atividade inflamatória (A)		Fibrose Grau (F)													
<b>CIRROSE</b>	S	N														
							<b>US</b>	S	N	Data:						
Fibrose	S	N														
Grau	I	II	III	(	/	/	)									
Padrão	A (normal)	B (Discutível)	C (Periférica)	D (Central)	E (Avançada)	F (Muito avançada)										
<b>FÍGADO(CM)</b>	LD:				LE:											
	Textura:															
	Superfície															
<b>BAÇO(CM)</b>	DL:		DT:		RCE:											
VP:	VE:															
<b>VESÍCULA:</b>	Paredes:															
	Calculos		S	N												
	Septação		S	N												
Colateral	S	N	Tipo													
ASCITE	S	N														
<b>EDA</b>										<b>EDA Recente</b>		Data				
<b>PRIMEIRA</b>	Data															
Varizes esôfago	S	N	F	M	G	Varizes esôfago		S	N	F	M	G				
Manchas vermelhas	S	N					Manchas vermelhas		S	N						
Gastropatia	S	N	leve	moderada	grave	Gastropatia		S	N	leve	moderada	grave				
<b>IMAGEM</b>																
<b>ECO</b>	DATA															
Shunt	S	N	Grau													
PAP																

## ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº. 354/2010 - CEP/CCS

Recife, 16 de dezembro de 2010

Registro do SISNEP FR – 378924

CAAE – 0393.0.172.000-10

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 396/10

Título: Prevalência de Síndrome Hepatopulmonar em Pacientes com Cirrose, Esquistossomose Mansônica na Forma Hepatoesplênica e Doença Hepática Crônica Mista.

Pesquisador Responsável: Liana Gonçalves de Macêdo

Senhor(a) Pesquisador(a):

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, liberando-o para início da coleta de dados em 16 de dezembro 2010.

Ressaltamos que a aprovação definitiva do projeto será dada após a entrega do relatório final, conforme as seguintes orientações:

- a) Projetos com, no máximo, 06 (seis) meses para conclusão: o pesquisador deverá enviar apenas um relatório final;
- b) Projetos com períodos maiores de 06 (seis) meses: o pesquisador deverá enviar relatórios semestrais.

Dessa forma, o ofício de aprovação somente será entregue após a análise do relatório final.

Atenciosamente

Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couço  
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

A  
Doutoranda Liana Gonçalves de Macêdo  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical - CCS/UFPE

**ANEXO B – Fórmula para Cálculo do MELD**

$$MELD(1) = 0,97 \times \text{Log}_e(\text{Cr}) + 0,378 \times \text{Log}_e(\text{BT}) + 1,120 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 6,43$$

Fonte: Portal da Saúde [homepage on the internet]. Brasília: Imprensa Nacional – Diário Oficial da União; c1998 [updated 2006 Jul 01; cited 2008 Mai 10]. Available from:

<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-1160.htm>.

Nota: Abreviaturas: *MELD* – *Model for End-Stage Liver Disease*.  $\text{Log}_e$  = logaritmo Neperiano. Cr = Creatinina (mg/dL). BT = Bilirrubina total (mg/dL). INR – Razão Normalizada Internacional para o tempo de protrombina. (1) Valores laboratoriais inferiores a 1,0 deverão ser aproximados para o valor = 1,0. Creatina terá valor máximo de 4,0 mg/dL.

### ANEXO C – Classificação Child-Pugh

Parâmetros \ Pontos	1	2	3
Encefalopatia	Não	Grau 1 - 2	Grau 3 - 4
Ascite	Não	Controlada com medicação	Não controlada
Albumina (g/dL)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Bilirrubina total (mg/dL)	< 2,0	2-3	> 3
<i>INR</i> (1)	< 1,7	1,7 - 2,3	> 2,3

Fonte: Manzerbeitia C, p. x Liver transplantation. eMedicine Journal. 2002 Jun 12;3(6):1-11.

Nota: Letra atribuída a cada pontuação: A – 5 a 6 pontos. B – 7 a 9 pontos. C – 10 a 15 pontos.

(1) Razão Normalizada Internacional do tempo de protrombina.