

Maristela Deberaldini

Síndrome Hepatopulmonar – sobrevida e morbidade precoce e sobrevida a longo prazo após o Transplante de Fígado

São José do Rio Preto
2006

Maristela Deberaldini

Síndrome Hepatopulmonar – sobrevida e morbidade precoce e sobrevida a longo prazo após o Transplante de Fígado

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Mestre no Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas.

Orientadora: Profa. Dra. Rita de Cássia M. A. da Silva

São José do Rio Preto
2006

Deberaldini, Maristela

Síndrome Hepatopulmonar – sobrevida e morbidade precoce e sobrevida a longo prazo após o Transplante de Fígado / Maristela Deberaldini

São José do Rio Preto, 2006

53 p.;

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientadora: Profa. Dra. Rita de Cássia Martins Alves da Silva

1. Síndrome Hepatopulmonar; 2. Transplante de Fígado; 3. Vasodilatação; 4. Cirrose hepática; 5. Distúrbio ventilação-perfusão.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos Especiais.....	ii
Agradecimentos	iii
Epígrafe	v
Lista de Figuras.....	vi
Lista de Tabelas.....	vii
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	viii
Resumo.....	x
Abstract.....	xii
1. Introdução	01
1.1. Objetivos	05
1.1.1. Geral.....	05
1.1.2. Específicos	05
2. Casuística e Método	07
2.1. Desenho do Estudo.....	08
2.2. Seleção de Pacientes.....	08
2.3. Método	09
2.3.1. Dilatação vascular intrapulmonar.....	09
2.3.2. Hipoxemia.....	10
2.3.3. Classificação da Gravidade da Doença Hepática.....	11
2.3.4. Período pós-operatório precoce.....	11
2.3.5. Tempo de Permanência Hospitalar	11

2.3.6.	Tempo de Permanência em UTI.....	11
2.3.7.	Tempo de Ventilação Mecânica	12
2.3.8.	Necessidade de Reentubação.....	12
2.3.9.	Complicações	12
2.3.10.	Sobrevida Pós-operatória precoce	12
2.3.11.	Sobrevida a Longo Prazo	12
2.4.	Análise Estatística	13
3.	Resultados	14
3.1.	Período do Estudo.....	19
3.2.	Tempo de Permanência em UTI e Tempo de Ventilação Mecânica.....	19
3.3.	Reentubação	20
3.4.	Complicações.....	21
3.5.	Sobrevida precoce e a longo prazo e Causas de Óbito	22
4.	Discussão.....	29
5.	Conclusões	38
6.	Referências Bibliográficas.....	40
7.	Apêndices	49
8.	Anexos.....	51

Aos meus pais Eulair e Izaura, pelo apoio incondicional na minha vida profissional e por possibilitarem a concretização dos meus sonhos.

Aos meus sobrinhos Maria Júlia, Rafael, Ana Carolina, Amanda, Neto, Rafaela e Maria Eduarda, pela felicidade que me proporcionam.

Aos meus irmãos Márcia, Júnior e Rodrigo, por fazerem parte da minha vida.

Agradecimentos Especiais

Ao Prof. Dr. Renato Ferreira da Silva e
à Profa. Dra. Rita de Cássia Martins Alves da Silva,
pelo constante incentivo, pelo apoio em momentos difíceis
e, principalmente, por não permitirem que eu desistisse.

À Dra. Susana Perez pelo apoio, pela amizade e
por seus sábios conselhos.

Agradecimentos

- ✓ A Deus, por todas as oportunidades.
- ✓ Ao curso de pós-graduação em Ciências da Saúde da FAMERP, na pessoa dos Coordenadores e Adjuntos, por possibilitar a realização deste trabalho.
- ✓ A toda a equipe do transplante de fígado, em especial à secretária Patrícia Fernandes e à enfermeira Helen Felício, pela indispensável colaboração em todas as fases deste trabalho.
- ✓ À fisioterapeuta Ana Beatriz Braga Arcanjo, pela imprescindível participação na realização deste trabalho.
- ✓ À Dra. Elisabete de Melo pela colaboração em todas as fases do trabalho.
- ✓ Às fisioterapeutas Lia Altimari, Elvira Yano, Luciane Schiaveto, Nicole Pupin e Ana Maria Vidal, pela amizade e incentivo constante.
- ✓ À amiga Ana Paula Di Bernardo pela amizade, paciência e apoio em todos os momentos.
- ✓ À amiga Lilian Goraieb, por seus sábios conselhos.
- ✓ À amiga Carina Zoccal, pela paciência e companheirismo incondicional.
- ✓ Ao Prof. Dr. José Antonio Cordeiro, pela assessoria estatística.

- ✓ Aos pacientes que foram o foco deste estudo.
- ✓ A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

Descobri como é bom chegar quando se tem paciência.

*E para se chegar, onde quer que seja,
aprendi que não é preciso dominar a força, mas a razão.*

É preciso, antes de mais nada, querer.

Amyr Klink

Lista de Figuras

Figura 1.	Distribuição dos grupos em relação à etiologia da cirrose hepática.....	16
Figura 2.	Distribuição dos valores da PaO ₂ , em pacientes com e sem SHP, no período pré-operatório.....	17
Figura 3.	Distribuição dos valores da D(A-a)O ₂ , em pacientes com e sem SHP, no período pré-operatório.....	18
Figura 4.	Distribuição dos pacientes do grupo SHP, segundo a gravidade da hipoxemia.....	18
Figura 5.	Ocorrência de reentubação nos grupos SHP e controle.....	21
Figura 6.	Prevalência de complicações pós-operatórias nos dois grupos.	22
Figura 7.	Ocorrência de óbito nos grupos com SHP e controle.....	23
Figura 8.	Curva de sobrevivência, em meses, após transplante de fígado.....	23
Figura 9.	Ocorrência de óbito de acordo com a gravidade da SHP.....	27
Figura 10.	Curva de sobrevivência, em meses, após transplante de fígado para portadores de SHP leve, moderada, grave/muito grave....	28

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Classificação de gravidade da SHP.....	10
Tabela 2.	Características demográficas e clínicas dos 59 pacientes cirróticos avaliados para SHP em lista de espera para transplante de fígado.....	15
Tabela 3.	Resultados das medidas de gases sanguíneos no período pré-operatório de transplante de fígado comparados entre os dois grupos estudados.....	17
Tabela 4.	Resultados da análise de tempo de permanência em UTI e de tempo de ventilação mecânica (horas).....	20
Tabela 5.	Causas de óbito em pacientes transplantados de fígado, com e sem SHP.....	24
Tabela 6.	Características dos pacientes do grupo SHP que foram a óbito..	25
Tabela 7.	Características dos pacientes do grupo controle que foram a óbito.....	26

Lista de Abreviaturas e Símbolos

ALC	- Álcool
ALC-V	- álcool e vírus
ATL	- Atelectasia
CP	- congestão pulmonar
DP	- disfunção primária
D(A-a)O ₂	- diferença alvéolo-arterial de oxigênio
DVIP	- dilatação vascular intrapulmonar
EP	- efusão pleural
FTE	- fenômenos trombo-embólicos
IRA	- insuficiência renal aguda
NFP	- não função primária
NO	- óxido nítrico
PaCO ₂	- pressão arterial parcial de gás carbônico
PaO ₂	- pressão arterial parcial de oxigênio
P _B	- pressão barométrica
PH ₂ O	- pressão de vapor d'água
SHP	- síndrome hepatopulmonar
TOF	- transplante ortotópico de fígado
TVM	- tempo de ventilação mecânica

- UTI - unidade de terapia intensiva
- VHB - vírus da hepatite B
- VHC - vírus da hepatite C
- V-CHC - vírus e carcinoma hepatocelular

A síndrome hepatopulmonar (SHP) é uma tríade clínica caracterizada pela presença de dilatação vascular intrapulmonar (DVIP) e hipoxemia arterial [$D(A-a)O_2 \geq 15$ mmHg] em portadores de doença hepática. O transplante de fígado constitui a única modalidade terapêutica para SHP podendo haver reversão completa do quadro. Porém, tem sido descrita associação entre SHP e resultados desfavoráveis do transplante de fígado. Dados sobre a sobrevida a longo prazo em transplantados com SHP são escassos. O objetivo deste estudo foi avaliar a morbidade pós-operatória precoce e a sobrevida precoce e tardia no período pós-operatório de pacientes transplantados com e sem SHP. Foram analisados, neste estudo transversal comparativo de amostras paralelas, 59 pacientes cirróticos transplantados no período de Outubro de 2001 a Maio de 2004, divididos em dois grupos: com SHP = grupo estudo (n=25) e sem SHP = grupo controle (n=34). A DVIP foi diagnosticada pelo exame ecocardiográfico contrastado com microbolhas. A hipoxemia foi definida como $D(A-a)O_2 \geq 15$ mmHg. As seguintes variáveis após o transplante de fígado foram estudadas: sobrevida imediata (ocorrida no período da internação para o transplante), sobrevida tardia (48 meses), causas de óbito, tempo de permanência hospitalar, tempo de permanência em UTI e tempo de ventilação mecânica, necessidade de reentubação e complicações. Os resultados foram analisados utilizando os seguintes testes estatísticos: teste t para comparação de médias, teste não paramétrico de Mann-Whitney para comparação de medianas, ANOVA e teste qui-quadrado para variáveis qualitativas. O nível de significância adotado foi $\alpha=0,05$. Os grupos SHP e controle foram homogêneos

quanto à idade ($P=0,36$) ($43,8 \pm 12,2$ X $46,9 \pm 13,5$) e gênero ($P=0,47$), havendo predominância de homens nos dois grupos (68 e 78%, respectivamente). Foram também semelhantes quanto à causa e gravidade da doença hepática e quanto à presença de ascite. A PaO_2 foi significativamente menor ($74,9 \pm 12,1$ X $93 \pm 6,4$ mmHg; $P<0,001$) e a $D(A-a)O_2$ foi significativamente maior ($30,3 \pm 10,6$ X $11,0 \pm 7,0$; $P<0,001$) no grupo SHP em relação ao grupo controle. Houve 10 pacientes com hipoxemia leve (40%), 11 com hipoxemia moderada (44%) e 4 com hipoxemia grave/muito grave (16%) no grupo com SHP. Os resultados não mostraram evidência de diferença entre os grupos com e sem SHP quanto à sobrevida precoce (68% X 77%; $P=0,27$) e tardia (60% X 64%; $P=0,67$); quanto ao tempo de permanência em UTI (mediana 7,0 X 5,5; $P=0,41$); tempo de ventilação mecânica (mediana 38,0 X 27,5; $P=0,43$); taxa de reentubação (32,0% X 23,5%; $P=0,45$) e ocorrência de complicações ($P=0,72$), no período imediato após o transplante. Podemos concluir que não houve diferença no resultado do transplante de fígado de pacientes com e sem SHP, quanto à morbidade e complicações imediatas, e quanto à sobrevida precoce e aos 48 meses após o procedimento. O predomínio de pacientes com SHP leve e moderada no grupo SHP deve ter influenciado os nossos resultados.

