

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

**AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR EM CIRRÓTICOS
CANDIDATOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO**

ALESSANDRA ISABEL ZILLE

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina - Pneumologia.

Orientadores: Prof. Dr. José Silva Moreira
Prof. Dr. Eduardo Garcia.

**PORTO ALEGRE
2003**

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Celso e Maria Izabel, pelo exemplo, dedicação e compreensão necessários para a conclusão deste trabalho e para minha formação pessoal.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Drs. Eduardo Garcia e José da Silva Moreira, pela amizade, exemplo profissional e constante incentivo na realização deste trabalho.

Aos Drs. Luis Suárez Halty e Maura Dumont Hüttner, professores de pneumologia da Fundação Universidade de Rio Grande, pela amizade e pelo incentivo ao estudo da pneumologia.

Aos meus companheiros e amigos de residência médica, pela recepção desde o início do curso, carinho e incansável apoio.

Ao Dr. Nelson da Silva Porto, pelo privilégio da convivência e pelo exemplo de mestre e profissional.

Ao Dr. Jorge Lima Hetzel, pelo convívio, amizade e pela oportunidade em participar do Programa de Residência em Pneumologia do Pavilhão Pereira Filho.

Ao Serviço de Transplante Hepático da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, por permitir o acesso aos dados para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE BREVIATURAS.....	vi
LISTA DE QUADROS E TABELAS.....	vii
RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Histórico.....	01
1.2 Hipertensão pulmonar - definição.....	03
1.3 Hipertensão portal – definição.....	04
1.4 Hipertensão portopulmonar- definição e prevalência.....	06
1.5 Epidemiologia.....	07
1.6 Histologia.....	08
1.7 Fisiopatogenia.....	10
1.8 História natural da doença.....	12
1.9 Diagnóstico.....	13
1.9.1 Manifestações clínicas.....	13
1.9.2 Radiograma de tórax.....	14
1.9.3 Eletrocardiograma.....	14
1.9.4 Testes de função pulmonar.....	15
1.9.5 Ecodopplercardiograma.....	15
1.9.6 Cateterismo cardíaco.....	16
2. OBJETIVOS.....	18
2.1 Objetivo geral.....	18
2.2 Objetivos específicos.....	18
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	19
3.1 Delineamento da pesquisa.....	19
3.2. Critérios de seleção.....	20

3.3 Características gerais da população.....	21
3.4 Características específicas da população.....	21
3.5 Análise estatística.....	25
4. RESULTADOS.....	26
4.1 Pressão média da artéria pulmonar.....	27
4.2 Parâmetros valorizados na cateterização cardíaca.....	28
4.3 Escore de Child Pugh.....	30
4.4 Tabagismo.....	31
4.5 Sexo e idade.....	31
4.6 Etiologia da doença hepática.....	31
4.7 Tabagismo, hipercapnia e radiograma do tórax com alterações compatíveis com DPOC e/ou hipertensão pulmonar.....	32
4.8 Ecografia Doppler abdominal e endoscopia digestiva alta.....	32
4.9 Ecodopplercardiograma.....	33
4.10 Função pulmonar e HPP.....	33
4.11 Shunt intrapulmonar.....	34
5. DISCUSSÃO.....	34
6. CONCLUSÕES.....	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
ANEXOS.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS

- CVF – Capacidade Vital Forçada (ml)
- DC – Débito cardíaco (l/min)
- DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
- FC – Frequência cardíaca (batimentos/minuto)
- HPP – Hipertensão porto- pulmonar
- IC – Índice cardíaco (l/min/m³)
- mmHg – Milímetros de mercúrio
- NO – Óxido nítrico
- PaCO₂ – Pressão parcial de gás carbônico (mmHg)
- PMAP – Pressão média da artéria pulmonar (mmHg)
- PSAP – Pressão sistólica arterial pulmonar (mmHg)
- PAM – Pressão arterial média (mmHg)
- PCP – Pressão capilar pulmonar (mmHg)
- PVC – Pressão venosa central (mmHg)
- RVS – Resistência vascular sistêmica (dinas/seg/cm⁻⁵)
- RVP – Resistência vascular pulmonar (dinas/seg/cm⁻⁵)
- RVSWI – Índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (g.m/m²)
- VEF1 – Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (ml)

LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADROS

1. Classificação da hipertensão pulmonar (World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998 – WHO).
2. Fatores de risco e condições associadas para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar primária (World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998 – WHO).
3. Escore de Child Pugh.
4. Valores normais de referência das medidas obtidas pela cateterização cardíaca direita.
5. Distribuição da frequência da etiologia da doença hepática na população selecionada.
6. Distribuição da frequência dos achados radiológicos na população.
7. Principais características do grupo de 19 casos com HPP.

TABELAS

Tabela 1: Estatística descritiva dos parâmetros da cateterização cardíaca.

Tabela 2: Coeficiente de correlação de Pearson aplicada entre os parâmetros da cateterização cardíaca.

RESUMO

A associação de hipertensão pulmonar com cirrose e hipertensão porta foi primeiramente descrita em 1981 como um subtipo de hipertensão pulmonar, passando a ser reconhecida como secundária em 1993, e denominada a partir de então de hipertensão porto-pulmonar (HPP). Seu conceito envolve a exclusão de outras causas de hipertensão pulmonar secundária, sendo definida como pressão média da artéria pulmonar maior ou igual a 25 mmHg no repouso e/ou resistência vascular pulmonar acima de 120 dinas/seg/cm⁻⁵ em associação com doença hepática severa ou hipertensão porta.

A prevalência de hipertensão porto-pulmonar varia de 1 a 2 % em pacientes com cirrose ou hipertensão porta, sem preferência por sexo, com maior predomínio na faixa dos 40 anos de idade. Estudos em material de autópsias mostraram uma prevalência de hipertensão porto-pulmonar variando entre 0,25% e 0,73% na população com hipertensão porta ou cirrose, contrastando com 0,13% de hipertensão pulmonar em indivíduos não cirróticos.

Cateterismo cardíaco, método de escolha para diagnóstico e estimativa da gravidade da hipertensão pulmonar, associado com o diagnóstico de hipertensão porta por endoscopia digestiva alta ou ecografia abdominal com doppler colorido, permite associar os achados e concluir quanto à presença de hipertensão porto-pulmonar.

No presente estudo revisaram-se, retrospectivamente, 130 prontuários de pacientes submetidos ao transplante hepático, dos quais 128 apresentavam hipertensão porta, verificada por endoscopia digestiva alta e/ou ecodoppler abdominal. Nos casos em que os valores da pressão média na artéria pulmonar, aferida por cateterismo cardíaco, foi igual ou superior a 25 mmHg - após serem excluídas outras causas de hipertensão pulmonar - estabeleceu-se o diagnóstico de hipertensão porto-pulmonar (HPP).

A prevalência encontrada de HPP foi de 14,6% (19 casos) no grupo de 130 indivíduos cirróticos candidatos ao transplante hepático, sendo que a maioria dos casos (84,2%) apresentou-se sob a forma de doença leve, com medidas de pressão média da artéria pulmonar entre 25 e 35 mmHg.

Previamente ao transplante foi realizada avaliação ecocardiográfica, cujas medidas da pressão média estimada na artéria pulmonar foram condizentes com os valores encontrados pelo cateterismo cardíaco.

ABSTRACT

The association between pulmonary hypertension with cirrhosis and portal hypertension was first described in 1981 as a subtype of pulmonary hypertension, and was recognized as secondary in 1993. Since then it has been denominated portal-pulmonary hypertension. Its concept presumes the exclusion of other causes of secondary pulmonary hypertension. The mean pulmonary artery pressure in this situation has been defined as equal or higher than 25 mmHg at rest and/or a vascular pulmonary resistance higher than $120 \text{ dynas/sec/cm}^{-5}$ in association with severe liver disease or portal hypertension.

Prevalence of portal-pulmonary hypertension varies from 1 to 2% in patients with cirrhosis or portal hypertension, higher around to 40 years old, occurring in either male or female individuals. The first retrospective autopsy studies have showed a prevalence of portal-pulmonary hypertension varying between 0.25 and 0.73% in the population with portal hypertension or cirrhosis, contrasting with 0.13% of pulmonary hypertension in patients who did not have cirrhosis.

Cardiac catheterism is the chosen method for the diagnosis and for the severity evaluation of the pulmonary hypertension associated to portal hypertension, by using high digestive endoscopy or abdominal echography with colorful doppler. It allows to find associated features and to check if portal-pulmonary hypertension is present.

In this study, there were studied 130 patients who had previously undergone liver transplantation, 28 of them with portal hypertension (checked through the use of high digestive endoscopes and/or abdominal echodoppler). In those patients with an associated mean pulmonary artery pressure verified by cardiac catheterism equal or higher than 25 mmHg, and with exclusion of other causes of pulmonary hypertension, the diagnosis of portal hypertension was established.

The prevalence of portal hypertension in this group of 130 cirrhotic liver transplanted individuals was 14.6% (19 cases). Most of the cases had a light form of the disease, with average pulmonary artery pressure between 25 and 35 mmHg (84.2%).

Before the liver transplantation, echocardiographic evaluation was done in every patient. The estimated mean pressures in the pulmonary artery obtained through this method looked like the ones found by the use of cardiac catheterism.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

A presença de hipertensão pulmonar em combinação com hipertensão porta, denominada pelo termo hipertensão porto-pulmonar (HPP), é uma reconhecida complicação de doença hepática crônica.

Em 1951, Mantz e Craige descreveram hipertensão pulmonar em paciente com estenose da veia porta e trombose de *shunt* porto- cava. Desde então, muitos relatos têm associado hipertensão pulmonar com doença hepática e hipertensão portal (1, 2).

Em 1981, o *National Institute of Health Registry for Characterization of Primary Pulmonary Hypertension* classificou a doença como um subtipo de hipertensão pulmonar primária (3, 4).

Em 1993, HPP foi classificada como uma forma secundária de hipertensão pulmonar, similar às causas relacionadas à imunodeficiência adquirida e ao uso de supressores do apetite (World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998 – WHO) (Quadro 1) (5, 6).

