

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA:**  
**PNEUMOLOGIA**

**ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO PULMONAR  
SECUNDÁRIAS À CIRROSE HEPÁTICA**

***EDUARDO GARCIA***

- Tese apresentada como pré-requisito  
para obtenção do grau de Doutor.

- *Orientador: Prof. Dr. José Silva Moreira.*

**PORTO ALEGRE**

**1995**

---

***A MEUS PAIS ARY E NELZA***  
***A GISELE, MINHA NOIVA***

---

## **FICHA CATALOGRÁFICA**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca da Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

G216 Garcia, Eduardo

Alterações na função pulmonar secundárias à cirrose hepática / Eduardo Garcia; orient. José Silva Moreira - Porto Alegre: UFRGS, 1995.

120p.

Tese ( Doutorado ). - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Pneumologia.

1. Função Pulmonar. 2. Cirrose Hepática. 3. Moreira, José Silva. I. Título

C.D.D. 612.21

C.D.U. 612.2

## AGRADECIMENTOS

---

O presente trabalho é consequência de um esforço contínuo ao longo dos diversos anos de formação na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia . A essa, a sua direção, a seus profissionais e aos amigos que aqui forjei, o meu agradecimento.

- Ao Dr. José Silva Moreira, pelo permanente incentivo à pesquisa e à busca de respostas para os vários questionamentos tanto em nossa especialidade quanto em nossa existência.

- Ao Dr. Ajácio Bandeira de Mello Brandão pela idéia inicial e por todo o apoio prestado, assim como aos demais membros da Enfermaria 42 (Gastroenterologia ) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

- Ao Dr. Nelson da Silva Porto, por sua incansável luta em manter o espírito científico e, sobretudo, em praticar a verdadeira ciência, como exemplo de mestre, profissional e ser humano.

- Aos mestres do Pavilhão Pereira Filho, que, ao longo dos anos, permitiram nossa formação, enriquecendo a Pneumologia com conhecimento e experiência.

- Ao colega Américo de Oliveira Silvério, que, desde o primeiro momento, auxiliou neste trabalho, conheceu suas dificuldades e demonstrou sempre uma inigualável capacidade de transformá-las em soluções.

- Ao Laboratório de Função Pulmonar do Pavilhão Pereira Filho, que possibilitou a realização do estudo, principalmente aos seus funcionários e,

em especial, ao Dr. Adalberto Sperb Rubin, diretamente envolvido na execução dos exames.

- Ao Dr. João Carlos Prolla, pelo incentivo e pelas orientações, e por sua dedicação em coordenar, de forma exemplar, o Curso de pós-graduação em Pneumologia.

- Em especial, à Dra. Margareth Weidenbach-Gerbase pelas incontáveis orientações, pelos valiosos conselhos e por seu, acima de tudo, despreendimento em prol de uma causa científica.

- Aos colegas de minha Residência Médica, com os quais não adquiri somente conhecimentos, mas também aprendi a valorizar uma verdadeira amizade.

# SUMÁRIO

---

<b>1.ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....</b>	<b>4</b>
<b>2.RESUMO.....</b>	<b>5</b>
<b>3.ABSTRACT / RESUMÉ.....</b>	<b>7/9</b>
<b>4.LISTA DE QUADROS E TABELAS.....</b>	<b>11</b>
<b>5.LISTA DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES.....</b>	<b>12</b>
<b>6.INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
6.1. <i>CIRROSE HEPÁTICA</i> .....	14
6.1.1. Etiologia.....	15
6.1.2. Diagnóstico.....	17
6.1.3. Aspectos Clínicos.....	18
6.1.4. Associações Clínicas e Patológicas.....	19
6.2. <i>HIPOXEMIA ARTERIAL</i> .....	22
6.3. <i>A SÍNDROME HEPATOPULMONAR</i> .....	25
6.3.1. Revisão Histórica.....	25
6.3.2. Definição.....	28
6.3.3. Achados Clínicos.....	30
6.3.4. Fisiopatogenia.....	33
6.3.5. Diagnóstico.....	39
6.3.6. História Natural.....	44
6.3.7. Opções Terapêuticas.....	45
<b>7. OBJETIVOS.....</b>	<b>50</b>