Palavras-Chave: 1. Síndrome Hepatopulmonar; 2. Transplante de Fígado; 3. Vasodilatação; 4. Cirrose hepática; 5. Distúrbio ventilação-perfusão.

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a clinical triad characterized by the presence of intrapulmonary vascular dilation (IPVD) and arterial hypoxemia with hepatic disease. Liver transplantation constitutes the only cure for HPS; possibly providing a complete reversal of the symptoms. However, an association between HPS and adverse results has been reported with liver transplantation. Data on long-term survival of transplant patients with HPS are scarce. The objective of this study was to evaluate the short-term postoperative complications and short- and long-term survival in the postoperative period of transplant patients with and without HPS. Fifty-nine cirrhotic patients transplanted in the period from October 2001 to May 2004 were evaluated in this study. The patients were divided into two groups: with HPS (HPS Group n = 25) and without HPS (Control group n = 34). IPVD was diagnosed by echocardiogram contrasted using microbubbles. Hypoxemia was defined as $D(A-a)O_2 \geq 15$ mmHg. The following variables were considered after liver transplantation: immediate survival (within the hospitalization period after transplantation), late survival (at 48 months), causes of death, time of hospital stay, time of ICU, time of ventilatory support, the necessity of re-intubation and complications. The results were analysed utilizing the following statistical tests: T-test to compare means, the non-parametric Mann-Whitney test to compare medians and ANOVA and chi-squared tests for qualitative variables. A level of significance of 0.05 for α was adopted. The HPS and Control Groups were homogeneous in respect to age (p-value = 0.36; 43.8 ± 12.2 vs. 46.9 ± 13.5) and gender (p-value = 0.47), with a predominance of men in both groups (68

and 78%, respectively). They were also similar in respect to the severity of hepatic disease and the presence of ascitis. The PaO₂ was significantly lower (74.9 ± 12.1 vs. 93 ± 6.4 mmHg; P-value < 0.001) and the D(A-a)O₂ was significantly higher in the HPS Group compared to the Control Group. There were 10 patients with mild hypoxemia (40%), 11 with moderate hypoxemia (44%) and 4 with severe/very severe hypoxemia (16%) in the HPS Group. There were no significant differences between the groups with and without HPS in relation to early (68% vs. 77%; p-value = 0.27) and late (60% vs. 64%; p-value = 0.67) survival; time in ICU (median 7.0 vs. 5.5; p-value = 0.41); time on ventilatory support (median 38.0 vs. 27.5; p-value = 0.43); re-intubation rate (32.0% vs. 23.5%; p-value = 0.45) and complications (p-value = 0.72) in the immediate post-transplantation period. In conclusion, there were no significant differences in the results of liver transplantation of patients with and without HPS in respect to immediate morbidity or in relation to early and late survival 48 months after the procedure. The predominance of patients with mild and moderate HPS in the group may have influenced our results.

Key-Words: 1.Hepatopulmonary Syndrome; 2.Liver Transplantation; 3.Vasodilation; 4. Liver Cirrhosis; 5. Ventilation-Perfusion Ratio.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Síndrome Hepatopulmonar (SHP) é uma das manifestações respiratórias da doença hepática e é definida pela tríade deficiência na oxigenação arterial, presença de dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) e doença hepática.⁽¹⁻⁴⁾ A cirrose é a doença hepática mais comumente associada à SHP, porém esta síndrome pode ser consequência de outras doenças hepáticas incluindo hepatite fulminante e hipertensão portal.⁽⁵⁻⁸⁾

A deficiência na oxigenação arterial pode ser detectada por aumento no gradiente alvéolo-arterial de oxigênio $[D(A-a)O_2]$ ou por diminuição na PaO_2 .^(2,4) O cálculo da $D(A-a)O_2$ é um dos procedimentos mais sensíveis para a detecção de desoxigenação arterial, pois ela pode aumentar antes que a pressão arterial de oxigênio (PaO_2) possa cair a níveis considerados anormais^(2,3) e é sugerido como critério diagnóstico.⁽⁹⁾ A SHP é classificada em leve, moderada, grave e muito grave com base na variação da PaO_2 . Os pacientes com $PaO_2 \geq 80$ mmHg, em ar ambiente, são considerados portadores de SHP leve ou SHP subclínica. Pacientes com PaO_2 entre 80 e 60 mmHg são considerados portadores de SHP moderada. Os portadores de SHP grave e muito grave apresentam PaO_2 entre 60 e 50 mmHg e abaixo de 50 mmHg, respectivamente.⁽⁹⁾

O componente vascular da SHP é caracterizado pela dilatação localizada ou difusa de capilares pulmonares e também por comunicações arteriovenosas pulmonares e pleurais, sendo estas menos comuns.⁽⁹⁾ Os vasos capilares e pré-capilares têm um diâmetro normal de 8 a 15 μm . Em pacientes com doença

hepática a vasodilatação pode ultrapassar 160 μm .⁽¹⁰⁾ Uma das etiologias aceitas para essas dilatações é a produção vascular excessiva de vasodilatadores, particularmente o óxido nítrico (NO).⁽¹¹⁻¹⁷⁾ A presença de DVIP pode ser confirmada por três métodos de imagem: ecocardiograma contrastado com microbolhas, cintilografia com macroagregado de albumina e arteriografia pulmonar.^(2,18,19) O ecocardiograma por via transesofágica tem sua utilização limitada por ser um procedimento invasivo que impõem riscos a pacientes com história de varizes esofágicas.⁽²⁰⁾ O ecocardiograma contrastado com microbolhas é o procedimento de escolha para o diagnóstico de DVIP.^(2,18,21)

A prevalência da SHP relatada na literatura varia entre 4% e 29%. Essa grande variação é devida principalmente à heterogeneidade dos critérios diagnósticos aplicados e da seleção da casuística. Estudos demonstram que a utilização da PaO_2 isoladamente para identificar hipoxemia pode subestimar a prevalência da SHP.^(20,22-25)

O tratamento ideal da SHP deve consistir em drogas ou recursos que possam reverter a DVIP, o que atualmente não acontece com os tratamentos disponíveis.⁽²⁶⁾ As modalidades de tratamento sugeridas para SHP são: tratamento clínico com drogas tais como bimesilato de almitrina, bloqueadores de estrógeno, inibidores de prostaglandina, análogos de somatostatina e corticosteróides^(2,3) e alho,⁽²⁷⁾ e procedimentos invasivos como Derivação Transjugular Intrahepática Portossistêmica,^(28,29) embolização⁽³⁰⁾ e transplante de fígado.^(5,7,9) Inicialmente a SHP foi considerada uma contra-indicação para o transplante de fígado devido à sua relação com maior risco de complicações pós-operatórias, morbidade e mortalidade.^(3,4,31,32) Porém, a ineficácia das

outras modalidades de tratamento e os relatos de reversão total da hipoxemia após o transplante de fígado o tornaram o tratamento de escolha para SHP. O transplante de fígado, quando bem sucedido, trata a causa da SHP.^(5,9,26,33) A resolução completa da SHP após o transplante de fígado pode ocorrer em até 80% dos casos relatados.^(21,34-38)

Atualmente, o papel do transplante de fígado no tratamento da SHP é bem documentado na literatura, porém ainda existem aspectos pouco conhecidos sobre o maior risco dessa população no período pós-operatório. Alguns relatos demonstram associação da hipoxemia pré-operatória e maior risco de complicações e também com maior mortalidade após o transplante de fígado.^(31,32,39,40) Além disso, existem relatos de pacientes que não são beneficiados com o transplante de fígado, assim como de pacientes com recorrência da SHP.⁽⁴¹⁾ Por outro lado há estudos mostrando que o transplante de fígado promove reversão da SHP, sendo aceito como único tratamento curativo disponível atualmente para esta síndrome.^(5,9,26,33) Adicionalmente há evidências na literatura de que a evolução pós-transplante de pacientes com SHP não difere daqueles sem SHP^(42,43), embora dados sobre a sobrevida a longo prazo sejam escassos. A SHP também foi relacionada com maior morbidade e mortalidade de pacientes em lista de espera para o transplante de fígado, sendo identificada como preditor independente de mortalidade.⁽⁴⁴⁾ Nestes dois últimos estudos os autores sugerem a priorização de portadores de SHP nas filas de espera para transplante.

A história natural da SHP não é bem descrita devido à escassez de dados prospectivos.⁽³⁾ Krowka *et al.*,⁽⁴⁵⁾ em uma série de 22 pacientes, relatam

mortalidade de 41% em um período de dois anos e meio após o diagnóstico de SHP. Os autores documentaram também a natureza progressiva da SHP, com importante deterioração da PaO₂ em um período de 48 meses, em pacientes com função hepática clinicamente estável. Os fatores relacionados à morbimortalidade nos períodos pré e pós-transplante de fígado são de interesse crescente nos estudos porque podem ajudar a definir o momento ideal para o transplante e otimizar sua indicação e o seu resultado.

O objetivo desse estudo foi avaliar a morbidade precoce e a sobrevida precoce e a longo prazo da SHP após o transplante de fígado na nossa instituição.