QUADRO 1: CLASSIFICAÇÃO HIPERTENSÃO PULMONAR (WHO-1998)

<i>1. Hipertensão arterial pulmonar</i>
1.1 Hipertensão pulmonar primária:
(a) esporádica
(b) familiar
1.2 Relacionada à:
(a) doença do colágeno
(b) "shunt" sistêmico- pulmonar congênito
(c) hipertensão portal
(d) infecção pelo HIV
(e) drogas e toxinas/anorexígenos
- outras
(f) Hipertensão pulmonar persistente do recém nascido
(g) outras
<i>2. Hipertensão venosa pulmonar</i>
2.1 doença cardíaca atrial ou ventricular esquerda
2.2 valvulopatia
2.3 compressão extrínseca das veias pulmonares
(a) mediastinite fibrosante
(b) adenopatias e tumores
<i>3. Hipertensão pulmonar associada a desordens do sistema respiratório e/ou hipoxemia</i>
3.1 DPOC
3.2 Doença pulmonar intersticial
3.3 Doença apnéica do sono
3.4 Doença com hipoventilação alveolar
3.5 Exposição crônica a altas altitudes
3.6 Doença pulmonar neonatal
3.7 Displasia alvéolo- capilar
3.8 Outras
<i>4. Hipertensão pulmonar decorrente de tromboembolismo crônico e/ou doença embólica</i>
4.1 Tromboembolismo pulmonar proximal
4.2 Obstrução distal das artérias pulmonares
(a) embolia pulmonar (trombo, tumor, ovos e/ou parasitas, corpo estranho)
(b) trombose <i>in situ</i>
(c) anemia falciforme
<i>5. Hipertensão pulmonar decorrente de desordens que afetam diretamente a vasculatura pulmonar</i>
5.1 Inflamatória
(a) esquistossomose
(b) sarcoidose
(c) outras
5.2 Hemangiomatose capilar pulmonar

1.2 Hipertensão pulmonar

Definição:

A hipertensão pulmonar é definida pelo valor da pressão média na artéria pulmonar superior a 25 mmHg em repouso, ou superior a 30 mmHg durante o exercício, sendo uma condição complexa resultante de várias causas. A identificação de doenças que resultariam em processos patológicos envolvendo os vasos pulmonares levou à subclassificação em hipertensão pulmonar primária e secundária (7, 8, 9).

A hipertensão pulmonar primária cursa com ausência de causas identificáveis. São descritos diversos fatores ou condições suspeitos de estarem envolvidos como fatores causais ou “facilitadores” para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar, podendo estar presentes antes do início da doença ou surgir junto ou após o aparecimento da patologia como “condição associada”. Tais fatores de risco ou associados incluem drogas, produtos químicos, doenças ou estado clínico. Não existem conclusões definitivas sobre a relação causa-efeito desses fatores com hipertensão pulmonar primária, visto que isto depende da magnitude da associação, da relação temporal com a doença e da consistência da observação. Alguns desses fatores de risco, todavia, encontram-se definitivamente associados à hipertensão pulmonar, fatores esses validados por estudos controlados e/ou dados epidemiológicos. Dentre eles, estão algumas drogas, condições médicas e demográficas, além de doenças específicas (Quadro 2). Não são reconhecidos os mecanismos pelos quais esses fatores causam ou

favorecem o desenvolvimento de hipertensão pulmonar primária nem sua influência sobre o prognóstico da doença (3, 5, 10, 11).

QUADRO 2: FATORES DE RISCO E CONDIÇÕES ASSOCIADAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE HIPERTENSÃO PULMONAR PRIMÁRIA (WHO – 1998)

<i>1. Drogas e toxinas</i>
- Aminorex - Fenfluramina - Anfetaminas - L- triptofano - Óleo de colza
<i>2. Condições demográficas</i>
- Sexo feminino - Gestação - Historia familiar
<i>3. Doenças</i>
- Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) - Hipertensão porta - Doenças do tecido conjuntivo (colagenoses) - Cardiopatias congênitas de hiperfluxo

1.3 Hipertensão porta

Definição:

Os valores normais de pressão na veia porta são baixos, em torno de 5 a 10 mmHg, devido à mínima resistência vascular nos sinusóides hepáticos. A hipertensão porta (pressão maior que 10 mmHg) resulta do aumento da resistência ao fluxo sanguíneo no sistema porta. A cirrose hepática é geralmente a causa mais comum de hipertensão porta, estando esta clinicamente presente em

cerca de 60% de pacientes com cirrose. O diagnóstico da hipertensão porta nos pacientes com doença hepática conhecida é revelado pelo aparecimento de esplenomegalia, ascite, encefalopatia e/ou varizes esofágicas (12, 13).

O escore de Child-Pugh é usado para avaliar prognóstico do envolvimento hepático e padronizar critérios para pacientes em lista de transplante do órgão. É um escore preditor confiável de sobrevida em muitas doenças hepáticas, e de probabilidade de complicações maiores de cirrose, como sangramento de varizes esofágicas e peritonite bacteriana espontânea. O escore varia de 5 a 15 pontos. Entre 5 e 6 (Child A) consiste em cirrose compensada; escores entre 7 e 9 indicam classe B e de 10 a 15, classe C, com piora no prognóstico à medida que se somam pontos (quadro 3) (12, 14, 15, 16).

QUADRO 3: ESCORE DE CHILD-PUGH, VALORES DE BILIRRUBINAS EM mg/dl E ALBUMINA SÉRICA g/dl

Fator	1	2	3
Bilirrubina sérica	< 2.0	2.0 – 3.0	> 3.0
Albumina sérica	> 3.5	3.0 - 3.5	< 3.0
Ascite	ausente	fácil controle	difícil controle
Alteração neurológica	ausente	mínima	coma
Tempo de protrombina (INR)	<1.7	1.7 – 2.3	> 2.3

1.4 Hipertensão porto- pulmonar

Definição e prevalência:

A associação de hipertensão pulmonar com cirrose e hipertensão porta foi descrita inicialmente como um subtipo de hipertensão pulmonar primária, mas desde 1993, é reconhecida como causa secundária, sendo denominada hipertensão portopulmonar. Sua definição envolve a presença de valores de pressão média na artéria pulmonar acima de 25 mmHg no repouso ou 30 mmHg no exercício (com pressões de encastamento na artéria pulmonar normais), resistência vascular pulmonar acima de $120 \text{ dinas/seg/cm}^{-5}$, em associação com doença hepática severa ou hipertensão porta (17, 18, 19, 20).

O aumento de pressão na artéria pulmonar tem sido também descrito em pacientes com doença hepática não avançada (hepatite crônica), hipertensão porta extrahepática ou com cirrose biliar primária sem hipertensão porta (21).

A prevalência de HPP varia de 1 a 2% entre os pacientes com hipertensão porta ou cirrose, sem preferência por sexo, com maior predomínio na faixa dos 40 anos. Os primeiros estudos retrospectivos, apoiados em dados de autópsia, mostraram uma prevalência de hipertensão pulmonar entre 0.25 e 0.75% na população com hipertensão porta ou cirrose hepática, contrastando com 0.13% de hipertensão pulmonar em indivíduos não cirróticos (3, 22). Entretanto, alguns estudos mais recentes têm mostrado valores elevados de pressão na artéria pulmonar em 9 a 20% dos pacientes cirróticos com doença avançada (21, 23, 24, 25).

1.5 Epidemiologia

As características demográficas da HPP revelam distribuição distinta da observada em hipertensão pulmonar primária. A idade média de apresentação é de 47 anos (variando de 30 a 60 anos), diferentemente da hipertensão pulmonar primária, onde é de aproximadamente 36 anos (35% dos casos abaixo dos 30 anos). A hipertensão pulmonar primária apresenta conotação familiar (3 a 6% dos casos), enquanto a HPP não apresenta tal associação. Tais achados, porém, estão na dependência do surgimento da hipertensão porta como fator primário, sendo que quanto mais cedo esta ocorrer, tanto mais precoce poderá surgir a HPP (26, 27).

Na maioria dos casos, a doença hepática ou hipertensão porta são reconhecidas antes da primeira manifestação de hipertensão pulmonar. O intervalo entre a primeira manifestação de hipertensão porta e o aparecimento de hipertensão pulmonar varia de 2 a 15 anos, mas os sintomas de hipertensões porta e pulmonar algumas vezes desenvolvem-se simultaneamente (22).

Não existe predominância de sexo na HPP, diferentemente da hipertensão pulmonar primária, cuja taxa é de 2:1, com predomínio feminino (22).

Yang et al descrevem uma série de 322 pacientes com hipertensão porta, na qual 10 deles apresentaram medidas hemodinâmicas compatíveis com hipertensão pulmonar (prevalência de 3,1 %). Do total, 87% dos casos estavam associados à cirrose de causa viral (vírus B e/ou C), 7% à cirrose criptogênica, 5% à cirrose alcoólica, e os demais a causas como cirrose biliar primária e hemocromatose(28).

Não existem associações significativas entre as causas da doença hepática com a presença de hipertensão pulmonar; todavia, há uma tendência para a correlação de hipertensão pulmonar com cirrose por vírus ou álcool (3, 24, 29).

O prognóstico de pacientes com HPP é sombrio, com sobrevida dos mesmos variando de 0 a 84 meses, com média de 15 meses após o diagnóstico (17, 22, 30).

A severidade da doença hepática classificada pelo escore de Child- Pugh não apresenta relação com a presença ou com o grau de hipertensão pulmonar (24, 28).

Uma maior incidência de hipertensão pulmonar primária é encontrada em pacientes com doença auto-imune, esclerose sistêmica progressiva, lúpus eritematoso sistêmico e doença mista do tecido conjuntivo (31).

1.6 Histologia

Os achados histológicos encontrados em HPP são semelhantes aos da arteriopatía pulmonar encontrada em pacientes com hipertensão pulmonar primária (22).

Baseados em descrições histológicas, três subtipos de arteriopatía pulmonar (envolvendo a musculatura lisa das artérias pulmonares) têm sido relatados: hipertrofia isolada da camada média, arteriopatía pulmonar plexogênica e arteriopatía trombótica pulmonar. Esses achados são oriundos de estudos sobre hipertensão pulmonar primária, mas os resultados são similares aos vistos em hipertensão porto-pulmonar. Muitos pacientes, todavia, apresentam tipos diversos

de anormalidades vasculares pulmonares observadas histologicamente, sendo que o padrão predominante é o utilizado para subclassificação (22, 31).

Hipertrofia da média é encontrada em todos os subtipos de arteriopatia pulmonar, podendo ocorrer isoladamente ou associada com lesão da íntima. Arteriopatia pulmonar plexogênica é caracterizada pela presença de hipertrofia da média, fibrose da íntima e lesões envolvendo toda a parede vascular, tal como lesões angiomatóides e plexiformes. Arterite necrosante é encontrada em cerca de 30% dos casos (6, 32).

Hipertrofia da média com fibrose intimal não laminar e excêntrica é vista em arteriopatia pulmonar trombótica (6, 22, 32).

Dois raros padrões histológicos de hipertensão pulmonar, que são doença veno-oclusiva e hemangiomatose capilar pulmonar, não têm sido descritos em pacientes com hipertensão porto-pulmonar (3, 33).

Os subtipos de hipertensão arterial pulmonar são bem reconhecidos na literatura médica, mas é incerto se cada um deles representa diferente estágio de uma mesma doença ou se expressam respostas diferentes a uma injúria similar (1, 8).