<b>8. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	51
8.1. <i>DELINEAMENTO DA PESQUISA</i> .....	51
8.2. <i>CRITÉRIOS DE SELEÇÃO</i> .....	51
8.3. <i>CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO</i> <i>SELECIONADA</i> .....	53
8.4. <i>AVALIAÇÃO ESPECÍFICA DO GRUPO</i> .....	55
8.5. <i>AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR</i> .....	57
8.5.1. Calibração do Aparelho.....	58
8.5.2. Espirograma Simples.....	59
8.5.3. Volume Residual.....	60
8.5.4. Difusão do Monóxido de Carbono.....	61
8.6. <i>AVALIAÇÃO DOS GASES SANGÜÍNEOS</i> .....	63
8.6.1. Gasometria Arterial em Repouso.....	63
8.6.2. Gasometria Arterial em Esforço.....	65
8.6.3. Gasometria Arterial com Oxigênio a 100%.....	66
8.7. <i>AVALIAÇÃO DOS DADOS OBTIDOS</i> .....	67
8.7.1. Qualificação das Variáveis.....	67
8.7.2. Tratamento Estatístico dos Dados Obtidos.....	70
<b>9. RESULTADOS</b> .....	71
<b>10. DISCUSSÃO</b> .....	82
10.1. <i>A SELEÇÃO</i> .....	82
10.2. <i>A AVALIAÇÃO</i> .....	85
10.3. <i>OS RESULTADOS</i> .....	86
<b>11. CONCLUSÕES</b> .....	95
<b>12. COMENTÁRIOS</b> .....	96

<b>13. ANEXOS.....</b>	<b>97</b>
ANEXO I - PROTOCOLO DA PESQUISA.....	97
ANEXO II - ANÁLISE ESTATÍSTICA EMPREGADA.....	99
<b>14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>101</b>



## 1. ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ATS	American Thoracic Society
cmH <sub>2</sub> O	Centímetro de Água
CO	Monóxido de Carbono
CO <sub>2</sub>	Dióxido de Carbono
CO <sub>2</sub> T	Dióxido de Carbono Total
CVF	Capacidade Vital Forçada
DBPOC	Doença Broncopulmonar Obstrutiva Crônica
DLCO	Difusão do Monóxido de Carbono
GABA	Ácido Gama-aminobutírico
g/dl	Grama por decilitro
HCO <sub>3</sub>	Bicarbonato
Kg	Quilograma
Km/h	Quilômetro por hora
L	Litro
ml	Mililitro
min	Minuto
mmHg	Milímetro de mercúrio
O <sub>2</sub>	Oxigênio
%	Percentual
PaCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de CO <sub>2</sub> no sangue arterial
PaO <sub>2</sub>	Pressão parcial de O <sub>2</sub> no sangue arterial
pH	Potencial Hidrogeniônico
Rx	Raio-X
s	Segundo
SaO <sub>2</sub>	Saturação de Oxigênio no Sangue Arterial
TC	Tomografia Computadorizada

VEF 1	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VR	Volume Residual

## 2. RESUMO

A cirrose hepática e suas conseqüências há muito intrigam o médico, sobretudo pelo comprometimento multissistêmico e, também, porque a ciência médica ainda não desvendou boa parte dos aspectos bioquímicos e do metabolismo celular, que são afetados pela disfunção hepática crônica.

Embora descrita há mais de 100 anos sob uma forma um tanto empírica, a síndrome hepatopulmonar tem sido objeto de estudo e de interesse progressivamente maiores nas últimas décadas. Suas alterações e seus achados começaram, no entanto, a ser bem definidos somente há alguns anos. Não obstante, o mecanismo bioquímico etiopatogênico persiste na esfera da especulação.

A presença de hipoxemia arterial na cirrose hepática é fato bem documentado. Os mecanismos fisiopatogênicos estão sendo muito estudados. Admite-se que haja, acompanhando a doença do fígado, alterações na vasculatura pulmonar que determinem pequenos e inúmeros “shunts” artério-venosos. A presença de “shunts” anatômicos intrapulmonares, embora bem documentada, ocorre em pequena quantidade e dificilmente explicaria tão baixos níveis de oxigenação arterial, vistos nos pacientes cirróticos. Postula-se que ocorram alterações na dinâmica pulmonar e que a difusão dos gases possa estar comprometida.