1.1. Objetivos

1.1.1. Geral

Avaliar sobrevida e a evolução dos pacientes adultos, portadores de SHP, no período pós-operatório de transplante de fígado e comparar com a evolução de pacientes sem SHP.

1.1.2. Específicos

Verificar e comparar os seguintes parâmetros entre pacientes transplantados, com e sem SHP:

- Tempo de permanência hospitalar;

- Tempo de permanência em UTI;
- Tempo de ventilação mecânica;
- Necessidade de reentubação;
- Complicações;
- Sobrevida no período pós-operatório precoce e a longo prazo e causas de óbito

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2.1. Desenho do Estudo

Este estudo transversal comparativo de amostras paralelas foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – (FAMERP), pelo parecer número 093/2004. Foram colhidos dados dos registros hospitalares de pacientes consecutivos submetidos a transplante de fígado, com e sem síndrome hepatopulmonar, na Unidade de Transplante de Fígado e Intestino Delgado do Hospital de Base de São José do Rio Preto, no período entre Outubro de 2001 e Maio de 2004. Foram estudados parâmetros pré e pós-operatórios até o final da internação do transplante (alta hospitalar ou óbito) para comparação entre os grupos. A variável mortalidade foi avaliada ao final da internação do transplante e ao final de 5 anos, entre outubro de 2001 a março de 2006.

2.2. Seleção de Pacientes

Foram revistos 75 prontuários de pacientes adultos, submetidos seqüencialmente ao transplante de fígado, no período de Outubro de 2001 a Maio de 2004. Todos os pacientes preencheram critérios mínimos para inclusão de cadastro técnico único do Ministério da Saúde para transplante de fígado (lista única), baseado no escore Child-Turcotte-Pugh ⁽⁴⁶⁾, após terem sido submetidos a exames do protocolo de avaliação pré-transplante

padronizado na unidade de transplante de fígado (Anexo 1). Foram incluídos no estudo 59 pacientes que tinham avaliação completa para SHP. Os pacientes incluídos no estudo foram divididos em dois grupos: portadores de SHP (grupo de estudo, n=25) e sem SHP (grupo controle, n=34). Foram excluídos dezesseis pacientes que não tinham avaliação completa para SHP.

2.3. Método

Os parâmetros avaliados neste estudo são descritos a seguir:

Diagnóstico da Síndrome Hepatopulmonar (SHP) – presença das três condições abaixo:⁽⁹⁾

- Doença hepática crônica
- Dilatação vascular intrapulmonar (DVIP) presente no Ecocardiograma com microbolhas
- Hipoxemia arterial [$D(A-a)O_2 \geq 15\text{mmHg}$]

2.3.1. Dilatação Vascular Intrapulmonar

Ecocardiograma com microbolhas – Foi realizado com o paciente em decúbito lateral esquerdo. As microbolhas são produzidas manualmente através de solução salina agitada entre 2 seringas conectadas em equipo de 3 vias, e, a seguir administrada rapidamente em “bolus”, em acesso venoso periférico do membro superior. O estudo foi considerado positivo quando detectada a presença anormal de contraste (microbolhas) em câmaras

cardíacas esquerdas, com atraso de 4 a 6 ciclos cardíacos, após a opacificação das câmaras direitas.^(2,18) Foi utilizado Equipamento HDI 5000 para o exame ecocardiográfico.

2.3.2. Hipoxemia

PaO₂ – Foi realizada por gasometria arterial realizada no dia do transplante, em sangue obtido de punção arterial periférica, em posição sentada, em ar ambiente e analisado em equipamento Radiometer série ABL700.

Diferença alvéolo-arterial de oxigênio [D(A-a)O₂] – calculada pela equação do gás alveolar simplificada, usando o quociente respiratório de 0,8.

$$D(A-a)O_2 = [P_B - PH_2O] FiO_2 - [PACO_2 / RQ] - PaO_2 \text{ (Shapiro, 2004)}$$

A gravidade da SHP foi classificada de acordo com a classificação de Rodriguez-Roisin et al. 2004⁽⁹⁾ apresentada na tabela 1.

Tabela 1. Classificação da Gravidade da SHP

Estágio	D(A-a)O ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)
Leve	≥ 15	≥ 80
Moderada	≥ 15	< 80 ≥ 60
Grave	≥ 15	< 60 ≥ 50
Muito grave	≥ 15	< 50

2.3.3. Classificação da Gravidade da Doença Hepática

Os parâmetros utilizados para classificar a gravidade da doença hepática com base no escore Child-Turcotte-Pugh⁽⁴⁶⁾, considerados para análise neste estudo, foram obtidos no dia do transplante, a partir dos testes realizados no protocolo da unidade (Anexo 1).

2.3.4. Período pós-operatório precoce

Foi considerado como o período de internação para o transplante a contar da cirurgia até a alta hospitalar ou óbito ocorrido antes da alta.

2.3.5. Tempo de Permanência Hospitalar

Corresponde ao período pós-operatório precoce.

2.3.6. Tempo de Permanência em UTI

Número total de dias em que o paciente esteve internado em UTI durante a internação para o transplante.

2.3.7. Tempo de Ventilação Mecânica

Avaliado em horas, contado a partir da indução anestésica para a cirurgia até o momento da interrupção da ventilação mecânica na unidade de terapia intensiva (extubação eletiva) ou óbito.

2.3.8. Necessidade de Reentubação

Considerada como falha na extubação (falência respiratória e necessidade de suporte ventilatório invasivo) em um período de 48 horas após extubação.

2.3.9. Complicações

Foram analisadas as complicações pós-operatórias que podem ser associadas à SHP, tais como: infecção, fenômenos tromboembólicos, congestão pulmonar, atelectasias e derrames pleurais.

2.3.10. Sobrevida Pós-operatória precoce

Avaliada até o final da internação para o transplante de fígado.

2.3.11. Sobrevida a Longo Prazo

Avaliada até março de 2006.

2.4. Análise Estatística

Os dados foram analisados estatisticamente usando cálculos de estatística descritiva das variáveis quantitativas; estimativas de intervalo de confiança para a média; testes de hipóteses, tais como: teste t para comparação de duas médias de amostras independentes, e quando recomendado, teste não paramétrico de Mann-Whitney para comparação de medianas, teste de comparação de médias ANOVA, teste qui-quadrado para associação entre variáveis qualitativas. Sobrevida foi determinada pelo método de Kaplan-Mayer. O nível de significância adotado foi $\alpha = 0,05$.

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

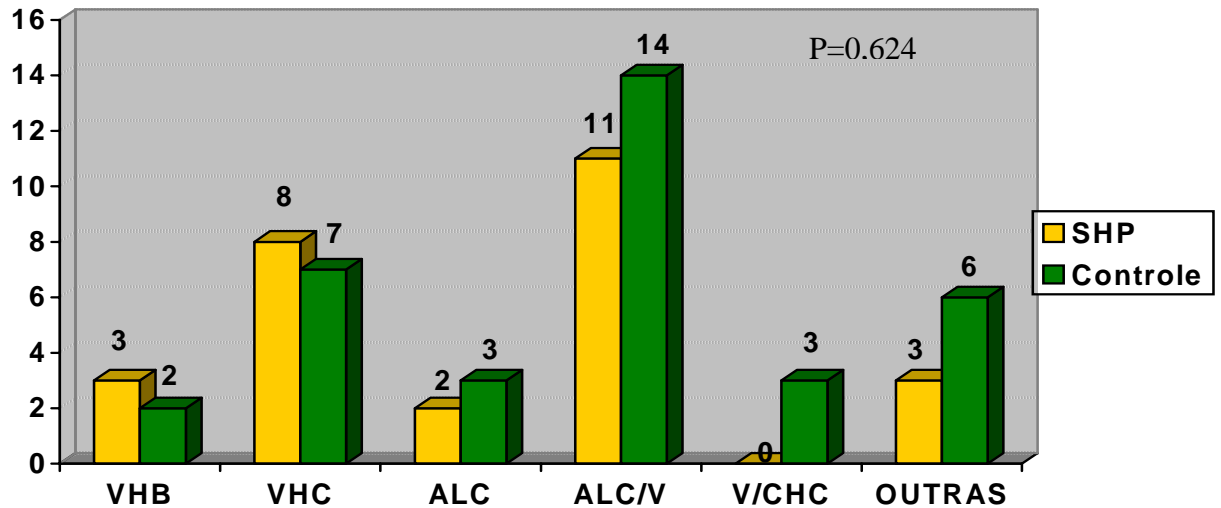
A tabela 2 apresenta as características demográficas e clínicas dos 59 pacientes cirróticos, com avaliação completa para SHP em lista de espera para transplante de fígado. Os 59 pacientes que tinham avaliação completa para SHP, foram divididos em dois grupos, de acordo com presença e ausência de SHP. Não houve diferença na comparação entre os grupos com relação às variáveis gênero, idade, Child-Pugh e presença de ascite ($P>0,05$).

Tabela 2. Características demográficas e clínicas dos 59 pacientes cirróticos avaliados para SHP em lista de espera para transplante de fígado.

Características	Grupo SHP n=25	Grupo Controle n=34	Valor P*
Idade (m ± DP)	43,8 ± 12,2	46,9 ± 13,5	0,368
Gênero [n (%)]			
Feminino	08 (32)	08 (24)	0,470
Masculino	17 (68)	26 (76)	
Child-Pugh			
A+B	17	21	0,621
C	08	13	
Ascite [n (%)]	6 (24)	9 (26)	0,829

* Teste qui-quadrado

A distribuição dos grupos em relação à etiologia da doença hepática é apresentada na figura 1. Não houve evidência de diferença quanto à causa da cirrose entre os grupos ($P=0,624$).



VHB = vírus da hepatite B; VHC = vírus da hepatite C; ALC = álcool; ALC-V = álcool e vírus; V-CHC = vírus e carcinoma hepatocelular.

Figura 1. Distribuição dos grupos de acordo com a etiologia da cirrose hepática.