1.7 Fisiopatogenia

Existem razões, não comprovadas, que buscam explicar a fisiopatogenia da hipertensão porto-pulmonar, como circulação hiperdinâmica, aumento do volume sanguíneo por provável manifestação cardíaca de cirrose e vasoconstrição pulmonar por alterações vasculares. Estas alterações seriam semelhantes às que causam hipertensão pulmonar primária e hipertensão secundária à ingestão de inibidores do apetite (2, 17, 34).

Todas as anormalidades vasculares combinadas contribuem para o aumento da resistência vascular pulmonar, sendo elas: vasoconstrição, remodelamento da parede arterial e microtromboses *in situ*, entre outros fatores angiogênicos não bem estabelecidos, como susceptibilidade genética, aumento de mediadores vasoativos (citocinas, fatores de crescimento, serotonina) e aumento da produção de interleucina I (2, 35, 18).

Pacientes com hipertensão porta teriam risco aumentado de desenvolver hipertensão porto-pulmonar, uma vez que compostos endógenos derivados da circulação esplâncnica, que normalmente são metabolizados no fígado, chegariam à circulação pulmonar por meio de vasos colaterais portossistêmicos. Em pacientes geneticamente suscetíveis, estas substâncias podem induzir alterações nos vasos pulmonares por lesão endotelial e disfunção metabólica, levando à arteriopatía pulmonar com o desenvolvimento de hipertensão (6, 36).

Entre tais mediadores, a serotonina e a interleucina I têm sido identificadas como relevantes. A serotonina, produzida pelas células enterocromafínicas do

intestino e armazenada nas plaquetas, causa vasoconstrição pulmonar e proliferação da musculatura lisa da artéria pulmonar. Sob condições normais, o leito vascular pulmonar não é exposto a níveis elevados de serotonina, mas em pacientes com hipertensão porto-pulmonar; sua concentração plasmática está aumentada, enquanto que nas plaquetas ela se encontra diminuída. Os níveis de interleucina I também estão elevados em pacientes com cirrose, sugerindo que esta citocina possa estar envolvida no desenvolvimento de hipertensão porto-pulmonar (3, 6). Outros fatores, como o crescimento hepatocitário e fator de crescimento endotelial vascular, podem, teoricamente, influenciar o desenvolvimento de hipertensão pulmonar em pacientes suscetíveis com hipertensão porta. As células endoteliais vasculares pulmonares têm papel importante no desenvolvimento da doença: alterações na função celular podem ser os fatores iniciais, enquanto a vasoconstrição causada pela constrição da musculatura lisa seria apenas uma expressão da lesão endotelial. Substâncias vasodilatadoras produzidas pelo endotélio, tais como prostaciclina e óxido nítrico, inibem a adesão endotelial- plaquetária, expressando atividade antimiotogênica para células musculares lisas e diminuição do tônus muscular; em contraste, as vasoconstritoras endotelina e tromboxano promovem hipertrofia da musculatura lisa e atividade pró-coagulante (36, 37).

Pacientes com hipertensão porto-pulmonar apresentam níveis elevados de tromboxano-A₂, diminuídos de prostaciclina e níveis normais de endotelina (2, 38). Um fator vasodilatador derivado do endotélio, o óxido nítrico (NO), tem recebido especial atenção no envolvimento fisiopatológico de diversas doenças,

entre elas a hipertensão porto-pulmonar. Em modelos animais, verificou-se maior concentração de iNOS pulmonar (endotoxina inibidora da óxido nítrico sintetase) com conseqüente ativação da guanilciclase naqueles animais com hipertensão porta, sugerindo que baixas concentrações de NO possam contribuir para a hipertensão pulmonar secundária à hipertensão porta (39, 40, 41, 42, 43).

Inúmeros fatores têm sido considerados como iniciadores ou promotores da HPP, incluindo hipoxemia, toxinas autoimunes e tônus simpático aumentado. Remodelamento celular em resposta à injúria representa a via final comum para o desenvolvimento da hipertensão pulmonar (3, 4).

A identificação de um gene responsável pela hipertensão pulmonar familiar poderá oportunizar importantes reconsiderações sobre os atuais conceitos e mecanismos indutores de hipertensão porto-pulmonar (32, 44, 45).

1.8 História natural da doença

Com o avançar da HPP, as alterações vasculares associam-se com elevação da pressão arterial pulmonar. A função cardíaca é afetada pelo aumento da resistência vascular pulmonar, e o comprometimento hemodinâmico resulta em uma doença progressivamente pior. Aumento do diâmetro ventricular direito e desenvolvimento de hipertrofia, seguidos por regurgitação pulmonar e tricúspide, ocorrem em resposta à sustentada pressão retrógrada resultante da resistência vascular pulmonar aumentada. A dilatação do ventrículo direito e a saliência do septo interventricular na direção do ventrículo esquerdo acabam por também

prejudicar a contratilidade ventricular esquerda. A progressiva disfunção ventricular direita acompanhada por hipocontratilidade difusa reduz o débito cardíaco no repouso e durante o exercício. Como ocorre queda do débito cardíaco, a resistência vascular sistêmica aumenta na tentativa de manter níveis normais de pressão sanguínea arterial. Uma vez esgotados os mecanismos compensatórios do ventrículo direito, desenvolvem-se maior regurgitação tricúspide com marcada elevação da pressão atrial direita e edema periférico. A severa hipertensão ventricular direita e hipertrofia alteram a perfusão coronariana, contribuindo para o desenvolvimento de isquemia ventricular direita com dor torácica e disfunção cardíaca, as quais são as causas mais comuns de morte nesses pacientes (1, 22).

1.9 Diagnóstico

O diagnóstico da hipertensão porto-pulmonar é baseado na associação de hipertensão pulmonar sem causa conhecida em paciente com hepatopatia.

1.9.1 Manifestações clínicas

Os sintomas relacionados com a doença são geralmente decorrentes de falência ventricular direita ou baixo débito cardíaco. Dentre os sintomas mais comuns, está a dispnéia aos esforços, fadiga e dor torácica; e, menos comumente, síncope, palpitações e edema periférico. Assim como a sintomatologia, os

achados de exame físico são também relacionados à falência ventricular direita (2, 26, 38, 46).

Um estudo prospectivo em pacientes com hipertensão porto-pulmonar demonstrou que 60% deles eram assintomáticos, e que 40% tinham dispnéia aos esforços. Estudos hemodinâmicos indicaram que os pacientes assintomáticos tinham pressões na artéria pulmonar mais baixas e débito cardíaco maior que os pacientes com sintomas. Nos pacientes sintomáticos com hipertensão portopulmonar observou-se, com maior frequência, dispnéia (80%), síncope (26%), dor torácica (24%), astenia (15%) e hemoptise (12%) (3).

1.9.2 Radiograma de tórax

O radiograma de tórax pode evidenciar proeminência do tronco da artéria pulmonar, aumento de ventrículo direito, obliteração vascular periférica e redistribuição vascular para os segmentos vasculares superiores pulmonares. Os achados radiográficos não têm, contudo, boa sensibilidade diagnóstica para hipertensão porto-pulmonar (22, 38).

1.9.3 Eletrocardiograma

O eletrocardiograma mostra alterações clássicas de sobrecarga de câmaras cardíacas direitas. Consistem em desvio do eixo para a direita, hipertrofia ventricular direita com alterações secundárias em onda T, sendo que bloqueio de ramo direito é a anormalidade de condução mais comum. Anormalidades eletrocardiográficas são encontradas em 80% dos pacientes com HPP (22).

1.9.4 Testes de função pulmonar

Os testes de função pulmonar podem evidenciar nos pacientes com HPP, defeito ventilatório restritivo leve e diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono. O padrão restritivo deve-se principalmente às complicações da cirrose, como ascite, derrame pleural, hepatomegalia ou atelectasias em bases pulmonares. A gasometria arterial demonstra, freqüentemente, hipoxemia leve com alcalose respiratória compensatória. Testes de função pulmonar de pacientes com hipertensão porta, sem hipertensão pulmonar, demonstram alterações similares; portanto, eles não são úteis para a detecção ou caracterização da coexistência de hipertensão pulmonar (26, 47, 48, 49, 50, 51).

1.9.5 Ecodopplercardiograma

O ecocardiograma, além de excluir outras causas de hipertensão secundária, também é utilizado para identificar alterações nas dimensões de câmaras direitas, função e integridade valvular e estimar de forma não invasiva a pressão arterial pulmonar e a resistência vascular pulmonar. Os achados ecocardiográficos incluem aumento do ventrículo direito, insuficiência valvular tricúspide e pulmonar. O aumento das dimensões do átrio direito é um sinal tardio na hipertensão pulmonar, e geralmente está associado à descompensação ventricular direita. A hipertrofia do ventrículo direito é secundária à sobrecarga de pressão. Quando o ventrículo aumenta de diâmetro, o septo interventricular abaúla para dentro do ventrículo esquerdo, reduzindo suas dimensões e prejudicando seu enchimento. No estudo com *doppler*, a redistribuição do enchimento ventricular

esquerdo de uma fase mais inicial para uma mais tardia na diástole reflete a diminuição da complacência ventricular (21, 22, 38, 52).

Estudos recentes em pacientes com HPP encontram forte correlação entre medidas de pressão na artéria pulmonar estimada por ecodopplercardiograma e medidas obtidas através de métodos invasivos, como cateterismo direito, reforçando o uso do método menos intervencionista na avaliação de pacientes cirróticos candidatos a transplante hepático (21, 23, 53).

1.9.6 Cateterismo cardíaco

O cateterismo cardíaco está indicado em todos os pacientes com suspeita de hipertensão pulmonar, sendo fundamental para confirmar o diagnóstico e estimar a gravidade da doença, e excluir a presença de *Shunt* intra-cardíaco secundário à doença cardíaca congênita. Também, medidas da pressão de encastamento pulmonar ou medidas diretas da pressão de enchimento ventricular esquerdo devem ser realizadas para excluir hipertensão pulmonar secundária à elevação da pressão ventricular esquerda. (38, 54).

A cateterização da artéria pulmonar envolve punção transcutânea ou dissecação cirúrgica venosa como via de acesso para que se cateterize diretamente a circulação arterial pulmonar, possibilitando que, de forma seqüencial e rápida, execute-se o registro e a mensuração direta das pressões em todas as cavidades cardíacas, bem como nos segmentos proximais da circulação sistêmica e pulmonar. Os valores normais para os parâmetros analisados, considerados de

referência na literatura médica, estão listados abaixo (Quadro 4) (55, 56, 57, 58, 59).