Esse trabalho focaliza os aspectos referentes à função pulmonar e aos níveis de oxigenação arterial, em pacientes com cirrose hepática, nos quais excluem-se comorbidez pulmonar, cardíaca, ou hematológica graves. Posteriormente, eles foram submetidos à avaliação da função pulmonar através

da medida da capacidade vital forçada, volume expiratório forçado e volume residual, bem como medida de difusão do monóxido de carbono. Finalmente, avaliou-se a oxigenação arterial através da realização de gasometrias arteriais em repouso e com oxigênio a 100%.

A análise dos resultados obtidos permitiu observar a presença de fluxos e volumes pulmonares normais ( médias de: CVF = 104,6 %; VEF 1 = 101,7 %; Volume Residual = 114,3% ) e difusão diminuída ( média = 70,48 % ) em relação ao previsto.

A avaliação dos gases arteriais constatou uma PaO<sub>2</sub> média de 82,48mmHg ao repouso e de 518,2mmHg quando inspirado oxigênio a 100 %. Não foram observadas correlações entre os níveis de PaO<sub>2</sub> ( repouso e com oxigênio ) e a difusão.

Nesse estudo, os fluxos e volumes pulmonares foram normais em relação ao previsto; porém, a difusão do monóxido de carbono mostrou-se diminuída. Essa difusão diminuída permite corroborar a idéia até então existente do chamado distúrbio difusão-perfusão, como um dos mecanismos envolvidos na fisiopatogenia da síndrome hepatopulmonar, mesmo sem evidência de “shunt”artério-venoso morfológico intrapulmonar.

### 3. ABSTRACT

Hepatic cirrhosis and its consequences have intrigued doctors for a long time, specially by its multi-systemic extent and also because the Medical Science has not yet revealed a great part of the aspects of biochemical and cellular metabolism which are affected by chronic hepatic malfunction.

Although written more than a hundred years ago in a rather empirical way, hepatopulmonary syndrome has been studied and progressively focused over the last decades. Its modifications and findings, however, were well defined only some years ago. Nevertheless, the aetiopathogenic biochemical mechanism is still being speculated.

The presence of arterial hypoxaemia in hepatic cirrhosis is a well-documented fact. The physiopathogenic mechanisms are being widely studied. It is assumed that there are alterations on the pulmonary vascularity which determine small and numerous arterial-venous shunts. The presence of anatomic intrapulmonary shunts, although present and well documented, is low in quantity and they could hardly explain such low levels of arterial oxygenation in cirrhotic patients. It is a premise that alterations occur in the pulmonary dynamics and that the diffusion of gases may be altered.

This paper focuses on the aspects related to the pulmonary function and to the arterial oxygenation levels, in patients diagnosed of hepatic cirrhosis, without serious pulmonary, cardiac or haematologic morbidity. They are later submitted to a pulmonary function evaluation through the measurement of the forced vital capacity, forced expiratory volume and residual volume as well as diffusion measurement of carbon monoxide. Finally, it evaluates the arterial

oxygenation through arterial gasometry in resting condition and with oxygen to 100%.

The analysis of the results obtained allowed us to observe the presence of normal pulmonary fluxes and volumes ( average quantities of: FVC = 104,6 %; FEV 1 = 101,7%; Residual Volume = 114,3% ), and diffusion was diminished ( average = 70,48% ) in relation to what was expected.

The evaluation of the arterial gases came to an average PaO<sub>2</sub> of 82,48 mmHg in resting condition and 518, 2 mmHg when oxygen is inspired at 100%. No correlations among the PaO<sub>2</sub> ( in resting conditions and with oxygen ) and diffusion capacity were observed.

In this study, the fluxes and pulmonary volumes were normal in relation to what was expected; however, the diffusion of carbon monoxide presented itself diminished. This diminished diffusion corroborates the existing idea of the so-called diffusion-perfusion disturbance as one of the mechanisms involved in the physiopathogeny of the hepatic pulmonary syndrome, even without evidence of intrapulmonary morphological arterial-venous shunt.

### 3. RESUMÉ

La cirrhose hépatique et ses conséquences il y a longtemps intriguent le médecin, surtout, par l'engagement multisystémique et parce que la science médicale n'a pas encore dévoilé bonne partie des aspects biochimiques et du métabolisme cellulaire, qui sont affectés par la disfonction hépatique chronique.