Os dados sobre resultados das medidas dos gases sanguíneos estão apresentados na tabela 3. No período pré-operatório a média da PaO_2 do grupo SHP foi significativamente menor do que a média da PaO_2 do grupo controle (valor $P < 0,001$). A média da $D(A-a)O_2$ do grupo SHP foi significativamente maior do que a média da $D(A-a)O_2$ do grupo controle (valor $P < 0,001$). Não houve diferença significativa entre as médias da $PaCO_2$ dos dois grupos (valor $P=0,577$). Os valores de PaO_2 e $D(A-a)O_2$ variaram de 48 mmHg a 92,4 mmHg e 16,3 mmHg a 50,8 mmHg, respectivamente para os grupos SHP e controle e estão representados nas figuras 2 e 3.

Tabela 3. Resultados das medidas de gases sanguíneos no período pré-operatório de transplante de fígado comparados entre os dois grupos estudados.

	Grupo SHP n=25	Grupo Controle n=34	Limites de Confiança 95%	Valor P #
PaO ₂	74,9±12,1	93,3±6,4	14*	< 0,001
D(A-a)O ₂	30,3±10,6	11,0±7,0	15,2**	< 0,001
PaCO ₂	31,1±4,5	31,8±4,7	-1,7; 3,1***	0,577

*Limite inferior de confiança para diferença 95%; **Limite superior de confiança para diferença 95%; ***Intervalo de confiança 95%; # Teste t

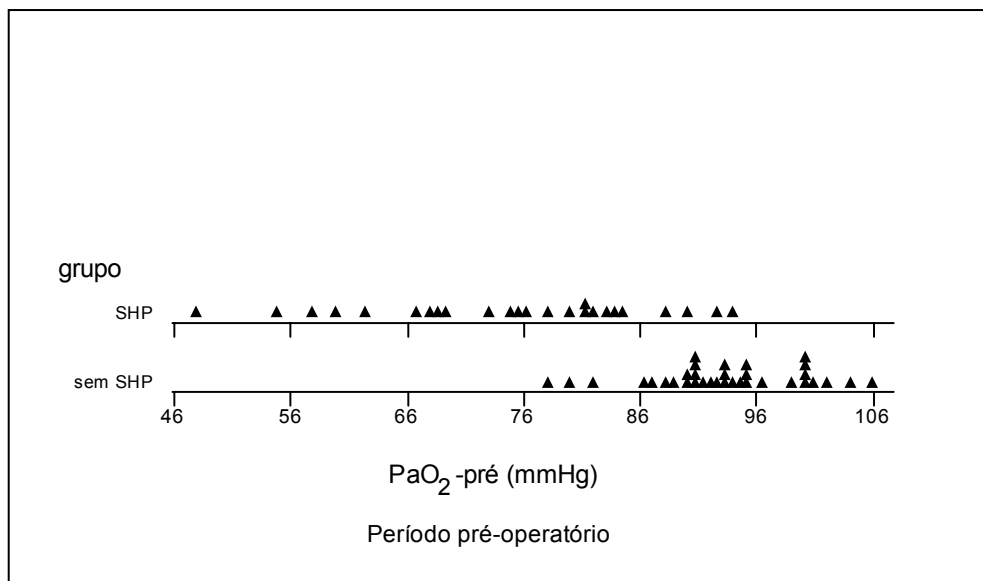


Figura 2. Distribuição dos valores da PaO₂ em pacientes com e sem SHP no período pré-operatório.

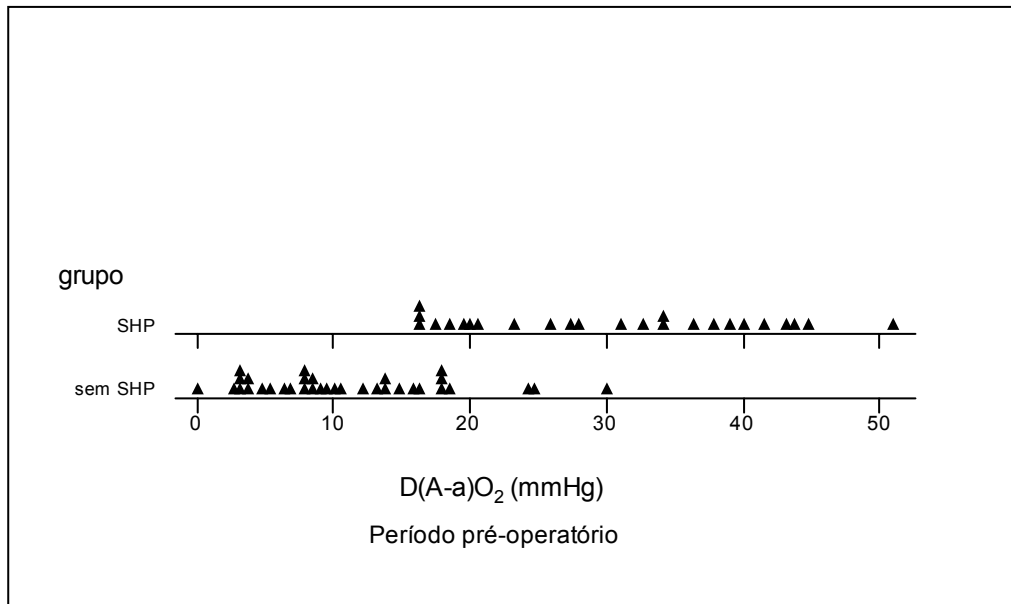
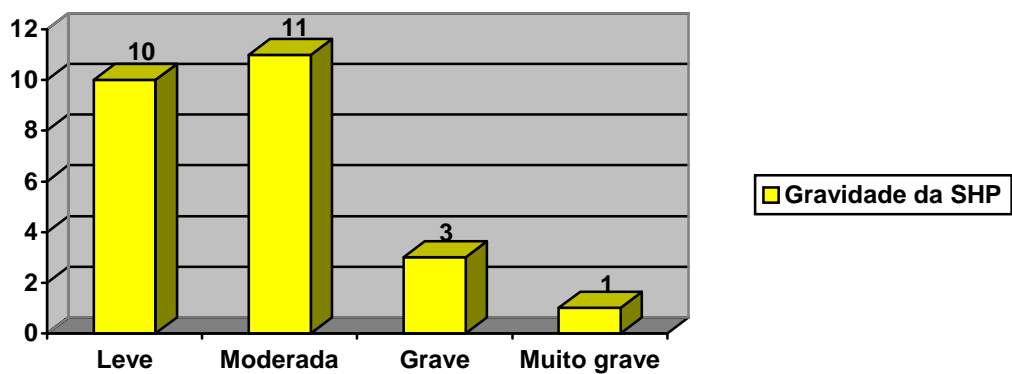


Figura 3. Distribuição dos valores da D(A-a)O₂ em pacientes com e sem SHP no período pré-operatório.

A figura 4 ilustra a distribuição dos pacientes do grupo SHP de acordo com a gravidade da hipoxemia, classificadas de acordo com Rodriguez-Roisin.⁽⁹⁾



Leve = PaO₂ ≥ 80 mmHg; Moderada = PaO₂ < 80 mmHg e ≥ 60mmHg; Grave = PaO₂ < 60 mmHg e ≥ 50 mm Hg; Muito grave = PaO₂ < 50 mmHg.⁽⁹⁾

Figura 4. Distribuição dos pacientes do grupo SHP, segundo a gravidade da hipoxemia.

3.1. Período do Estudo

O período estudado variou de um a 61 dias, sendo o tempo médio 17,59 dias. O tempo de permanência hospitalar da internação para o transplante variou entre 1 e 58 dias (média= 18,7 dias) no grupo SHP e 1 a 61 dias (média= 16,7 dias) no grupo controle. Não houve diferença em relação ao tempo de permanência hospitalar entre os dois grupos ($P=0,39$). Neste período foram então avaliadas nos grupos as variáveis dias de UTI, TVM (horas), taxa de reentubação, complicações pós-operatórias, mortalidade e causas de óbito que são apresentadas a seguir.

3.2. Tempo de Permanência em UTI e Tempo de Ventilação Mecânica

Os resultados encontrados para tempo de permanência em UTI e TVM para os grupos SHP e controle foram respectivamente 1 a 57 dias e 14 a 431 horas. Os resultados da análise destas variáveis são apresentados na tabela 4. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação a estas variáveis, $P=0,416$ e $P=0,430$, respectivamente.

Tabela 4. Resultados de tempo de permanência em UTI e Tempo de ventilação mecânica (horas).

Variável	Grupo SHP n=25	Grupo Controle n=34	Valor P*
Dias de UTI	7,0 (10,6) [#]	5,5 (8,2) [#]	P=0,416
Tempo de ventilação mecânica (TVM) (horas)	38,0 (85,0) [#]	27,5 (27,5) [#]	P=0,430

* Teste Mann-Whitney; [#] Diferença interquartilica

3.3. Reentubação

No grupo SHP, 14 pacientes tiveram apenas uma entubação, oito foram entubados duas ou mais vezes e três deles não foram extubados até o óbito. No grupo controle ocorreu uma entubação em 22 pacientes, duas ou mais entubações em oito, e quatro deles não foram extubados até o óbito.

A figura 5 ilustra a ocorrência de reentubação nos grupos SHP e controle. Para o cálculo dessa variável foram excluídos sete pacientes, três do grupo SHP e quatro do grupo controle, os quais não foram extubados. Não houve diferença significativa entre os dois grupos com relação à frequência de reentubação (P= 0,454).