QUADRO 4: VALORES NORMAIS DE REFERÊNCIA DAS MEDIDAS OBTIDAS PELA CATETERIZAÇÃO CARDÍACA DIREITA

Pressão arterial pulmonar média: 11 – 19 mmHg
Pressão arterial pulmonar sistólica: 15 – 30 mmHg
Pressão arterial média: 60 – 100 mmHg
Pressão capilar pulmonar: 5 – 14 mmHg
Pressão venosa central: 9 – 14 mmHg
Frequência cardíaca: 80 – 100 batimentos/min
Índice cardíaco: 2,8 – 3,6 L/min/m ³
Débito cardíaco: maior que 4L/min
Resistência vascular sistêmica: 1760 – 2600 dinas/seg/cm ⁻⁵
Resistência vascular pulmonar: 45 – 225 dinas/seg/cm ⁻⁵

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Avaliar a prevalência de hipertensão portopulmonar em pacientes cirróticos submetidos ao transplante hepático.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar possíveis associações da hipertensão pulmonar com outras causas que não a hipertensão porta, que possam interferir no diagnóstico da HPP.
- Comparar as medidas de pressão na artéria pulmonar através de métodos invasivos e não-invasivos.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Delineamento da pesquisa

O presente trabalho é um estudo de prevalência (transversal não-controlado), que compreende inicialmente a revisão retrospectiva dos prontuários de 194 pacientes submetidos ao transplante hepático no período de janeiro de 1999 a julho de 2002 na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, 130 dos quais foram selecionados de acordo com os critérios adiante enumerados.

Os dados da avaliação pré-transplante foram utilizados na caracterização da amostra: dados demográficas, hábito tabágico, presença de hipertensão porta por endoscopia digestiva alta ou ecografia doppler abdominal, ecocardiográficos e testes de função pulmonar. As informações foram registradas em protocolo mostrado no anexo I.

Durante a realização do transplante hepático, canulou-se a artéria pulmonar com cateter de Edwards, realizando-se as medidas de pressão média na arterial pulmonar, da resistência vascular pulmonar, do índice cardíaco, do débito cardíaco, da resistência vascular sistêmica e da pressão de oclusão da artéria pulmonar, cujos valores normais encontram-se no quadro 4. As medidas citadas são referidas na literatura médica como as de maior relevância no diagnóstico e seguimento de pacientes com hipertensão pulmonar (58,59).

3.2 Critérios de seleção

Nos prontuários dos 130 pacientes selecionados buscaram-se os dados de registro das medidas hemodinâmicas aferidas no período pré-transplante, imediatamente após a cateterização venosa via transcutânea e indução anestésica por parte de equipe treinada de anesthesiologistas pertencentes ao grupo de Transplante Hepático da instituição. Preenchiam critérios precisos para inclusão em lista de espera de transplante hepático.

Os 130 pacientes selecionados encontravam-se hemodinamicamente estáveis no momento da aferição das medidas, sendo excluídos aqueles com necessidade de uso de droga vasoativa na indução anestésica, os que necessitavam de fração inspirada de oxigênio elevada para manter saturação da hemoglobina maior que 90%, medida por oximetria de pulso, e os que apresentavam pressão parcial de oxigênio menor que 80 mmHg na gasometria arterial pré-transplante.

Foram também excluídos os pacientes previamente submetidos a cirurgias abdominais com vistas ao controle da hipertensão porta e os candidatos a re-transplante hepático. No grupo dos pacientes excluídos entraram, ainda, aqueles que utilizavam bloqueadores do canal de cálcio. Não havia no grupo nenhum paciente que usasse supressores do apetite.

Os pacientes excluídos totalizaram 64 casos: 36 por necessidade de re-intervenção cirúrgica por complicação ou re-transplante hepático; 19 com diagnóstico de hepatite fulminante; 7 por necessidade de emprego de dopamina

e/ou noradrenalina no momento da indução anestésica e 11 casos por terem história prévia de cirurgia visando ao controle da pressão porta.

3.3 Características gerais dos pacientes selecionados

Os 130 pacientes selecionados para o estudo encontravam-se internados ou sendo acompanhados em regime ambulatorial quando do momento do transplante hepático. Havia 83 homens (63,8%) e 47 mulheres (36,2%), com idades entre 16 e 71 anos ($51,4 \pm 10,25$ anos), 127 de cor branca e 3 de cor preta.

O tabagismo estava presente no momento da avaliação do transplante em 24 pacientes (18,5%); 32 (24,6%) eram ex-tabagistas e 74 (56,9%) não tabagistas

3.4 Características específicas dos pacientes selecionados

Obedecendo a critérios descritos adiante, os 130 pacientes selecionados foram analisados quanto à etiologia da cirrose hepática, escore de Child- Pugh, achados da endoscopia digestiva alta e da ecografia doppler abdominal.

A etiologia da cirrose foi estabelecida em todos eles, conforme descrito no Quadro 5. Observou-se maior frequência de cirrose hepática por vírus B e/ou C (anti- HCV e/ou HbsAg positivos), ocorrendo em 80 pacientes (61,5%), seguida por cirrose por álcool em 20 pacientes (15,4%) e por cirrose criptogênica em 15 pacientes (11,5%).

QUADRO 5: DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DA ETIOLOGIA DA DOENÇA HEPÁTICA NOS PACIENTES SELECIONADOS

Etiologia doença hepática	Frequência	%
Cirrose por vírus	80	61,5
Cirrose por álcool	20	15,4
Cirrose criptogênica	15	11,5
Cirrose por álcool e vírus C	5	3,8
Cirrose autoimune	3	2,3
Cirrose biliar primária	1	0,8
Hemocromatose	1	0,8
Miscelânea	5	3,8
Total	130	100

No momento da avaliação inicial dos candidatos ao transplante hepático, a severidade da doença foi classificada através do escore de Child- Pugh, resultando 71 (54,6%) pacientes com escore B, 35 (26,9%) com escore C e 24 (18,5%) com escore A.

Todos os 130 pacientes foram submetidos à ecografia doppler abdominal, tendo sido os exames realizados por profissionais treinados, obedecendo a critérios ecográficos previamente estabelecidos para diagnóstico de hipertensão porta. Os resultados revelaram a presença de hipertensão porta em 128 casos (98,5%), e ausência 2 (1,5%). Da mesma forma, a endoscopia digestiva alta mostrou 123 pacientes (94,6%) com sinais que preenchem os critérios para o diagnóstico de hipertensão porta (presença de varizes esofágicas e/ou gastropatia hipertensiva), e 7 (5,4%) sem evidências desses sinais.

Foram também consideradas situações que levam à hipertensão pulmonar, as quais devem ser diferenciadas da hipertensão porto-pulmonar. Analisaram-se, assim, pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂), achados radiográficos de

anormalidades pulmonares, distúrbios ventilatórios e disfunção cardíaca, bem como presença de *shunt* intrapulmonar e comunicação inter-câmaras cardíacas.

Hipercapnia, definida por PaCO₂ igual ou maior a 45 mmHg, aferida através de gasometria arterial, foi constatada em 20 pacientes (15,4%); nos demais esta medida mostrou-se inferior a 45 mmHg.

Radiograma de tórax foi realizado em todos os pacientes selecionados, sendo o exame avaliado por um médico radiologista e um pneumologista da equipe de transplante hepático. Os exames foram considerados normais em 70% deles; nos demais, foram separados de acordo com as alterações encontradas: 12 casos (9,2%) com critérios radiológicos de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), 8 (6,2%) com derrame pleural associado à ascite/hidrotórax, 7 (5,4%) com seqüela pulmonar de doença granulomatosa, e apenas 2 pacientes (1,5%) com achados compatíveis com hipertensão pulmonar (ver quadro 6).

QUADRO 6: DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DOS ACHADOS RADIOLÓGICOS DE TÓRAX NOS 130 PACIENTES SELECIONADOS

ACHADOS RADIOGRÁFICOS	FREQUÊNCIA	%
Normal	91	70,0
Critérios para DPOC	12	9,2
Hidrotórax	8	6,2
Seqüela de doença granulomatosa	7	5,4
Pequenas atelectasias (laminares)	6	4,6
Cardiomegalia	2	1,5
Nódulo pulmonar	2	1,5
Critérios para hipertensão pulmonar	2	1,5
Total	130	100

Os pacientes foram submetidos à espirometria completa, incluindo medida da difusão de monóxido de carbono. A avaliação da função pulmonar foi realizada por médicos ou técnicos sob supervisão direta do médico responsável pelo Laboratório de Função Pulmonar. Os parâmetros avaliados foram capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e difusão de monóxido de carbono. Considerados valores iguais ou maiores que 80% como normais para CVF e VEF1, e iguais ou superiores a 75% normais para a difusão de monóxido de carbono, porcentagens essas relacionadas aos valores previstos para altura, sexo e idade de cada paciente (60, 61).

O grupo inteiro apresentou valores de VEF1 com média de 96,4% do previsto ($\pm 17,4\%$), valor mínimo de 49 e máximo de 140%; com 100 (83,3%) pacientes apresentando valores normais de VEF1 e 20 (16,7%) valores inferiores a 79% do previsto. A CVF nos 130 pacientes teve média de 90,3% ($\pm 11,4$) do valor previsto, com mínimo de 47,0 e máximo de 131,0%. Os valores da CVF foram considerados normais em 97 pacientes (74,6% dos casos), e anormais, abaixo de 79,0% do previsto, em 33 (25,4%). A medida da difusão de monóxido de carbono resultou a média de 75,9% do previsto, com valores entre 19,0 e 134,0% - normais em 68 pacientes (57,1%) e diminuídos (menor que 74,0% do previsto) em 51 (42,8%).

Todos os 130 pacientes selecionados realizaram ecocardiograma, e todos eles apresentaram fração de ejeção do ventrículo esquerdo maior que 58%. Pesquisa de *shunt* intrapulmonar através do teste com microbolhas revelou a

presença desta anormalidade em 69 casos (53,1%), e 61 pacientes não a apresentaram.

3.5 Análise estatística

Os dados coletados foram armazenados em planilha eletrônica (Microsoft Excel[®]). A análise estatística foi realizada pelo programa estatístico SPSS, versão 1.0, utilizando-se de testes de comparação entre médias (teste T), coeficiente de correlação de Pearson e teste exato de Fisher (62). Adotou-se o valor α de 5%.

4. RESULTADOS

Os valores das mensurações hemodinâmicas específicas efetuadas em todos os pacientes selecionados encontram-se descritos no anexo 2. Do grupo de 130, 19 pacientes apresentaram critérios diagnósticos de HPP. As principais características desses 19 pacientes encontram-se reunidas no Quadro 7, onde PMAP é medida pelo cateterismo, e *shunt* intrapulmonar e PSAP verificados por ecocardiograma, dando-se 1 para valores estimados de PSAP menores que 40 mmHg e *shunt* ausente, e 2 para valores maiores ou iguais a 40 mmHg e *shunt* presente.