Bien que décrite il y a plus de cent ans sous une forme de même qu'empirique, la syndrome hépatopulmonaire est un objet d'étude et d'intérêt progressivement plus grands dans les dernières décades. Ses altérations et ses troubles commencent, cependant, seulement il y a quelques ans, à être bien définies. Nonobstant le mécanisme biochimique et étiopathogène persiste dans la sphère de la spéculation.

La présence d'hypoxémie artérielle de la cirrhose hépatique c'est un fait bien documenté. Les mécanismes physiopathogènes sont en train d'être étudiés. On admet qu'il y a des altérations dans la vasculature pulmonaire que déterminent petits et innombrables "shunts" artério-veineux. La présence de "shunts" anatomiques intrapulmonaires quoique présents et bien documentés sont en petite quantité et difficilement expliqueraient si bas niveaux d'oxygénation artérielle. On postule que surviennent des altérations dans la dynamique pulmonaire et que la diffusion des gaz peut être compromise.

Ce travail met en évidence les aspects afférents à la fonction pulmonaire et aux niveaux d'oxygénation artérielle. Initialement sélectionne patients avec diagnostic de cirrhose hépatique, excluant comorbidité pulmonaire,

cardiaque, ou hématoLOGIE graves. Postérieurement sont soumis à une évaluation de la fonction pulmonaire au travers de la mesure de la capacité vitale forcée, volume expiratoire forcé, et volume résiduel, bien comme mesure de la diffusion avec monoxyde de carbone. Finalement évalue l'oxygénation artérielle au travers de la réalisation de gazométries artérielles en repos et avec oxygène à 100%.

L'analyse des résultats obtenus a permis d'observer la présence de flux et volumes pulmonaires normaux ( moyenne de : CVF = 104,6%; VEF 1 = 101,7%; volume résiduel = 114,3 % ), et diffusion diminuée ( moyenne = 70,48%) en relation au prévu.

L'évaluation des gaz artériels a constaté une PaO<sub>2</sub> moyenne de 82,48 mmHg au repos et de 518,2 mmHg quand l'oxygène a été inspiré à 100%. N'ont été observées corrélations entre les niveaux de PaO<sub>2</sub> ( repos et avec oxygène ) et diffusion.

Dans cette étude, le flux et volumes pulmonaires ont été normaux en relation au prévu; cependant la diffusion avec monoxyde de carbone s'est montré diminuée. Cette diffusion diminuée permis de corroborer à l'idée jusqu'au présent existant de l'appelé trouble diffusion-perffusion, comme un des mécanismes enveloppés dans la physiopathogénie de la syndrôme hépatopulmonaire, même sans évidence de "shunt" artério-veineux morphologique intrapulmonaire.

## 4. LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADRO I - Fatores etiológicos da cirrose hepática.....16

QUADRO II - Investigações gerais realizadas nos pacientes com cirrose hepática.....18

QUADRO III - Componentes do sistema respiratório e causas comuns de hipoxemia arterial.....24

QUADRO IV - Como os pulmões podem ser afetados em pacientes com doença hepática em estágio terminal.....30

QUADRO V - Distúrbios humorais que podem levar a distúrbios na relação difusão-perfusão em pacientes com cirrose hepática.....36

QUADRO VI - Critérios de exclusão utilizados na seleção de pacientes com cirrose hepática.....52

QUADRO VII - Parâmetros empregados na avaliação dos gases sanguíneos arteriais.....64



QUADRO VIII - Variáveis avaliadas no presente trabalho.....68

TABELA I - Etiologia da cirrose hepática nos 33 pacientes selecionados.....55

TABELA II - Características gerais e valores individuais de idade, CVF, VEF1, VR, DIFUSÃO, PaO2 em repouso e com O2 a 100% nos 33 pacientes estudados.....72

TABELA III - Valores médios do gradiente alvéolo-arterial por intervalos nos 33 pacientes estudados.....79

## 5. LISTA DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Aspecto físico de um paciente com cirrose hepática e hipoxemia arterial.....32

Figura 2 - Dilatação pulmonar pré-capilar e desequilíbrio na oxigenação do capilar alveolar pulmonar.....37

Figura 3 - Aspecto radiológico do pulmão de um paciente com síndrome hepatopulmonar.....40