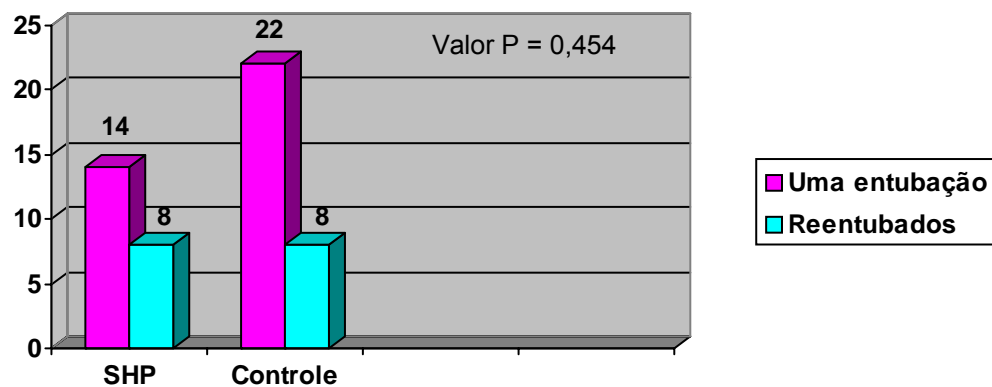
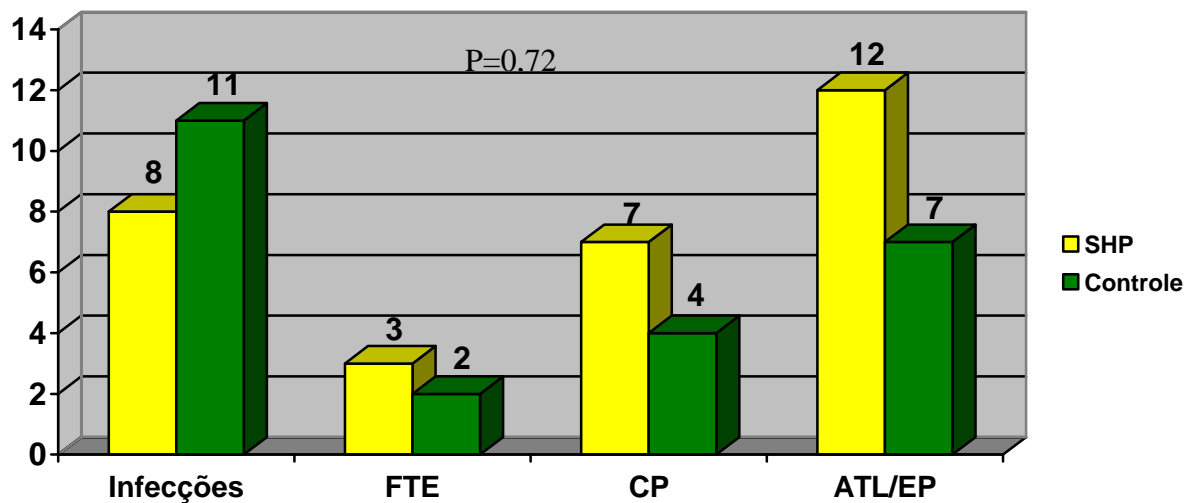


Figura 5. Ocorrência de reentubação nos grupos SHP e controle.

3.4. Complicações

As complicações identificadas nos grupos estudados foram infecções, fenômenos tromboembólicos, congestão pulmonar, atelectasia e efusão pleural. A distribuição dessas complicações nos grupos com e sem SHP é apresentada na figura 6. Não houve diferença significativa na ocorrência de complicações entre os dois grupos ($P=0,721$).



FTE= fenômenos tromboembólicos; CP= congestão pulmonar; ATL= atelectasia; EP= efusão pleural.

Figura 6. Prevalência de complicações pós-operatórias nos dois grupos.

3.5. Sobrevida precoce e a longo prazo e Causas de Óbito

A sobrevida foi estudada nos períodos pós-operatório precoce e a longo prazo após o transplante de fígado. A sobrevida precoce foi de 68% no grupo SHP e 77% no grupo controle. A figura 7 ilustra estes achados nos dois grupos. Não houve diferença significativa quanto à prevalência de óbito entre eles ($P=0,272$) imediatamente após o transplante de fígado. Não houve óbito intra-operatório em ambos os grupos. Todos os óbitos ocorreram até 61 dias após o transplante de fígado.

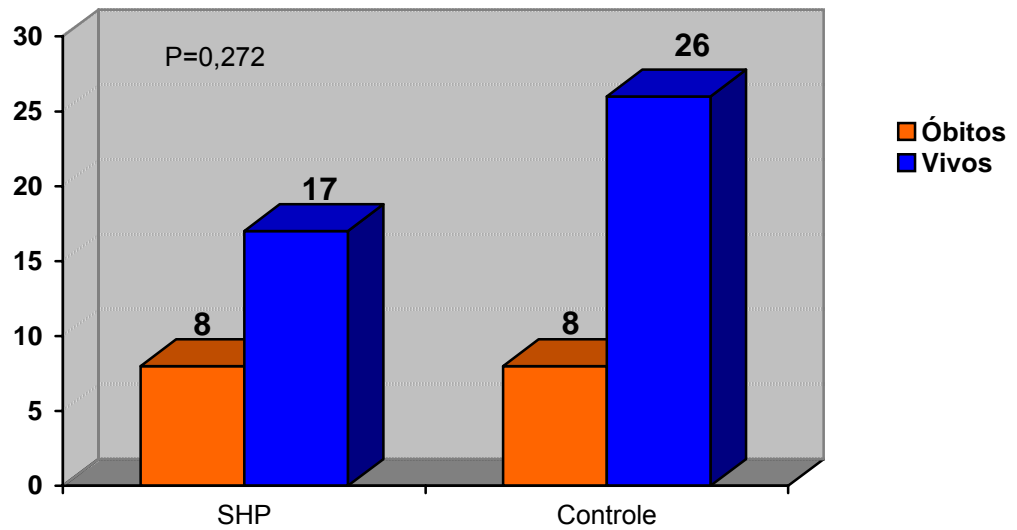


Figura 7. Ocorrência de óbito nos grupos SHP e controle

A sobrevida a longo prazo foi determinada ao final de 49 meses após o transplante e foi 60% no grupo SHP e 64% no grupo controle, analisadas curva de Kaplan-Meier (figura 8). Não houve diferença na sobrevida a longo prazo entre os dois grupos (P= 0,67).

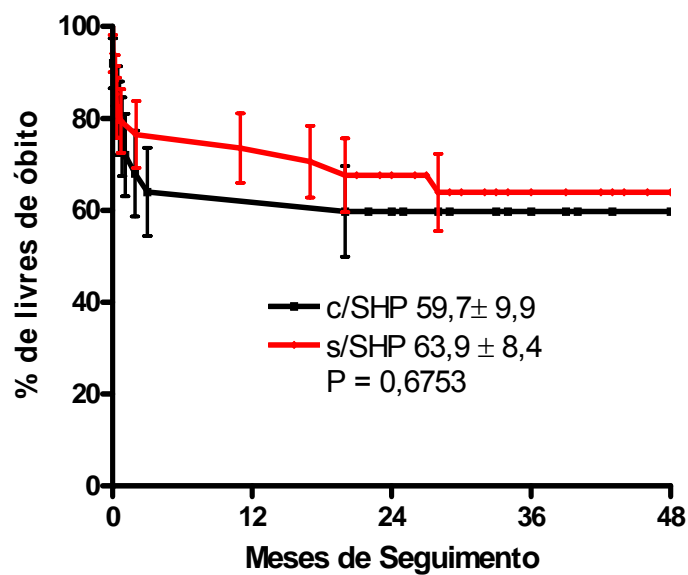


Figura 8. Curva de sobrevida em meses após transplante de fígado.

As causas de óbito e suas proporções nos dois grupos são apresentadas na tabela 5. Não houve diferença entre eles com relação às causas de óbito ($P=1,0$). A causa mais freqüente de óbito no grupo SHP foi sepse ($n=4$; 50%), sendo três de foco pulmonar e uma de foco abdominal. Os outros quatro óbitos do grupo SHP foram devidos a não-função primária do enxerto ($n=3$; 38%) e trombose arterial ($n=1$; 12%). Dos oito óbitos ocorridos no grupo controle a causa mais freqüente ($n=4$; 50%) foi não-função primária/disfunção primária do enxerto. Sepse ocorreu em três pacientes do grupo controle (38%), sendo uma com foco pulmonar e duas com focos indeterminados. Houve um óbito neste grupo (12%) devido a trombose venosa.

Tabela 5. Causas de óbito em pacientes transplantados de fígado, com e sem SHP.

	SHP n=25	Controle n=34
ÓBITOS	8	8
CAUSAS DE ÓBITO [n (%)]		
Sepse	4 (50%)	3 (38%)
Trombose venosa	0	1 (12%)
Trombose arterial	1 (12%)	0
Não função/Disfunção primária	3 (38%)	4 (50%)

Além de comparar a sobrevida e as causas de óbito entre os grupos, foram também analisados fatores que pudessem influenciar a sobrevida em cada grupo. A tabela 6 mostra as características demográficas dos pacientes

do grupo SHP que foram ou não a óbito. Não houve diferença na sobrevivência com relação às variáveis idade ($P=0,95$), gênero ($P=0,69$), PaO_2 pré-operatória ($P=0,47$), $D(A-a)O_2$ pré-operatória ($P=0,76$) e score Child-Pugh C ($P=0,07$).

Tabela 6. Características dos pacientes do grupo SHP que foram a óbito.

	Óbitos (n=8)	Vivos (n=17)	Valor P
Idade (média \pm DP)	43,6 \pm 11,1	43,9 \pm 13,0	0,95
Child			
B	3	14	0,07
C	5	3	
Gênero			
M	5	12	0,69
F	3	5	
PaO_2 (Média \pm DP)	77,4 \pm 10,8	73,7 \pm 12,8	0,47
$D(A-a)O_2$ (Média \pm DP)	31,4 \pm 13,0	29,8 \pm 9,6	0,76

A tabela 7 mostra as características demográficas dos pacientes do grupo controle que foram ou não a óbito. Não houve diferença na sobrevivência com relação às variáveis idade ($P=0,44$), gênero ($P=0,72$), PaO_2 pré-operatória ($P=0,80$), $D(A-a)O_2$ pré-operatória ($P=0,22$) e score Child-Pugh C ($P=0,71$).

Tabela 7. Características dos pacientes do grupo controle que foram a óbito.