QUADRO 7: PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE 19 PACIENTES COM HIPERTENSÃO PORTOPULMONAR (PMAP \geq 25 mmHg).

Caso	Idade	Sexo	Child	Tabagismo	Etiologia	CVF%	VEF1%	DCO%	PSAP mmHg	Shunt	PMAP mmHg
27	44	F	B	Ex	Viral	126	126	-	1	2	25
31	60	F	C	Não	Álcool	98	93	52	1	2	25
34	52	M	C	Sim	Viral	60	67	69	1	2	31
38	40	F	B	Não	Colangite escleros.	100	111	105	1	2	26
57	36	F	A	Não	Criptogen.	86	87	102	1	2	27
60	58	F	B	Não	Viral	102	102	85	2	2	26
61	54	F	B	Não	Viral	96	110	96	1	1	28
69	59	M	B	Ex	Criptogen.	78	68	114	1	1	26
70	44	M	B	Não	Viral	104	102	62	2	2	62
77	51	F	C	Sim	Auto-imune	97	106	59	1	1	26
78	59	M	C	Ex	Criptogen.	70	90	50	1	1	33
85	39	M	A	Não	Viral	93	94	56	1	2	27
90	52	F	B	Não	Viral	84	104	94	2	1	31
106	60	F	B	Não	Viral	96	118	113	1	2	39
109	61	F	B	Não	Viral	82	71	82	1	1	30
111	62	M	C	Ex	Viral e álcool	91	112	88	1	1	26
116	31	F	A	Não	Viral	67	64	89	2	1	44
125	64	F	B	Não	Viral	87	93	80	1	2	25
130	34	M	A	Sim	Viral e álcool	-	87	60	1	1	30

A seguir, de modo mais detalhado, são mostrados os valores encontrados para as variáveis estudadas no grupo geral de 130 casos e nos 19 pacientes com HPP.

4.1 Pressão média da artéria pulmonar

A aferição da pressão média da artéria pulmonar realizada através da cateterização cardíaca direita nos transplantados hepáticos revelou valores iguais ou acima de 25 mmHg em 19 dos 130 pacientes (14,6%), com máximo de 62,0 mmHg (30,9 \pm 9,0mmHg) . Em todo o grupo de 130 pacientes verificaram-se valores 19,04 \pm 7,05 mmHg, mínimo de 5,0 e máximo de 62,0 mmHg.

Dos 19 casos com HPP, 16 (84,2%) apresentavam doença de grau leve (PMAP de 25 – 35 mmHg), 2 (10,5%) moderado (35 – 50 mmHg) e 1 (5,3%) doença grave (PMAP superior a 50 mmHg).

4.2 Parâmetros valorizados na cateterização cardíaca

A resistência vascular pulmonar (RVP) apresentou valor geral de $120,2 \pm 116,7$ dinas/seg/cm⁻⁵. No grupo de 19 pacientes com HPP, seu valor foi de $174,6 \pm 131,5$ dinas/seg/cm⁻⁵. Em 12 destes 19 pacientes (63,15%) a RVP foi maior que 120 dinas/seg/cm⁻⁵ (considerado anormal). A RVP nos 19 pacientes com HPP foi significativamente superior à encontrada no grupo de 111 indivíduos sem a condição ($p=0,013$)

A pressão capilar pulmonar (PCP) em todo o grupo foi de $12,3 \pm 4,5$ mmHg, com valores extremos de 4,0 e 51,0 mmHg. Nos 19 pacientes com HPP foi de $18,3 \pm 4,8$ mmHg, significativamente superior ($p<0,001$) à encontrada nos pacientes sem a condição.

Os demais parâmetros como débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC), pressão venosa central (PVC), pressão arterial média (PAM), resistência vascular sistêmica (RVS) apresentam seus valores mostrados na tabela 1. Esses parâmetros foram comparados entre si através do coeficiente de correlação de Pearson . A intensidade da correlação seguiu os seguintes valores:

CP (coeficiente de correlação de Pearson) $\leq 0,01$: correlação inexistente;

De 0,01 – 0,4: correlação fraca;

De 0,41 – 0,60: correlação moderada;

De 0,61 – 0,80: correlação boa;

De 0,81 – 0,92: correlação muito boa;

De 0,93 – 1,0: correlação excelente (69, 49).

Houve correlação positiva, significativa ($p < 0,01$), entre pressão média da artéria pulmonar (PMAP) e índice cardíaco (IC), PMAP e índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (RVSWI), PMAP e resistência vascular pulmonar (RVP), e IC e RVSWI. Também ocorreu correlação positiva significativa ($p < 0,05$) entre IC e RVP ($p < 0,05$), e RVSWI e RVP. Correlações negativas, significativas ($p < 0,05$), ocorreram entre frequência cardíaca e resistência vascular sistêmica (RVS), e entre RVSWI e RVS ($p < 0,05$).

Todos os valores e suas correlações encontram-se descritos na Tabela 2.

TABELA 1: ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS PARÂMETROS DA CATETERIZAÇÃO CARDÍACA

Parâmetro	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
FC	130	56	173	89,82	16,90
PAM	130	44	125	81,13	15,02
PVC	130	1	19	9,66	3,89
PCP	130	4	31	12,27	4,51
PMAP	130	5	62	19,04	7,05
DC	129	3,1	97	10,38	12,78
IC	130	2	59	5,7	6,41
RVSWI	130	7	43	9,2	6,65
RVS	129	9,8	3100	1255,75	517,36
RVP	130	9	1141	120,2	116,78

TABELA 2: COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON APLICADO ENTRE OS PARÂMETROS DA CATETERIZAÇÃO CARDÍACA

		PMAP	FC	IC	RVSWI	RVS	RVP
PMAP	Correlação de Pearson	1,000	-,077	,370(**)	,598(**)	-,114	,335(**)
	Significância	,	,385	,000	,000	,200	,000
	N	130	130	130	130	129	130
FC	Correlação de Pearson	-,077	1,000	,147	,038	-,377(**)	,035
	Significância	,385	,	,095	,667	,000	,691
	N	130	130	130	130	129	130
IC	Correlação de Pearson	,370(**)	,147	1,000	,424(**)	-,112	,205(*)
	Significância	,000	,095	,	,000	,204	,019
	N	130	130	130	130	129	130
RVSWI	Correlação de Pearson	,598(**)	,038	,424(**)	1,000	-,225(*)	,209(*)
	Significância	,000	,667	,000	,	,011	,017
	N	130	130	130	130	129	130
RVS	Correlação de Pearson	-,114	-,377(**)	-,112	-,225(*)	1,000	-,032
	Significância	,200	,000	,204	,011	,	,719
	N	129	129	129	129	129	129
RVP	Correlação de Pearson	,335(**)	,035	,205(*)	,209(*)	-,032	1,000
	Significância	,000	,691	,019	,017	,719	,
	N	130	130	130	130	129	130
** Correlação significativa com $p < 0.01$ (bilateral).							
* Correlação significativa com $p < 0.05$ (bilateral).							

4.3 Escore de Child Pugh

Maior frequência do escore B foi verificada na amostra com HPP (47,36%); 5 pacientes apresentaram escore C (26,3%) e 4 escore A (21,05%), sem correlação entre o escore e a presença ou a gravidade de HPP.

4.4 Tabagismo

Dos 19 casos de HPP analisados com a doença, 12 não eram tabagistas (63,15%); 4 eram ex- tabagistas (21,05%) e 3 tabagistas(15,79%).

4.5 Sexo e idade

Do grupo com HPP (19 pacientes), 63,1% eram do sexo feminino e 36,9% do masculino, com média etária de 50,6 anos, com idade mínima de 31 e máxima de 62 anos.

4.6 Etiologia da doença hepática

A doença que determinou a indicação do transplante e a presença de hipertensão porta teve a seguinte distribuição no grupo com HPP: 11 pacientes com cirrose viral (57,9%), 3 por cirrose criptogênica (15,9%), 2 cirrose por álcool e vírus C (10,6%), 1 cirrose por álcool (5,2%), 1 por cirrose auto-imune (5,2%) e 1 colangite esclerosante (5,2% dos casos).

4.7 Tabagismo, hipercapnia e radiograma de tórax com alterações compatíveis com DPOC e/ou hipertensão pulmonar

Por tratar-se de alterações que geram hipertensão pulmonar secundária, essas variáveis foram comparadas com os casos de HPP.

O hábito tabágico esteve igualmente distribuído entre os grupos de pacientes com e sem HPP ($p=0,62$).

Hipercapnia (presente ou ausente) e radiograma com alterações de DPOC e/ou hipertensão pulmonar (presentes ou ausentes) não foram diferentes nos grupos com e sem HPP (com $p= 0,3$ e $p = 1,0$, respectivamente).

No grupo com HPP, o radiograma de tórax encontrava-se normal na maioria dos casos (73,7%). Presença de cardiomegalia foi observada em 10,5% dos pacientes, aumento de ramos centrais da artéria pulmonar em 10,5% e hidrotórax em 5,3%.

4.8 Ecografia doppler abdominal e endoscopia digestiva alta

Esses exames foram realizados em todos pacientes; e seus resultados, associados aos valores de PMAP, foram usados como critério de para a associação da hipertensão porta com a hipertensão pulmonar.

No grupo de 19 pacientes com PMAP igual ou superior a 25 mmHg, 18 casos com endoscopia digestiva alta e 19 com ecodoppler abdominal apresentavam achados característicos de hipertensão porta.

4.9 Ecodopplercardiograma

Pressão sistólica na artéria pulmonar (PAPS) igual ou superior a 40,0 mmHg, aferida através do jato de regurgitação tricúspide, comparativamente com a medida da PMAP através da cateterização cardíaca, mostrou associação entre os dois métodos no diagnóstico de HPP ($p = 0,01$).

Da mesma forma, aumento do diâmetro do ventrículo direito ($> 3,5$ cm), demonstrado por ecocardiograma, também esteve associado ao diagnóstico invasivo de HPP ($p = 0,0001$).

4.10 Função pulmonar e HPP

Dos 19 pacientes com HPP, 4 (22,2%) apresentavam VEF1 e CVF diminuídos e 7 (38,8) difusão de monóxido de carbono menor que 75% do previsto. Essas medidas não foram significativamente diferentes em pacientes com e sem HPP (p entre 0,3 e 0,4).

4.11 *Shunt* intrapulmonar e HPP

A coexistência de hipertensão portopulmonar e *shunt* intrapulmonar demonstrada pelo ecocardiograma foi verificada em 10 pacientes do grupo com HPP (52,63%). A prevalência total de *shunt* intrapulmonar no grupo dos 130 foi de 53,1% (69 pacientes). Nenhum desses apresentava comunicação inter- câmaras cardíacas.