Figura 4 - Aspecto de tomografia computadorizada de tórax de paciente

com	síndrome
hepatopulmonar.....	41
Figura 5 - O emprego do ecocardiograma no diagnóstico de “shunt” intrapulmonar	
arterial.....	42
Figura 6 - Níveis de hemoglobinemia por sexo observados nos 33	
pacientes avaliados com cirrose	
hepática.....	56
Figura 7 - Prevalência do hipocratismo digital nos 33 pacientes avaliados	
com cirrose	
hepática.....	57
Figura 8 - Painel frontal do espirômetro Collins.....	58
Figura 9 - Painel frontal do analisador de gases sanguíneos Ciba-Corning	
.....	64
Figura 10 - Aspecto frontal da esteira ergométrica empregada na avaliação	
gasométrica dos 33 pacientes com cirrose	
hepática.....	66
Figura 11 - Frequência dos valores de CVF observados nos 33 pacientes	
avaliados com cirrose	
hepática.....	73
Figura 12 - Frequência dos valores de VEF 1 observados nos 33 pacientes	
avaliados com cirrose	
hepática.....	74
Figura 13 - Frequência dos valores de VR observados nos 33 pacientes	
avaliados com cirrose	
hepática.....	75

Figura 14 -Comparação dos valores obtidos para a difusão nos 33  
pacientes com cirrose hepática e dos valores dos  
controles....76

Figura 15 - Frequência dos valores de PaO2 em repouso observados nos  
33  
pacientes avaliados com cirrose  
hepática.....77

Figura 16 - Frequência dos valores de PaO2 sob O2 a 100% observados  
nos 33 pacientes avaliados com cirrose  
hepática.....78

Figura 17 - Correlação entre gradiente alvéolo-arterial e PaO2 em  
repouso.....79

Figura 18 - Comparação dos valores de Sat. O2 na hemoglobina em  
repouso e com O2 a  
100%.....81

## 6. INTRODUÇÃO

### 6.1 - *CIRROSE HEPÁTICA*

A cirrose hepática é definida, anatomicamente, como um processo difuso inflamatório que evolui para a fibrose e a formação de nódulos no fígado. Essas modificações são precedidas de necrose hepatocelular. Embora possam ser diversas as causas dessa doença, o resultado final é o mesmo.

A produção da cirrose, isto é, o processo que determina a evolução do fígado para a cirrose, depende de determinadas respostas desse órgão a um certo agente agressor. Essas respostas são limitadas e, entre elas, talvez as mais importantes sejam o colapso dos lóbulos hepáticos, a formação de fibrose difusa dos septos e a regeneração hepatocitária, formando nódulos.

Embora a importância da etiologia do processo, os achados finais dessa doença são iguais ou, pelo menos, muito semelhantes. Seguindo o processo de necrose hepatocelular, ocorre a fibrose, sendo que novos fibroblastos formam-se ao redor das células hepáticas necróticas e dos ductos proliferados, e essa progride de um estado reversível para um irreversível quando septos permanentes acelulares se desenvolvem nos espaços porta e no parênquima hepático.

A distribuição dos septos fibróticos varia de acordo com o agente causal, citando-se, como exemplos, a hemocromatose, cujo ferro excita a fibrose da zona portal, e o alcoolismo, que determina predominância da fibrose na veia centro-lobular .

Existem três tipos anatômicos de cirrose hepática: micronodular, macronodular e mista.

A cirrose micronodular é caracterizada por espessamento, por septos regulares, por pequenos nódulos regenerantes, com menos do que 3 milímetros de diâmetro, variando pouco em sua forma.

Já a cirrose do tipo macronodular é caracterizada por septos e nódulos, com mais do que 3 milímetros de diâmetro, de formas variáveis e por lóbulos normais nos grandes nódulos. A sua regeneração é vista por grandes células com grandes núcleos e por lâminas celulares de espessura variável.

A regeneração de uma cirrose micronodular resulta em um aspecto macronodular ou misto. Com o tempo, o tipo micronodular pode evoluir para o macronodular ( FAUERHOLDT, L. e col., 1983 ).

### 6.1.1 - Etiologia

Existem causas bem definidas para a cirrose, como as demonstradas no quadro I . Essas causas já estão correlacionadas com o conseqüente desenvolvimento da cirrose hepática; no entanto, existem outros fatores ditos possíveis de levar à cirrose hepática, entre esses, a subnutrição, certas infecções tais como a sífilis - quando o acometimento for no período neonatal ( não na vida adulta ) - e também a esquistossomose, cujos ovos excitariam a reação tecidual fibrótica nas zonas portais. Lesões granulomatosas do tipo brucelose, tuberculose, sarcoidose, por exemplo, levam à fibrose, mas não determinam regeneração nodular.