	Óbitos (n=8)	Vivos (n=26)	Valor P
Idade (média ± DP)	50,3 ± 6,1	46 ± 15,1	0,44
Child			
B	4	17	0,71
C	4	9	
Gênero			
M	6	20	0,72
F	2	6	
PaO ₂ (Média ± DP)	93,9 ± 8,1	93,1 ± 6,0	0,80
D(A-a)O ₂ (Média ± DP)	13,7 ± 6,6	10,2 ± 7,1	0,22

Foi avaliado, no grupo SHP, se houve associação entre o grau de hipoxemia e a ocorrência de óbito. Esta análise mostrou que comparando pacientes com SHP e hipoxemia leve com aqueles portadores de hipoxemia moderada ou grave não houve diferença com relação à ocorrência de óbito nesta amostra (P= 0,33). A figura 9 ilustra a ocorrência de óbito de acordo com a gravidade da SHP.

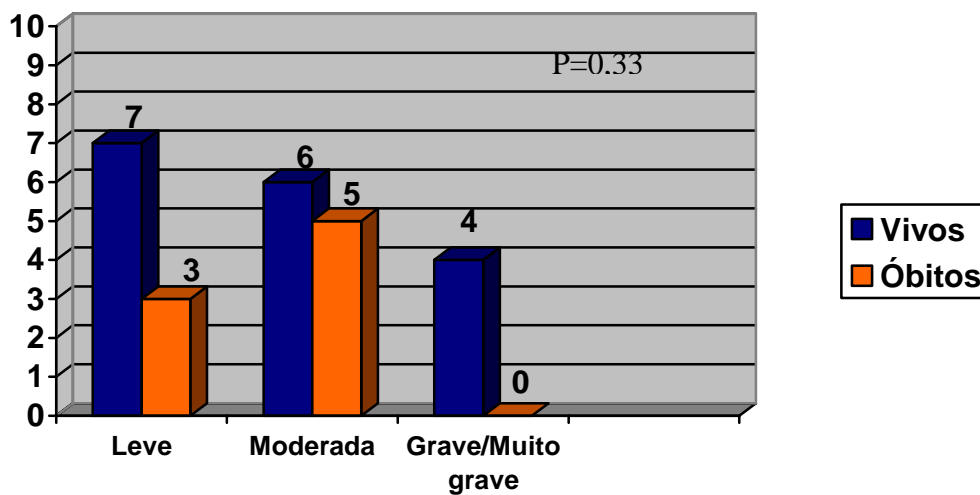


Figura 9. Ocorrência de óbito de acordo com a gravidade da SHP.

A figura 10 ilustra a sobrevida em meses após transplante de fígado do grupo SHP de acordo com a gravidade da hipoxemia. Não houve diferença na sobrevida a longo prazo entre os portadores de SHP leve, moderada e grave/muito grave ($P=0,21$), após o transplante de fígado.

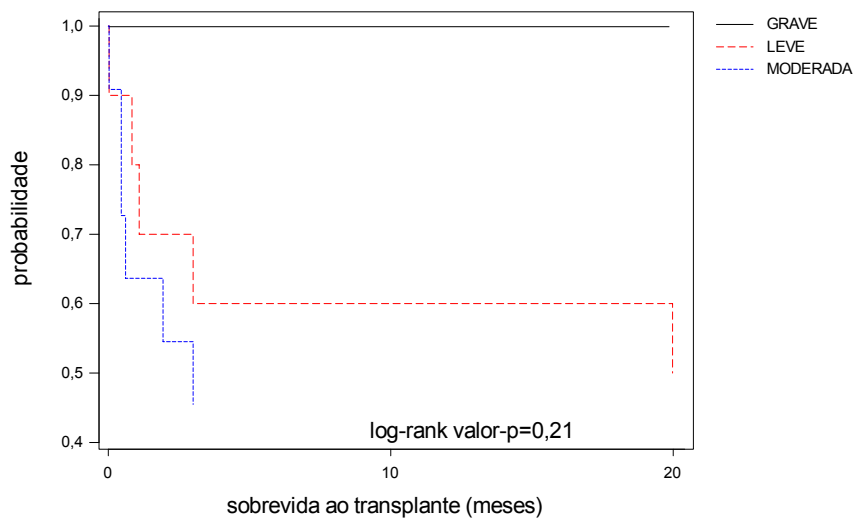


Figura 10. Curva de sobrevida em meses após transplante de fígado para portadores de SHP leve, moderada e grave/muito grave.

4. DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

Este estudo em 59 pacientes cirróticos com e sem SHP, mostrou que não houve diferença entre eles quanto à morbidade e a sobrevida durante o período pós-operatório precoce e tardio de transplante de fígado. Estes resultados são concordantes com três outros estudos encontrados na literatura, sendo que dois comparam, com metodologia semelhante, a morbidade⁽⁴²⁾ e a sobrevida⁽⁴³⁾ em pacientes com e sem SHP, um descreve achados de morbidade e mortalidade⁽⁴⁰⁾ em pacientes com SHP após o transplante de fígado, porém há outros com resultados opostos.^(31,32,39,40)

Sobrevida pós-operatória precoce, de 68% em 60 dias no grupo SHP encontrada em nossos resultados é semelhante às relatadas em outros estudos que variam desde 71%⁽³¹⁾ em 70 dias, 79%⁽⁴³⁾ em 180 dias, 84%⁽³⁹⁾ em 167 dias, 91,5%⁽⁴⁰⁾ em 90 dias até 92,3%⁽⁴²⁾ em 90 dias. Destes autores, apenas Kim *et al.*⁽⁴²⁾ comparam a sobrevida em 3 meses após o transplante, entre pacientes com e sem SHP não tendo encontrado diferença significativa ($P=1,0$), em concordância com os nossos resultados.

Com relação à sobrevida tardia, encontramos em quatro anos após o transplante de fígado 60% e 64% para pacientes com e sem SHP, respectivamente, que não foram significativamente diferentes ($P=0,67$). Estes dados são similares aos de Swanson, Weisner & Krowka⁽⁴³⁾ que mostram sobrevida em cinco anos após transplante de fígado de pacientes com e sem SHP, 55% e 84%, que também não foram significativamente diferentes ($P=0,12$), e são semelhantes também aos de Taillé⁽³⁹⁾ que descreve 69,5% de

sobrevida em quatro anos e meio após o transplante de fígado, em pacientes com SHP. Na literatura não encontramos outros relatos de sobrevida tardia após transplante de fígado em pacientes com e sem SHP, sendo este estudo o primeiro registro desse dado no Brasil.

Em discordância com nossos resultados, quanto à evolução semelhante de pacientes com e sem SHP, a presença da síndrome tem sido relacionada a resultados adversos após transplante de fígado por outros autores.^(31,32,39,40) Uma das explicações para esta discordância pode ser a diferença entre as casuísticas, uma vez que estes estudos mostram a ocorrência de maior morbimortalidade na SHP associada a hipoxemia grave ($\text{PaO}_2 \leq 50$ mmHg).

Em uma análise retrospectiva da evolução de pacientes portadores de SHP (n=81) submetidos a transplante de fígado, os autores relatam que pacientes com $\text{PaO}_2 \leq 50$ mmHg no período pré-operatório têm mortalidade significativa após o procedimento cirúrgico.⁽³²⁾ Em uma avaliação prospectiva de resultados e preditores de mortalidade em pacientes com SHP submetidos a transplante de fígado em um único centro, Arguedas *et al.*⁽³¹⁾ demonstraram que em 24 pacientes portadores de SHP a sobrevida foi 71% dentro de um período de um ano após o transplante de fígado, sendo que todos os óbitos ocorreram durante as 10 primeiras semanas após o transplante. Nesse mesmo estudo os autores encontraram a $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg como a condição pré-operatória de melhor valor preditivo de mortalidade pós-operatória para pacientes com SHP submetidos a transplante de fígado. Vale ressaltar a alta prevalência de hipoxemia grave documentada neste grupo. Taillé *et al.*⁽⁴⁰⁾ em um relato de 10 anos da experiência de seis centros de transplantes em Paris,

avaliaram os resultados do transplante de 23 pacientes adultos, portadores de SHP, submetidos a transplante de fígado e também observaram piores resultados relacionados com menor PaO₂ pré-operatória. Não houve menor sobrevida, porém houve maior morbidade, sendo a sobrevida total de 69,5%, em quatro anos e meio. Krowka *et al.*⁽³⁹⁾ analisaram retrospectivamente dados de pacientes com SHP submetidos a transplante de fígado, em dez centros de transplantes. Os critérios diagnósticos de SHP foram preenchidos em 40 pacientes, dos quais 32 foram submetidos a transplante de fígado. Desses 32 pacientes submetidos a transplante de fígado vinte e sete sobreviveram (84%) e cinco (16%) foram a óbito e todos tinham PaO₂ < 50 mmHg no período pré-operatório. Estes resultados acentuam a importância da gravidade da hipoxemia nesta síndrome e o seu papel como fator preditivo de mortalidade no período pós-operatório de transplante de fígado de pacientes com SHP.

O fato de nossos resultados não mostrarem menor sobrevida no grupo SHP pode ser explicado pela ocorrência de poucos pacientes com hipoxemia grave e muito grave na nossa amostra, sendo apenas um paciente com PaO₂ ≤ 50 mmHg e três com PaO₂ < 60 mmHg no período pré-operatório, totalizando 16% da casuística. Esta proporção foi muito maior nos estudos que relatam menor sobrevida em pacientes com SHP, associada a hipoxemia, tendo sido documentada hipoxemia grave em 50% dos pacientes⁽³⁹⁾, e hipoxemia moderada e grave em 62%, 68% e 79% nas séries estudadas^(31,32,40). Por outro lado, Swanson refere que apesar de contar com 48% de pacientes portadores de hipoxemia grave, a sobrevida observada após cinco anos do transplante de fígado, foi semelhante entre pacientes com SHP e PaO₂ ≤ 50 mmHg quando

comparados a controles sem SHP (55% versus 84%; valor $P=0,12$). No mesmo estudo, também foi observada sobrevida semelhante entre pacientes portadores de SHP com e sem hipoxemia, considerando valores de corte da $PaO_2 \leq 50$ mmHg e ≤ 60 mmHg ($P=0,08$ e $P=0,06$, respectivamente). Além disso, foi encontrada sobrevida significativamente maior entre pacientes portadores de SHP com $PaO_2 \leq 50$ mmHg submetidos ao transplante quando comparados com aqueles não transplantados ($p=0,001$). O autor enfatiza que o transplante de fígado pode apresentar resultados favoráveis para portadores de SHP moderada e grave, quando comparados a todos os outros transplantados.