5. DISCUSSÃO

A definição hemodinâmica de hipertensão porto-pulmonar envolve a presença de pressão média da artéria pulmonar maior ou igual a 25 mmHg no repouso e/ou resistência vascular pulmonar maior ou igual a 120 dinas/seg/cm⁻⁵ associada à hipertensão porta. O presente estudo utiliza como referência o valor da PMAP, visto ser o critério diagnóstico de hipertensão pulmonar considerado padrão áureo pela maioria dos autores (23, 25, 28, 65, 66,).

Mostrou-se necessário definir critérios, de acordo com dados da literatura médica, que estabelecem o diagnóstico preciso de HPP, com o menor número possível de fatores que possam interferir e induzir a erros nas conclusões com relação à amostra estudada, somadas às dificuldades inerentes a estudos transversais que dependem da análise retrospectiva de prontuários médicos. Esses critérios foram previamente expostos em “materiais e métodos”.

Métodos como endoscopia digestiva alta e ecografia doppler abdominal confirmam a presença de hipertensão porta nos casos com hipertensão pulmonar aferidos por cateterismo cardíaco, padrão referencial para tal diagnóstico.

O grupo com hipertensão porto-pulmonar não apresentou relação com fatores que possam estar associados com outras causas de hipertensão pulmonar que não hipertensão porta, como tabagismo, hipercapnia e DPOC, excluindo a possível interferência de cor pulmonale no diagnóstico de HPP.

Embora incomum, o diagnóstico de hipertensão pulmonar em pacientes com doença hepática avançada mostra-se importante por se tratar de significativo fator

prognóstico, pesando na avaliação do transplante hepático, de particular interesse no grupo estudado. Os dados quanto à prevalência de hipertensão porto-pulmonar são conflitantes na literatura médica, variando em torno de 2 a 9 % nos maiores estudos (3,21,22,23,67). Existem referências que citam até 12,5% de prevalência da doença, mas são estudos envolvendo amostras pequenas (24, 68). O grupo de transplantados descritos no presente estudo teve o diagnóstico de HPP através da confirmação de hipertensão porta por endoscopia digestiva alta e ecografia abdominal e hipertensão pulmonar por cateterismo cardíaco, excluídas outras prováveis causas de hipertensão pulmonar que pudessem ser fator de confusão no diagnóstico. Em 130 casos analisados, 19 pacientes preencheram critérios hemodinâmicos para a doença, perfazendo 14,6% de prevalência, considerada elevada no grupo em questão.

Foram encontrados valores de PMAP mínimo de 5 e máximo de 62, com média de 19,04 mmHg (\pm 7,05) no grupo de 130 pacientes. Especificamente nos 19 com HPP, a média foi de 30,89 mmHg. Do grupo de 19 casos com a doença, 16 apresentavam doença leve (84,2%), 2 moderada (10,5%) e 1 doença grave (5,3%). Kim et al encontraram média de PMAP semelhante, com valores em torno de 29 mmHg (23). Robalino et al mostram valores maiores de PMPA de 59 mmHg (\pm 19 mmHg) associado com índice cardíaco (3,3 L/min) e pressão capilar pulmonar (9 mmHg) normais em estudo envolvendo 40 pacientes com hipertensão pulmonar e portal associadas, sem excluir outros fatores que pudessem estar relacionados à hipertensão pulmonar (11). Swanson estudou 27 casos de HPP em

um serviço de transplante hepático, encontrando por cateterismo cardíaco valor médio de PMAP de 45,2 (\pm 12 mmHg), sem excluir casos com diagnóstico de *cor pulmonale* prévio, com elevada incidência nesse grupo de doença hepática auto-imune, que está freqüentemente associada à hipertensão pulmonar (64). Yang et al encontraram em 10 pacientes com HPP, média de PMAP de 27,8 mmHg e RVP média de 183,6 dinas/seg/cm⁻⁵, semelhante aos valores médios de resistência vascular pulmonar do presente grupo em estudo (174,63 dinas/seg/cm⁻⁵), com distribuição da gravidade da doença também semelhante, e também com um maior número de casos de doença leve, com PMAP entre 25 e 35 mmHg (28).

Os demais parâmetros hemodinâmicos analisados através do cateterismo cardíaco não se mostram necessários no diagnóstico de hipertensão porto-pulmonar, mas reforçam as alterações vistas nesses doentes como, por exemplo, valores de pressão capilar pulmonar normais (média de 12,27 mmHg), e índice cardíaco (média de 5,7 l/min/m³), débito cardíaco (média de 10,38 l/min) e índice trabalho sistólico do ventrículo direito (média de 9,2 gm/m²) aumentados. As correlações entre os parâmetros apresentados nos resultados exibem valores referentes às alterações hemodinâmicas conseqüentes à sobrecarga de câmaras cardíacas direitas, que, nos objetivos desse estudo, não se enquadram, mas ilustram e confirmam achados já descritos na literatura médica (23, 24, 25, 30, 63, 69).

O escore de Child- Pugh mostrou-se com distribuição igual à demonstrada em estudos anteriores no que se refere ao grupo com HPP e à gravidade da doença (24, 28, 30).

No grupo analisado foi verificado maior prevalência de HPP no sexo feminino (63,1%), contrastando com a literatura médica que não evidencia diferença de frequência entre os sexos (26, 27, 30, 53). A média etária entre os doentes com HPP encontrada foi de 50,6 anos. Já a maioria dos estudos mostra média mais freqüente na faixa dos 40 anos de idade (3, 22).

Quanto à etiologia que determina hipertensão porta e sua distribuição entre os casos de hipertensão porto-pulmonar, o estudo reforça descrições de outros autores que não relatam tal associação. Entretanto, uma maior prevalência de cirrose viral mostra-se também apenas como uma tendência no presente estudo (3, 24, 28, 29).

Das características radiológicas analisadas, tanto no grupo de 130 pacientes como nos 19 casos de HPP, não houve correlação entre os achados patológicos no radiograma de tórax e a presença ou não de HPP. Swanson and Krowka, em estudo envolvendo 55 transplantados hepáticos, verificaram prevalência de 15% da doença (8 casos), sendo que as alterações radiológicas encontradas não apresentavam correlação com HPP (30).

Uma fração dos 19 pacientes com HPP apresentou provas de função pulmonar alteradas: redução da capacidade vital forçada e volume expiratório forçado no primeiro segundo em 22%, e difusão de monóxido de carbono reduzida em 38,8% , sem significância estatística quando comparado ao grupo sem a condição. Da mesma forma, diferentes autores citam a inexistência de alterações funcionais

pulmonares características da HPP, mas sim aquelas decorrentes da doença hepática e suas complicações, como ascite e hidrotórax, caracterizando a presença de distúrbio ventilatório restritivo (5, 30, 58). O fato de a difusão do monóxido de carbono mostrar-se reduzida não apresenta correlação com a doença propriamente dita, mas sim, de acordo com outros estudos anteriores, com cirrose hepática, devendo-se a alteração na relação "difusão-perfusão" e sendo melhor compreendido esse desequilíbrio quando se constata, nos cirróticos, aumento do débito cardíaco, com aumento da frequência cardíaca, e por isso, menor tempo de saturação da hemácia pelo oxigênio no capilar pulmonar (70).

Ecocardiograma é o melhor método não invasivo para identificação de pacientes com hipertensão pulmonar, com boa especificidade e valor preditivo positivo. Do grupo de 19 doentes com PMAP maior ou igual a 25 mmHg por cateterismo cardíaco, 15 apresentavam pressão sistólica pulmonar estimada maior que 40 mmHg pelo ecocardiograma e diâmetro do ventrículo direito aumentado, confirmando a utilidade do método no diagnóstico proposto (30, 53).

A presença de *shunt* intrapulmonar, verificada por ecocardiograma em 10 dos 19 doentes, não mostrou correlação com esse grupo, somente a constatação da coexistência de hipertensão pulmonar e síndrome hepatopulmonar em 69% dos casos com HPP.

Todas as variáveis analisadas caracterizam o grupo dos 130 pacientes transplantados, e especificamente o grupo dos 19 pacientes com HPP, salientando a prevalência elevada de HPP nesse estudo e reforçando a necessidade do diagnóstico dessa doença na avaliação inicial do candidato ao

transplante hepático e em seu seguimento no pré e pós operatório, devido à elevada morbidade e mortalidade nesses casos.

6. CONCLUSÕES

A prevalência de hipertensão pulmonar mostrou-se elevada (14,6%) nos pacientes com hipertensão porta estudados.

A maioria dos pacientes com hipertensão porto-pulmonar (84,2%) apresentou a doença classificada como leve, com pressão média na artéria pulmonar entre 25 e 35 mmHg.

O ecocardiograma transtorácico mostrou-se um método válido no diagnóstico de hipertensão pulmonar nesse grupo de doentes, quando comparado ao cateterismo cardíaco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver diseases. *The Lung in Liver Disease - Clinics in Chest Medicine* 1996; 17 (1): 1-16.
2. Oliaro E, Marra WG, Orzan F. Primary Pulmonary Hypertension. *Minerva Cardioangiol* 2000; 48: 361-78.
3. Hervé P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon, Duroux P. Pulmonary vascular diseases in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11: 1153-66.
4. Menna Barreto SS, Gazzana MB. Hipertensão Pulmonar: relato de seis casos e atualização do tema. *Jornal de Pneumologia* 2000; 26: 321- 36.
5. Almeida DR, Diniz RV, Areosa C, Ota JS, Viegas RF, Silva AC, Carvalho AC, Paola AA. Hipertensão Pulmonar Primária. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* set/out 2000; 10: 576- 89.

6. Menna Barreto SS, Silva PM, Faccin CS, Quadros AS. Hipertensão Pulmonar Primária. *Arq Bras Cardiol* 1997; 68: 385 - 92.
7. Rafanan AL, Maurer J, Mehta AC, Schilz R. Progressive Postpulmonary Hypertension After Liver Transplantation Treated With Epoprostenol. *Chest* nov 2000; 118: 1497 –1500.
8. Rubin JL, Gaine SP. Primary Pulmonary Hypertension. *The Lancet* 1998; 352: 719 - 24.
9. Rich S et al. Primary Pulmonary Hypertension. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216 – 23.
10. Krowka MJ. Pulmonary Hypertension, (High) Risk of Orthotopic Liver Transplantation, and Some Lessons From “Primary” Pulmonary Hypertension. *Liver Transplantation* apr 2002; 8: 389-90.
11. Almeida DR, Diniz RV, Areosa C, Ota JS, Viegas RF, Silva AC, Carvalho AC, Paola AA. Hipertensão Pulmonar Primária. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* set/out 2000; 10: 576- 89.