Colocado dentro de uma única nomenclatura, existe um grupo bem heterogêneo: a cirrose dita criptogênica. A etiologia desconhecida varia em

frequência nas diversas partes do mundo, obviamente em dependência direta dos métodos e do desenvolvimento científico e tecnológico disponíveis que determinam uma maior ou menor capacidade diagnóstica.

Quadro I - FATORES ETIOLÓGICOS DA CIRROSE HEPÁTICA.

ETIOLOGIA DA CIRROSE HEPÁTICA

- Hepatite viral ( B, C e D );
- Álcool;
- Causa Metabólica:
  - sobrecarga de ferro;
  - deficiência de alfa-1 antitripsina;
  - glicogenose tipo IV;
  - galactosemia;
  - tirosinemia;
  - doença de Wilson;
  - outras.
- Colestase ( cirrose biliar );
- Síndrome de Budd-Chiari;
- Insuficiência cardíaca ;
- Causa Imunológica ( hepatite autoimune);
- Toxinas e drogas ( por exemplo, amiodarona, metotrexate );
- Sem Causa Determinada (Criptogênica ).

### 6.1.2 - Diagnóstico

O diagnóstico anatômico da cirrose hepática depende da demonstração de nódulos hepáticos combinados com fibrose. Utilizando métodos tais como a laparoscopia ou laparotomia possibilita-se a visualização direta das lesões, bem como a realização da biópsia hepática.

Através da utilização da ultrassonografia abdominal, a cirrose é sugerida através da observação de irregularidades na textura e nodularidade na superfície hepática, além do aumento da ecogenicidade hepática. O lobo caudado é extensamente envolvido em relação ao lobo direito (GIORGIO, A. e col., 1986).

A tomografia computadorizada (TC) de abdômen também serve para o diagnóstico de cirrose hepática e de muitas de suas complicações. Nos estágios iniciais da doença os achados podem ser inespecíficos tais como a esteatose hepática. Em estágios mais avançados o contorno hepático torna-se nodular, há redução do tamanho do órgão. Após a injeção de contraste, o sistema venoso portal pode ser observado, a veia hepática identificada, além de permitir a observação de circulação colateral e a esplenomegalia, os quais podem confirmar o diagnóstico de hipertensão portal.

A biópsia hepática, em geral, possibilita o diagnóstico de cirrose hepática, além de oferecer dados relativos à etiologia e à atividade do processo. No entanto, nem sempre é tão fácil obter as lesões características - reticulina e colágeno corados, identificando fibrose ao redor de um nódulo. A anatomia patológica utiliza-se, também, de critérios diagnósticos auxiliares, que incluem a ausência dos espaços portais e arranjos vasculares anormais, bem como a presença de nódulos com septos fibrosos e a variabilidade na forma da célula hepática, entre outros achados (SCHEUER, P.J., 1988 e MACSWEEN, R.N.M. e col., 1987).



## Quadro II- Investigações gerais no paciente com cirrose hepática.

Ocupação, idade, sexo, domicílio;	- Investigações específicas:
- História clínica:	Bioquímica:
Fadiga e perda de peso;	- concentração de bilirrubinas;
Anorexia e dispepsia flatulenta;	- concentração de fosfatase alcalina;
Dor abdominal;	- conc. albumina e globulinas;
Icterícia, alteração na cor de urina/fezes	- imunoglobulinas;
Hemorragias( epistaxe, melena,	- conc. de transaminases.
hematêmese, pele, etc );	Se ascite presente:
Perda de libido;	- natremia, potassemia, níveis de
História prévia de icterícia, hepatite,	uréia e cloretos;
ingesta de drogas, transfusão sanguínea;	- peso diário;
Consumo de álcool;	- volume urinário 24 horas e
Hereditário.	excreção de sódio urinário;
- Exame físico:	Imunologia:
Estado nutricional, febre, “fedor	- anticorpos mitocondrial, nuclear e
hepaticus”, icterícia, púrpura, pigmentação,	músculo liso.
hipocratismo digital, aranhas vasculares,	- antígeno de Hepatite B, anti HCV e
eritema palmar, ginecomastia, atrofia	outros marcadores da hepatite.
testicular, distribuição de pêlos corporais,	- alfa-feto-proteína.
aumento de volume da parótida, contratura	Hematologia:
de Dupuytren. Ascite, circulação colateral na	- hemoglobina, hematócrito,
superfície abdominal. Edema periférico.	contagem de leucócitos e plaquetas, tempo
Alterações na função neurológica: estupor,	de protrombina.
tremor, distúrbios de função mental.	Endoscopia.
	Biópsia hepática.
	TC de abdômen/ ultrassonografia.