Relatos isolados de pacientes com $PaO_2 < 60$ mmHg ou $PaO_2 < 50$ mmHg com evolução favorável após o transplante de fígado são encontrados na literatura,^(32,34,38) apesar de hipoxemia grave estar associada à maior morbidade e menor sobrevida peri-operatória.^(20,39,40) Em nossa opinião, resultados variáveis entre os estudos podem indicar, além da possibilidade de critérios diagnósticos e casuísticas diversos, que os fatores preditivos do resultado do transplante em portadores de SHP não são completamente conhecidos. Os dados de Swanson⁽⁴³⁾ indicam que idade, PaO_2 e o fato de realizar ou não o transplante de fígado são fatores preditivos de sobrevida para pacientes portadores de SHP.

Além de ter avaliado a sobrevida precoce e tardia, analisamos também a morbidade pós-operatória imediata do transplante, especificamente com relação a tempo de permanência hospitalar e em UTI, TVM, necessidade de reentubação e complicações pós-operatórias em pacientes com e sem SHP. Com relação à morbidade de pacientes com SHP, outros trabalhos similares ao

presente estudo são escassos na literatura e são descritivos, não havendo comparação entre pacientes com e sem a síndrome. Um estudo que apresenta metodologia e resultados semelhantes ao nosso foi desenvolvido por Kim *et al.*⁽⁴²⁾ Este autor avaliou os resultados do transplante de fígado em pacientes com SHP e comparou com os resultados de pacientes sem SHP. Foram avaliados 78 pacientes submetidos a transplante de fígado, dos quais 13 tinham diagnóstico de SHP e 65 não tinham SHP. A comparação entre os dois grupos não mostrou diferença com relação ao tempo de entubação ($P=0,29$), tempo de permanência em UTI ($P=0,98$), tempo total de internação ($P=0,93$), prevalência de complicações pulmonares ($P=1,00$) e sobrevida em três meses ($P=1,00$). Não há informação sobre as medidas de gases sanguíneos desses pacientes no período pré-operatório, impossibilitando a análise em relação à gravidade da hipoxemia.

Tempo de ventilação mecânica e permanência em UTI prolongados são fatores associados com maior morbidade e complicações em períodos pós-operatórios de maneira geral.⁽⁴⁷⁾ Especificamente no período pós-operatório de transplante de fígado, o TVM prolongado, acima de 200 horas, foi associado com 43% de mortalidade.⁽⁴⁸⁾ Nossos dados mostram que o TVM e o tempo de permanência em UTI não foram diferentes entre os grupos de pacientes com e sem SHP após o transplante de fígado. A mediana do TVM do nosso grupo SHP foi 7,0 horas (14 a 431 horas) e a mediana da permanência em UTI foi 38,0 dias (1 a 57 dias), valores que estão dentro dos resultados encontrados na literatura, os quais são muito variáveis refletindo a heterogeneidade das séries estudadas. Krowka *et al.*,⁽³²⁾ na sua revisão de 81 portadores de SHP

submetidos a transplante de fígado relata que entre os 68 pacientes sobreviventes, 14 necessitaram ventilação mecânica prolongada (96 a 1848 horas) e internação prolongada em UTI que variou de 4 a 120 dias. Em outro estudo que avaliou os resultados do transplante de fígado em portadores de SHP o tempo de entubação pós-transplante foi em média $151,2 \pm 115,2$ (48 a 360) horas e o tempo de permanência em UTI foi em média $14 \pm 11,4$ (4 a 29) dias.⁽³⁴⁾ Em seu relato de 10 anos de experiência de seis centros de transplante em Paris, Taillé *et al.*⁽⁴⁰⁾ relataram que a mediana do tempo de ventilação mecânica foi 48 horas (24 -2880) e do tempo de UTI foi 4 dias (3-120). Os pacientes que foram ventilados por mais de dois dias (mediana) assim como aqueles que necessitaram traqueostomia (n=4) tiveram um tempo de recuperação da SHP significativamente maior (P=0,03 e P=0,009, respectivamente). Estes autores encontraram associação entre tempo de recuperação da SHP e PaO₂ pré-operatória, sendo que os pacientes com PaO₂ < 52 mmHg comparados a pacientes com PaO₂ ≥ 52 mmHg apresentaram tempo de recuperação da SHP significativamente maior, 24 e 3 meses respectivamente (P= 0,007).

A ocorrência de complicações pós-operatórias pulmonares ou extra pulmonares após o desmame da ventilação mecânica e extubação podem levar pacientes a necessidade de reentubação endotraqueal, a qual pode estar relacionada com morbidade pós-operatória.⁽⁴⁷⁾ Nossos dados mostram que não houve diferença com relação a complicações pulmonares no período pós-operatório e à necessidade de reentubação entre os dois grupos estudados.

Não encontramos na literatura relatos sobre a reentubação em pacientes com SHP submetidos a transplante de fígado.

As complicações mais freqüentes no grupo SHP da nossa série foram atelectasia/derrame pleural (n=12), e infecções (n=8). Congestão pulmonar ocorreu em 7 pacientes e os fenômenos tromboembólicos foram 3. Estes achados estão em concordância com a literatura que mostra as seguintes alterações pós transplante de fígado possivelmente relacionadas à SHP: sepse, fenômenos tromboembólicos, insuficiência respiratória e síndrome do desconforto respiratório,^(20,31,49,50) assim como uma maior prevalência de complicações pulmonares.⁽³⁴⁾ Taillé *et al.*⁽⁴⁰⁾ relatam várias complicações cirúrgicas, hepáticas, infecciosas e neurológicas em sua análise de 23 casos de SHP pós-transplante de fígado. Essas complicações citadas constituem também causas de óbito em pacientes com SHP.^(20,31)

A maioria dos trabalhos, encontrados na literatura, que verificam resultados do transplante de fígado em portadores de SHP são descritivos e têm amostras pequenas. Isso provavelmente é devido ao fato de que inicialmente as avaliações para o diagnóstico da SHP eram realizadas apenas em pacientes com sintomas respiratórios que levavam à hipótese diagnóstica da doença em uma fase avançada da mesma.⁽⁴³⁾ Em nossa unidade o ecocardiograma com microbolhas para detecção das DVIP passou a ser realizado como parte do protocolo de avaliação de candidatos a transplante de fígado mesmo assintomáticos, a partir de 2000, devido ao longo tempo de espera na lista, entre 1 e 3 anos. Isso leva ao diagnóstico precoce da SHP, ainda em seus estadios leve e moderado (de acordo com a classificação

sugerida por Roisin *et al.*⁽⁹⁾) o que pode ser uma explicação para a baixa porcentagem de pacientes com $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$ na nossa série. Outra hipótese que pode ser aventada é que pacientes com hipoxemia grave e muito grave possam ter morrido antes do transplante devido ao longo tempo de espera na lista. Este dado está sendo levantado num estudo em curso. A relevância da maior mortalidade de pacientes com hipoxemia grave em lista de espera levou à inclusão da $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$ no sistema MELD de priorização de transplante de fígado, atualmente em vigor em nosso País^(51,52).

A contribuição deste estudo foi demonstrar a sobrevida a longo prazo em pacientes transplantados com SHP e que esta pode ser semelhante à de pacientes sem SHP. O papel da gravidade desta síndrome já foi demonstrado na literatura como preditor de mortalidade e deve ser valorizado uma vez que o transplante de fígado é a única terapêutica curativa para SHP. Considerando que a deterioração da função pulmonar dos pacientes com SHP é progressiva e que os pacientes com SHP grave ($50 \text{ mmHg} \leq \text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) e muito grave ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$) correm maior risco de morbi-mortalidade no período pós-operatório de transplante de fígado, o diagnóstico precoce da SHP e o acompanhamento da progressão da doença, podem ser importantes para otimizar a indicação do transplante de fígado. Estudos sobre a progressão da SHP devem apontar fatores importantes para o tempo ideal e previsão dos resultados dos transplantes.

5. CONCLUSÃO

5. CONCLUSÃO

Os resultados desta análise levam à conclusão que não houve diferença na evolução pós-operatória de transplante de fígado, entre pacientes com e sem SHP, relacionadas à morbidade precoce (TVM, tempo de permanência em UTI, necessidade de reentubação e complicações pulmonares após o transplante de fígado).

A sobrevida precoce e tardia em pacientes com SHP foi 68% e 60% respectivamente. Estes dados são semelhantes aos de outros grupos e não diferiram de pacientes sem SHP.

As causas de óbito encontradas foram sepse, trombose venosa, trombose arterial e não função/disfunção primária do enxerto e são semelhantes às relatadas na literatura.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martinez G, Barberà JÁ, Navasa M, Roca J, Visa J, Rodriguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol* 1999; 30: 882-889.
2. Lange PA, Stoller JK. The Hepatopulmonary Syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122: 521-529.
3. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary Syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528-37.
4. Rodriguez-Roisin R, Agustí AGN, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992; 47: 897-902.
5. Merrit WT. Issues affecting liver transplantation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19:17-34.
6. 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): 556-560.
7. Das K, Kar P. Hepatopulmonary Syndrome. *JAPI* 2002; 50: 1049-1056.
8. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of chronic liver disease and liver transplantation. *Mayo Clin Proced* 1985; 60: 407-418.

9. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé Ph, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24: 861-880.
10. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of liver disease and liver transplantation. *Clin Chest Med* 1989; 10: 593-616.
11. Fallon MB. Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease. Hepatopulmonary Syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 Supl 2: 138-142.
12. Rolla G. Hepatopulmonary syndrome: role of nitric oxide and clinical aspects. *Digest Liver Dis* 2004; 36: 303-308.
13. Ling Y, Zhang J, Luo B, Song D, Liu L, Tang L, *et al.* The role of endothelin-1 and endothelin B receptor in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome in the rat. *Hepatology* 2004; 39 :1593-1602).
14. Rolla G. Is nitric oxide the ultimate mediator in hepatopulmonary syndrome? *J Hepatol* 2003; 38: 668-670.
15. Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Stockard CR, Grizzle WE, *et al.* Increased 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: 556-563.
16. Liu L, Zhang M, Luo B, Abrams GA, Fallon MB. 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* 2001; 33(3): 722-727.
17. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Dutto L, Polizzi S, Scappaticci, *et al.* Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26(4): 842-847.
18. Pavarino PR. A ecocardiografia com contraste no diagnóstico de dilatações vasculares intrapulmonares em candidatos ao transplante hepático. [Tese] – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – 2003.
19. Aller R, Moya JL, Moreira V, Garcia-Ledo A, Sanromán AL, Paino C, *et al.* Diagnosis and grading of intrapulmonary vascular dilatation in cirrhotic patients with contrast transesophageal echocardiography. *J Hepatol* 1999; 1044-1052.
20. 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: 853-859.
21. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11(1): 138-142.

22. Lima BL, França AV, Pazin-Filho A, Araújo WM, Martinez JÁ, Maciel BC, *et al.* Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(1): 42-48.
23. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 163-169.
24. Parolin MB, Coelho JCU, Puccinelli V, Schulz GJ, Souza AM, Barros JA. Prevalência da síndrome hepatopulmonar em candidatos a transplante hepático. *Arq Gastroenterol* 2002; 39(1): 1- 11.
25. Martínez GP, Barberà JA, Visa J, Rimola A, Pare JC, Roca J, *et al.* Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 34: 651-657.
26. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *The Lancet* 2004; 363: 1461-1468.
27. Akyüz F, Kaymakoglu S, Demir K, Aksoy N, Adalet I, Ökten A. Is there any medical therapeutic option in hepatopulmonary syndrome? A case report. *European J Intern Med* 2005; 16: 126-128.
28. Chevallier P, Novelli L, Motamedi JP, Hastier P, Brunner P, Bruneton JN. Hepatopulmonary syndrome successfully treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a three-year follow-up. *JVIR* 2004; 15(6): 647-648.

29. Paramesh AS, Husain SZ, Shneider B, Guller J, Tocat I, Gondolesi GE, *et al.* Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: case report and review of literature. *Pediatric Transplantation* 2003; 7: 157-162.
30. Ryu JK, Oh JH. Hepatopulmonary syndrome: angiography and therapeutic embolization. *J Clin Imaging* 2003; 27: 97-100.
31. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; 37: 192-197.
32. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, Pappas SC, Steers JL, Krom RAF, *et al.* Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 44-53.
33. Aboussouan LS, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Baillière's Clinical Gastroenterology* 2000; 14(6): 1033-1048.
34. Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH, Cooper CB, Bellamy PE, Farmer DG, *et al.* Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transplantation* 2002; 8(10): 925-931.
35. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK, *et al.* A prospective study of relationships between severity of liver

- disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after ^{99m}TcMAA lung scanning. *Chest* 2000; 118: 615-624.
36. Battaglia SE, Pretto JJ, Irving LB, Jones RM, Angus PW. Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25: 1228-1232.
 37. Scott V, Miro A, Kang Y, DeWolf A, Bellary S, Martin M, *et al.* Reversibility of the hepatopulmonary syndrome by orthotopic liver transplantation. *Transplant Proceed* 1993; 25(2): 1787-1788.
 38. Eriksson LS, Soderman C, Ericzon B, Eleborg L, Wahren J, Hederstiena G. Normalization of ventilation/perfusion relationships after liver transplantation in patients with decompensated cirrhosis: evidence for a hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 1990; 12: 1350-1357.
 39. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MAE, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, *et al.* Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplantation database. *Liver Transplantation* 2004; 10(2): 174-182.
 40. Taillé C, Cadranet J, Bellocq A, Thabut G, Soubrane O, Durand F, *et al.* Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation* 2003; 79(5): 1482-1489.
 41. Krowka MJ, Wiseman GA, Steers JL, Wiesner RH. Late recurrence and rapid evolution of severe hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Liver Transplantation and Surgery* 1999; 5(5): 451-453.

42. Kim HY, Choi MS, Lee SC, Park SW, Lee JH, Koh KC, *et al.* Outcomes in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Transplant Proceed* 2004; 36: 2762-2763.
43. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1122-1129.
44. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C. *Gastroenterology* 2003; 125: 1042-1052.
45. Krowka MJ, Dickson R, Cortese DA. Hepatopulmonary Syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515-521.
46. Pugh RN, Murray-Lion IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649.
47. David CM. *Ventilação Mecânica: Da Fisiologia à Prática Clínica*. 1ª. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.
48. Plevak DJ, Southorn PA, Narr BJ, Peters SG. Mayo liver transplant program – the first 100 cases in the intensive care unit experience. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 433-445.

49. Duchini A, Bradley S, Russack V, Pockros PJ. Pulmonary infarction after liver transplant and previous hepatopulmonary syndrome. *Southern Med J* 2000; 93(8): 823-824.
50. Egawa H, Kasahara M, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Fujita S, *et al.* Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. *Transplantation* 1999; 67(5): 712-717.
51. Ministério da saúde (Br). Portaria 1.160, de 29 de maio de 2006. Modifica os critérios de distribuição de fígado de doadores cadavers para transplante, implantando o critério de gravidade de estado clínico do paciente. [Publicado no Diário Oficial da União; 2006; Maio 31].
52. Murray KF, Carithers Jr RL. AASLD Practice Guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41(6): 1407-1432.

7. APÊNDICE

7. APÊNDICE

Apêndice 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
AUTARQUIA ESTADUAL - LEI Nº 8899 ,de 27/09/94
(Reconhecida pelo Decreto Federal nº 74.179, de 14/06/74)


Parecer n.º 093/2004

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Protocolo n.º 2014/2004 sob a responsabilidade de Maristela Deberaldini com o título "O impacto da síndrome hepato-pulmonar no resultado do transplante de fígado" está de acordo com a Resolução CNS 196/96 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.

São José do Rio Preto, 10 de maio de 2004.


Prof.ª Dr.ª Patrícia Maluf Cury
Coordenadora do CEP/FAMERP

8. ANEXOS

Anexo 1. Protocolo padrão utilizado na Unidade de Transplante do HB.

Unidade de Transplante de Fígado FUNFARME/FAMERP
Protocolo de avaliação para transplante

Nome do Paciente: _____		Tipo Sanguíneo: _____	
Registro: _____		Peso: _____ Kg	
(colar etiqueta)		Altura: _____ m	
		Circ. Tóraco-abd.: _____ cm	
Sexo: M() F()	Idade: _____	Nasc. _____ / _____ / _____	Data 1º atendimento _____ / _____ / _____
Naturalidade: _____	Procedência: _____		
Profissão: _____	Estado civil: _____		
Endereço _____		Nº: _____	
Bairro: _____	Cidade: _____	CEP: _____	
Telefones para contato: _____			
RG: _____ CPF: _____ Mãe: _____			
Causa da doença hepática: _____ tempo da doença: _____			
Estado Atual: _____			
Complicações/Nº Episódios: Ascite () Edema MMII () HDA () PBE () "TIPS"()			
Encefalopatia () SHR () SHP () SPP () ↓ Estado geral () Letargia () Osteodistrofia ()			
Medicações em uso: _____			
Antecedentes: _____			
Etilismo () g/alcool/dia. Por quanto tempo: _____			
EF: P.A.= _____ mmHg; FC= _____ bpm; Desorientado (); Palidez ()++++			
Icterícia ()++++; Equimoses (); Petéquias (); "Spiders" (); Eritema palmar () Desnutrição ()			
Cárdio-vascular: _____			
Pulmonar: _____			
Abdome: _____			
Fígado-palpável () _____ cm L.H.C.; _____ cm L.M.; borda _____; cons. _____++++			
Baço-palpável () _____ cm R.C.E. / Ascite () / Cir. Colat. () / Massas abdominais ()			
Extremidades: _____			
Outros: _____			
Exames Complementares já realizados (US, EDA, Biópsia, CT, CPER. Outros): _____			
Data: _____			
H.D./Diagnóstico: _____ CHILD _____			
Entrada na lista: _____ / _____ / _____ Mudança de Status: () _____ / _____ / _____ () _____ / _____ / _____ () _____ / _____ / _____			
Critério de inscrição: _____			
<small>(Status: inativo/óbito/saída de lista)</small>			
Entrevista com a família: _____ / _____ / _____			
Participantes/grau de parentesco _____			

**Unidade de Transplante de Fígado FUNFARME/FAMERP
Protocolo de avaliação para transplante
FASE II**

NOME DO PACIENTE:	
EXAME	___/___/___
US C/DOPPLER	
ESPIROMETRIA	___/___/___
GASOMETRIA	___/___/___
PH (7,37 a 7,43)	
pO ₂ (85 a 100)	
pCO ₂ (38 a 42)	
HCO ₃ (22 a 26)	
CO ₂ T (23 a 27)	
BE (+/- 2 mmol/l)	
Sat O ₂ (>= a 95%)	
	___/___/___
ECG	
	___/___/___
ECO-CARDIOGRAMA	
	___/___/___
CINTILOGRAFIA MIOCARDIO	
	___/___/___
CATETERISMO	

AVALIAÇÕES OBRIGATORIAS:

PNEUMOLOGIA	___/___/___
CARDIOLOGIA	___/___/___
DIP	___/___/___
PSICOLOGIA	___/___/___
ODONTOLOGIA	___/___/___
ANESTESIO	___/___/___
INTENSIVISTA	___/___/___
FISIOTERAPIA	___/___/___
NUTRIÇÃO	___/___/___
SERV. SOCIAL	___/___/___