12. Sherlock S, Dooley J. The portal venous system and portal hypertension.
In: *Diseases of the liver and biliary system* 1997 10th ed; 10: 135 - 79.

13. Heneghan MA, Harrison PM. Pathogenesis of ascites in cirrhosis and portal hypertension. *Med Sci Monit* 2000; 6: 807-16.

14. Chung RT, Podolky DK. Disorders of the Gastrointestinal System - Liver and Biliary Tract Disease - Cirrhosis and its complications – Portal Hypertension. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* 2002 15th ed, vol II, cap. 299: p. 1864- 67.

15. Ghany M, Hoofnagle JH. Disorders of the Gastrointestinal System - Liver and Biliary Tract Disease – Approach to the patient with liver disease. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* 15th ed, vol II, cap. 292: p. 1308-12.

16. Heneghan MA, Harrison PM. Pathogenesis of ascites in cirrhosis and portal hypertension. *Med Sci Monit* 2000; 6:807- 16.

17. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, Schroeder RA, Rustge VK, Rubin LJ, Johnson LB. Portopulmonary Hypertension and the Liver Transplant Candidate. *Transplantation* apr 1999; 67: 1087-93.
18. Prager MC, Cauldwell CA, Ascher NL, Roberts JP, Wolfe CL. Pulmonary Hypertension Associated with Liver Disease is not Reversible after Liver Transplantation. *Anesthesiology* 1992; 77:375-78.
19. Yoshida EM, Erb SR, Pflugfelder PW, Ostrow DN, Ricci DR, Ghent CN. Single- lung versus liver transplantation for the treatment of portopulmonary hypertension – a comparison of two patients. *Transplantation* 1993; 55: 688- 690.
20. Krowka MJ. Portopulmonary Hypertension: the next step. *Chest* 1997; 112: 869- 70.
21. Auletta M, Oliviero U, Iasiuolo L, Scherillo G, Antoniello S. Pulmonary Hypertension Associated with Liver Cirrhosis: an Echocardiographic Study. *Angiology* dec 2000; 51: 1013-20.

22. Mandell MS, Groves BM. Pulmonary Hypertension in Chronic Liver Disease. The Lung in Liver Disease – *Clin in Chest Med* 1996; 17: 17-35.
23. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, Lee J, Rettke SR, Frantz RP, Wiesner RH. Accuracy of Doppler Echocardiography in the Assessment of Pulmonary Hypertension in Liver Transplant Candidates. *Liver Transplantation* 2000; 6: 452-58.
24. Starkel P, Vera A, Gunson B, Mutimer D. Outcome of liver transplantation for patients with pulmonary hypertension. *Liver Transplantation* 2002; 8: 382- 88.
25. Castro M, Krowka JM, Schroeder DR et al. Frequency and clinical implication of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients . *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 543-551.
26. Garcia E, Silvério AO. Hipertensão portopulmonar. In: *Conduitas em Pneumologia* 2000; Ed. Revinter – Rio de Janeiro, vol II, c. 12-2, p.793-95.
27. Dantzker DR. Primary Pulmonary Hypertension. The American Experience. *Chest* 1994; 105 (Supl.): p. 26.

28. Yang YY, Lin HC, Lee WC, Hou MC, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Portopulmonary Hypertension: distinctive hemodynamic and clinical manifestations. *J Gastroenterol* 2001; 36: 181-86.
29. Hadengue A, Benheyoun MK, Lebrec D et al. Pulmonary Hypertension Complicating Portal Hypertension: Prevalence and relation to Splanchnic Hemodynamics. *Gastroenterol* 1991; 100: 520-28.
30. Pilatis ND, Jacobs LE, Rerkpattanapipat P, Kotler MN, Owen A, Manzarbeitia, Reich D, Rothstein K, Munoz SJ. Clinical predictors of pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplantation evaluation. *Liver transplantation* 2000; 6: 85-91.
31. Groves BM, Brundage BH, Elliot CG, et al. Pulmonary hypertension associated with hepatic cirrhosis. In: Fishman AP (3th ed): *The pulmonary circulation: normal or abnormal* 1990; Philadelphia, University of Pennsylvania Press, p. 359.
32. Golpon HA, Geraci MW, Moore MD, Miller HL, Tuder RM, Voekel NF. Altered Expression in Primary Pulmonary Hypertension and Emphysema. *Am J Pathol* 2001; 158: 955-66.

33. Krowka MJ, Edwards WD. A Spectrum of Pulmonary Vascular Pathology in Portopulmonary Hypertension. *Liver Transplantation* mar 2000; 6: 241-242.
34. Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome versus Portopulmonary Hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology* 1997;25: 1282-84.
35. Acosta F, Sansano T, Palenciano CG, Reche M, Roques V, Beltran R, Robles R, Bueno FS, Ramirez P, Parrilla P. Efficiency of the vasoconstrictor response to vascular exclusion in patients with alcoholic cirrhosis undergoing liver transplantation. *Transplantation Proc* 2000; 32: 2662-63.
36. Eddahibi S, Adnot S. Endothelins and pulmonary hypertension, what the directions for the near future? *Eur Respir J* 2001; 18: 1-4.
37. Findlay JY, Harrison BA, Plevak DJ, Krowka MJ. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary artery pressures in portopulmonary hypertension. *Liver Transplantation* 1999; 5: 381- 87.
38. Barbosa WF, Kondo M. Hipertensão pulmonar na hipertensão porta. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2000; 10: 609-19.

39. Kahler CM, Graziadei I, Wiedermann CJ, Kneussl MP, Vogel W. Successful use of continuous intravenous prostacyclin in a patient with severe portopulmonary hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 637- 40.
40. Gossage JR. Primary Pulmonary Hypertension or Portopulmonary Hypertension? *Chest* 1998; 114: 1224- 25.
41. Sinzinger H. Prostacyclin in portopulmonary hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 1020- 21.
42. Schroeder RA, Ewing CA, Sitzmann JV, Kuo PC. Pulmonary expression of iNOS and HO – 1 protein is upregulated in a rat model of prehepatic portal hypertension. *Digest Dis Sci* 2000; 45: 2405-10.
43. Russo-Magno PM, Hill NS. New approaches to Pulmonary Hypertension. *Hospital Practice* 2001; 36: 29-40.
44. Thomson JR, Trembath RC. Primary pulmonary hypertension: the pressure rises for a gene. *J Clin Pathol* 2000; 53: 899-903.

45. Bayratar Y, Tanaci N, Egesel T, Gokoz A, Balkanci F. Antiphospholipid Syndrome Presenting as Portopulmonary Hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 359- 61.
46. Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB, Howell CD, Laurin JM, Bartlett ST, Rubin LJ. Distinctive Clinical Features of Portopulmonary Hypertension. *Chest* 1997; 112: 980-87.
47. Mohamed R, Freeman JW, Guest PJ, Davies MK, Neuberger JM. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Liver Transplant Candidates. *Liver Transplantation* 2002; 8: 802-8.
48. Corrêa da Silva LC, Rubin AS, Corrêa da Silva LM. Principais Causas de Distúrbios Ventilatórios Obstrutivos e Restritivos – Cirrose Hepática. In: *Avaliação Funcional Pulmonar*, 2000, Ed. Revinter – Rio de Janeiro, cap. 3, p. 117.
49. Friedrich J, Schwars A, Senges J, Ludwigshafen H. Correlation between in lung function testing and pulmonary artery pressure in patients with concealed and manifest pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 118 (suppl): p. 248.

50. Swanson KL, Krowka MJ. A comparison of gas exchange and hemodynamic parameters in patients with portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Chest* 2000; 118 (suppl): p. 250.
51. Abrams GA, Sanders MK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry in the detection of arterial hypoxemia in liver transplantation candidates. *Liver Transplantation* apr 2002; 8: 391-396.
52. Fiel MI, Schiano TD, Suriawinata A, Emre S. Portal Hypertension and Hepatopulmonary Syndrome in a middle-aged man with hepatitis B infection. *Seminars in Liver disease* 2000; 20: 391- 95.
53. Torregrosa M, Genesca J, Gonzalez A, Evangelista A, Mora A, Margarit C, Esteban R, Guardia J. Role of doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Transplantation* 2001; 71: 572-74.
54. Hoeper MM, Tongers J, Leppert A, Baus S, Maier R, Lotz J. Evaluation of right ventricular performance with a right ventricular ejection fraction thermodilution catheter and MRI in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120:502-507.

55. Pinto IM, Lucchesi FR, Ayres- Neto EM, Marin- Neto JA. Métodos de avaliação da circulação pulmonar. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2000; 10: 553-70.
56. Krowka MJ. Pulmonary Hypertension: diagnosis and therapeutics. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:625-30.
57. Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeyer A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, et al. Long term treatment of pulmonary hypertension with iloprost, a prostacyclin analogue. *New Eng J Med* 2000; 324:1866-70.
58. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary Hemodynamics and Perioperative Cardiopulmonary – Related Mortality in Patients With Portopulmonary Hypertension Undergoing Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2000; 6: 443-50.
59. Ramsay MA. Perioperative Mortality in Patients With Portopulmonary Hypertension Undergoing Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2000; 6: 451-52.

60. Pereira CAC, Viegas CAA, Alves RR. Capacidade de difusão do monóxido de carbono - Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol* 2002; 28 (supl 3): 128-132.
61. Pereira CAC. Espirometria – Classificação de gravidade. - Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol* 2002; 28 (supl 3): 58-59.
62. Dawson B, Trapp RG. Coeficiente de Correlação de Pearson. In: *Basic and Clinical Biostatistical* 3^a ed 1994.
63. Robalino BD, Moodie DS, Facc MD. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 492-08.
64. Swanson KL, Krowka MJ. Arterial oxygenation associated with portopulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121: 1869-75.
65. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: A pathologic study of lung vessels in 156 diagnosed cases. *Circulation* 1970; 42: 1163- 79.

66. Schott R, Chaouat A, Launoy A, Pottecher T, Weitzenblum E. Improvement of Pulmonary Hypertension After Liver Transplantation. *Chest* 1999;115: 1748-49.
67. Mair P, Kaehler CH, Pomaroli A, Schwarz, Vogel W, Margreiter R. Orthotopic liver transplantation in a patient with severe portopulmonary hypertension. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 513-518.
68. Saba T, Peacock AJ. Long- Term Treatment of Pulmonary Hypertension With Aerolized Iloprost. *Eur Respir J* 2001; 18: 247.
69. Ichinose F, Garcia JE, Hromi J, Raveh Y, Jones R, Krim L, Clark MW, Winkler JD, Bloch KD, Zapol WM. Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2001; 9: 1000-05.
70. Hedenstierna G, Soderman C, Eriksson LS, Wahren J. Ventilation-perfusion inadequacy in patients with non- alcoholouc liver cirrhosis. *Eur Resp J* 1991; 4:711-17.