\* Adaptado de Sherlock, S., Diseases of the Liver and Biliary System. Ninth edition. Blackwell Publications, 1993.

### 6.1.3 - Aspectos Clínicos

A cirrose hepática, independente de outros achados clínicos característicos, peculiares a cada causa específica, resulta em dois eventos maiores: insuficiência hepatocelular e hipertensão portal.

A investigação clínica da cirrose inclui desde história e exame físico detalhados, até exames laboratoriais, como se observa no quadro II .

A insuficiência hepática pode determinar achados tais como icterícia, ascite, encefalopatia, diminuição da albumina sérica, elevação dos níveis de transaminases e deficiência de protrombina.

A hipertensão portal pode ser evidenciada por esplenomegalia, varizes esofágicas e, mais recentemente, através de métodos de medida da pressão no sistema porta.

A evolução da doença pode ser acompanhada por seguimento clínico, laboratorial e através de observações histológicas, podendo ser classificada como progressiva, regressiva ou estacionária.

#### 6.1.4 - Associações Clínicas e Patológicas

Outros órgãos e sistemas são acometidos direta ou indiretamente pela insuficiência hepática. Abaixo são listadas algumas das principais e mais comuns associações:

- esplenomegalia e circulação abdominal colateral;
- varizes esofágicas;
- esteatorréia ( diminuição de sais biliares );
- deficiência nutricional;
- hérnias abdominais ( são comuns com ascite );
- câncer hepático primário;
- litíase biliar;
- hipocratismo digital e osteoartropatia hipertrófica ( sobretudo em cirrose biliar );
- aumento das glândulas parótidas;
- contratatura de Dupuytren;
- síndrome hépato-renal;
- infecções;
- metabolismo de drogas reduzido;
- síndrome hepatopulmonar.

Dentre as associações com outros sistemas, cabe salientar com enfoque especial aquela do pulmão ( síndrome hepatopulmonar ). Para abordar-se um pouco mais sobre essa associação, deve-se entender melhor o espectro da insuficiência hepatocelular.

A insuficiência hepatocelular pode complicar quase todas as formas de doença hepática. Pode seguir hepatite viral aguda, cirrose, gestação, hepatite por drogas, oclusão de veias hepáticas, entre outras. Essa insuficiência é uma síndrome mais funcional do que anatômica e pode determinar os seguintes achados:

- piora do estado geral ;
- icterícia;
- febre;
- alterações neurológicas ;
- ascite;
- alterações no metabolismo do nitrogênio;
- alterações cutâneas e endócrinas;
- distúrbios da coagulabilidade sangüínea;
- alterações circulatórias e pulmonares.

Exatamente esse último achado é que interessa ser mais bem entendido.

A presença de vasodilatação capilar está associada a todos os tipos de insuficiência hepatocelular ( SHERLOCK, S., 1990 ). O fluxo sangüíneo periférico está aumentado, e isso é devido, principalmente, a um aumento no fluxo sangüíneo cutâneo. O fluxo sangüíneo esplênico também sofre aumento. O fluxo renal está diminuído, particularmente na região cortical. O débito cardíaco está aumentado, o que se observa através de taquicardia, impulso precordial e freqüentemente sopro sistólico de ejeção.

A pressão arterial sistêmica está diminuída e, na fase terminal, ela pode reduzir ainda mais o fluxo sangüíneo renal. A resistência vascular periférica está diminuída. A diferença artério-venosa de oxigênio pode estar aumentada. Em pacientes com cirrose, o consumo de oxigênio está diminuído, e

a oxidação tecidual é anormal (MOREAU, R. et al, 1989 ). Esses achados têm sido relacionados com a circulação hiperdinâmica e comunicações artério-venosas. Dessa forma, o estado de vasodilatação, assim chamado, produzido pela insuficiência hepatocelular, pode contribuir para uma hipóxia tecidual difusa.