ANEXOS

Anexo I: Protocolo de pesquisa empregado (Modelo)

Identificação:

Nome completo:

Data do Transplante: Registro:

Idade: anos

Sexo: () Fem () Masc

Cor: () Branco () Preto () outro:

Tabagismo () sim () não () ex

Doença atual:

Etiologia da doença hepática:

Escore de Child- Pugh:

Endoscopia digestiva alta:

Ecodopplergrafia abdominal:

Avaliação pulmonar:

Radiograma de tórax:

PCO2 :

Espirometria: VEF1préBD –

CVF –

Índice de Tiffenau -

DCO –

Avaliação cardíaca:

Ecocardiografia: shunt: () presente () ausente

Pressão sistólica estimada da artéria pulmonar:

Fração de ejeção de ventrículo esquerdo:

Parâmetros hemodinâmicos:

FC	
PAM	
PVC	
PCP	
PMAP	
DC	
IC	
LVSWI	
RVSWI	
SVRI	
PVRI	
FIO2	
SAT	

Anexo 2: Planilha com resultados dos parâmetros hemodinâmicos dos 130 pacientes selecionados

CASO	FC	PAM	PVC	PCP	PMAP	DC	IC	RVSWI	RVS	RVP
1	100	68	11	13	18	5,9	3,2	9,1	1165	101
2	95	94	12	11	18	9,4	5,1	8,7	1923	163
3	119	87	7	7	15	6,1	4,8	10,3	1045	103
4	80	77	12	10	15	4,7	3,1	12	1089	83
5	83	59	2	6	10	3,1	5,2	5,1	1430	100
6	100	97	10	16	20	10,5	5,5	15,4	1216	55
7	173	75	4	7	13	11,1	3,4	11,2	510	42
8	96	81	6	10	20	9	5,4	15,6	1078	142
9	77	75	8	10	13	6,94	4,4	9,2	1318	58
10	119	63	9	9	13	7,42	5,1	5,7	1092	80
11	102	80	13	15	23	5,81	5,6	14,1	920	109
12	80	93	6	8	15	5,09	4,3	5,6	3100	247
13	83	80	10	11	18	6,8	5,4	25,9	636	62
14	99	81	3	10	11	12,6	4,3	8,4	1101	13
15	86	60	5	6	11	7,7	3,2	6,8	1113	99
16	101	67	4	6	7	5,8	2,8	3,8	1632	24
17	83	54	3	4	13	6,8	3,2	7,7	1217	194
18	114	75	6	8	12	3,68	3,4	9,2	2593	148
19	120	82	11	16	18	8,44	4,7	9,5	1202	32
20	96	77	10	16	19	12,6	6,6	8,7	785	35
21	85	109	4	14	19	7,9	3,6	15	1603	75
22	76	62	14	15	22	7,85	4	16	936	136
23	63	104	11	18	24	6,6	3,8	19,6	1956	126
24	96	80	9	14	21	7,6	3,4	22,7	736	71
25	92	96	8	10	14	7,29	4,4	9	1592	70
26	88	57	3	9	11	5,7	3,3	5,6	1285	47
27	69	86	16	21	25	6,7	4,4	21,9	1248	70
28	105	68	5	7	13	12,6	7,71	12,9	651	60
29	99	72	3	4	9	7,7	4,2	8,9	1307	52
30	96	89	6	10	19	8,7	4,8	7,3	1436	150
31	61	125	9	20	25	5,9	3,9	6,3	2377	102
32	85	103	10	12	20	10,6	5,5	8,8	1393	69
33	82	91	8	11	13	8,2	4,7	7,4	894	34
34	85	106	10	21	31	12,8	6,6	13,9	1160	121
35	100	80	8	13	21	11,5	8,1	14,3	714	79
36	88	72	4	6	12	12,2	6,3	7,8	862	76
37	70	91	14	14	18	5	3,4	4,5	1824	95
38	91	82	15	18	26	11,7	7	11,5	763	91
39	85	71	10	16	24	12,8	6,7	15	729	96
40	111	71	15	16	19	16,2	9	4,4	1084	120
41	90	100	10	14	24	11,1	6,6	16	1084	120
42	76	100	8	8	11	13,3	7,2	3,9	1019	33

CASO	FC	PAM	PVC	PCP	PMAP	DC	IC	RVSWI	RVS	RVP
43	83	90	10	11	12	6,7	3,7	12	1731	22
44	71	78	12	15	23	10,2	5,5	11,5	966	117
45	89	79	12	15	21	10,3	5	6,9	1069	86
46	113	87	13	10	17	7,2	4,6	2,2	1295	123
47	104	84	11	14	20	12,4	6,4	7,5	9,8	75
48	108	66	4	9	12	7,12	4,34	6,5	54	1141
49	94	99	5	8	10	6,4	44	3,2	1693	36
50	109	69	10	15	17	6,1	31	27	1525	52
51	92	112	14	14	21	7,4	4,7	4,8	1680	76
52	76	55	8	10	15	6,2	3,4	4,3	1092	64
53	82	67	12	15	19	6,2	3,7	4,3	1199	87
54	76	101	9	10	14	5,8	3,1	2,8	2377	103
55	78	78	12	12	18	7,1	3,7	11,6	1422	129
56	104	110	13	12	19	12,9	7,7	6,1	1003	72
57	97	63	16	18	27		5,4	8,3		134
58	100	87	7	11	17	14,4	7,4	10,1	859	64
59	77	97	9	12	21	10,1	5	10,6	1408	144
60	93	105	13	10	26	11	6,6	15,5	1147	157
61	69	44	13	19	28	8,4	4,4	12,9	567	165
62	75	98	9	17	23	10,3	5,3	13,5	1342	90
63	80	72	10	8	13	9,68	5,46	11,9	911	72
64	100	60	11	12	18	6,7	4,2	4	911	114
65	107	73	8	9	22	11,8	5,1	9,1	1014	203
66	79	95	9	9	17	5,26	3,35	12,1	1751	139
67	111	68	2	7	13	4,6	2,8	3,7	1147	173
68	93	77	10	9	17	17,5	8,6	8,8	624	75
69	67	73	19	20	26	6,8	3,4	4,9	1260	140
70	95	78	11	16	62	89	59	43,9	923	621
71	109	74	13	14	23	10,5	5,1	6,4	955	141
72	105	87	11	10	13	13,5	7,9	2	772	30
73	100	90	6	9	16	7,59	5,27	7,4	1262	105
74	108	113	13	11	17	97	5,4	2,4	1249	49
75	83	73	10	15	24	7,6	4,1	39	1228	175
76	117	70	12	12	19	8,6	4,6	3,7	1016	123
77	100	71	13	15	26	8,8	5,7	20,3	802	150
78	101	86	17	31	33	9,8	5,4	11,6	1022	301
79	69	69	6	8	16	6,8	3,6	7,2	1387	176
80	100	68	11	12	18	10,8	5,1	4,9	893	94
81	98	72	4	5	16	9,1	4,5	7,6	1197	194
82	92	75	5	9	16	6,5	3,8	6,1	1480	148
83	61	64	11	11	15	4,7	2,6	2,4	1606	121
84	56	99	9	16	21	6,7	3,8	11,1	1896	105
85	66	103	15	15	27	7,7	5,1	12,7	1366	186

CASO	FC	PAM	PVC	PCP	PMAP	DC	IC	RVSWI	RVS	RVP
86	98	82	12	11	19	11,7	6,1	5,9	914	104
87	69	62	13	13	19	5,7	3,4	4	1157	142
88	86	64	10	11	17	5,8	3,8	4,2	1132	126
89	92	82	9	9	17	10,5	6,1	7,2	964	183
90	104	75	17	19	31	10,8	6,6	26,9	694	143
91	67	71	10	14	21	8,1	4,4	9,8	1112	128
92	73	76	2	4	13	3,2	2	4	3008	366
93	84	61	4	9	15	5,4	3,4	6	1348	142
94	84	59	10	13	17	9,3	5,3	6	740	60
95	96	68	7	9	15	7,6	5,1	5,8	954	94
96	103	94	6	16	17	5,7	3,6	5,2	1972	22
97	91	96	10	12	18	9,2	4,7	5,7	1449	101
98	110	92	13	16	18	10,9	6,2	5,8	102,5	26
99	99	53	11	13	22	7,6	4,9	7,5	680	146
100	61	75	13	16	18	5,8	2,9	3,3	1682	54
101	82	87	5	5	12	6,85	4,36	8,6	1515	127
102	70	92	13	15	19	8,7	4,1	4,84	1525	77
103	72	89	12	14	21	7,6	4,4	7,5	1386	126
104	91	66	7	9	14	7,4	4,3	4,5	1091	54
105	79	79	9	11	18	6,4	3,4	5,2	1652	169
106	81	79	1	14	39	8,3	4,4	12,5	1427	256
107	86	77	6	14	21	13,5	6,8	15,7	837	41
108	68	75	9	11	14	4,5	2,6	2,6	2064	94
109	70	86	12	22	30	9,3	5,4	8,5	1090	69
110	56	72	11	14	18	5	3	5	1651	64
111	117	65	15	16	26	14,8	7,7	9,8	520	104
112	110	83	4	4	5	14,9	8,9	1,1	708	9
113	63	85	13	15	21	6,7	3,8	6,6	1511	126
114	80	64	9	11	19	8,2	5,2	8,9	841	122
115	113	88	3	4	8	7,9	4,9	3	1057	65
116	125	74	18	17	44	14	7,5	22,8	1217	337
117	66	61	10	12	17	7,6	4,3	6,2	964	93
118	87	97	17	14	19	3,6	2,3	0,7	2733	171
119	74	96	7	11	16	8,7	4,1	6,8	1729	97
120	95	93	9	10	15	5,5	3,1	2,7	2175	129
121	91	97	13	13	24	7,9	4,8	7,8	1407	184
122	89	105	12	13	21	86	4,6	6,4	1603	138
123	75	102	11	14	18	6,2	3,3	4,2	2205	97
124	84	110	17	18	24	5,4	3,4	3,9	2172	140
125	98	84	11	20	25	8,3	4,7	9,1	1249	86
126	90	79	8	8	18	12,5	5,9	8,9	963	136
127	80	80	8	17	22	8,3	4,2	10	1374	95
128	93	89	13	13	18	6,5	4,2	3,1	1438	61

CASO	FC	PAM	PVC	PCP	PMAP	DC	IC	RVSWI	RVS	RVP
129	101	67	8	8	12	7,3	5,1	2,1	929	83
130	88	97	18	24	30	11,6	5,6	10,3	1122	85