O tônus vasomotor está diminuído, evidenciado pela vasoconstrição reduzida em resposta à manobra de Valsalva, por exemplo, como observaram Lunzer e colaboradores em 1973, estudando a reatividade neurovascular e o fluxo sangüíneo em pacientes com doença hepática. Parece possível, pois, que grande número de anastomoses artério-venosas, normalmente presentes, mas não funcionalmente ativas, possam ser abertas sob influência de uma substância vasodilatadora cuja origem e características bioquímicas ainda não estejam elucidadas. O fígado doente pode produzir tal substância ou deixar de metabolizá-la ( LUNZER, M.R., e col, 1973 ).

O volume sangüíneo central, ou seja, para coração, pulmões e árvore arterial central está reduzido ( HENRIKSEN, J.H., 1989 ). Isso acaba estimulando os barorreceptores na aorta e seio carotídeo, o que determina um aumento do tônus simpático, o qual se torna hiperativo cronicamente.

A natureza da vasodilatação permanece desconhecida, embora especulações haja a respeito. Provavelmente trata-se de uma substância que deixe de ser metabolizada pelo fígado, ou não seja sintetizada, ou ainda não chegue ao fígado devido a comunicações intra ou extra-hepáticas porto-sistêmicas.

Dentre essas possíveis substâncias, o ácido gama-aminobutírico (GABA) é um dos candidatos. É um potente neurotransmissor, sintetizado pela mucosa intestinal e por bactérias anaeróbicas no intestino. Em doença hepática sistêmica, a depuração do GABA está prejudicada, o que pode causar hipotensão e relaxamento da musculatura lisa ( MINUK, G.Y., 1988 ).

Diversas outras substâncias podem estar envolvidas, tais como o peptídeo intestinal vasoativo, substância P, óxido nítrico, entre outros ( BENDSTEN, F. e col., 1991 ); porém, pouco efeito essas substâncias têm demonstrado sobre a circulação portal.

Prostaglandinas ( Prostaglandina E1, E2 e I2 ) têm ações vasodilatadoras e podem ser liberadas na circulação portal em pacientes com doença hepática crônica ( WERNZE, H., 1986 ).

Alterações pulmonares podem estar presentes em cerca de um terço dos pacientes com cirrose hepática descompensada, com diminuição da saturação arterial de oxigênio e algumas vezes com cianose ( RODMAN, T., 1959; SALEM, O., 1989 ). Muitas hipóteses são colocadas na tentativa de elucidar o mecanismo de tais alterações. Esse assunto será melhor abordado na seção intitulada “Síndrome Hepatopulmonar “.

## 6.2 - HIPOXEMIA ARTERIAL

Hipoxemia arterial é um achado observado em cerca de 30% dos pacientes com cirrose hepática, independente de sua etiologia. A presença de hipoxemia arterial pode se dever a diversas causas : ambiental, pulmonar, cardíaca, circulatória, entre outras.

A detecção de hipoxemia arterial pode ser realizada por vários métodos, desde o clínico ( evidenciado por cianose ), até a determinação dos gases arteriais ( gasometria arterial ): uma saturação de hemoglobina menor do que 90% usualmente corresponde a uma pressão parcial de oxigênio menor do que 60 mmHg, o que compromete seriamente a oxigenação tecidual.

A maior função do sistema respiratório é prover uma adequada troca de oxigênio e dióxido de carbono entre o sangue e o ar ambiente. Normalmente, o sistema transfere oxigênio suficiente para saturar a hemoglobina circulante e eliminar quantidade de dióxido de carbono para manter um pH normal. A presença de hipoxemia arterial significa, por sua vez, a falência de parte desse mecanismo e pode dever-se a muitas causas, que, sucintamente, se comentará a seguir.

A insuficiência respiratória pode ser dividida em dois grandes grupos de acordo com o tipo de estrutura do aparelho respiratório que estiver primariamente comprometida: insuficiência ventilatória hipercápnica, que ocorre quando há hipoxemia arterial associada à retenção de CO<sub>2</sub> ( PaCO<sub>2</sub> > 45-55 mmHg ), e conseqüente acidose respiratória ( pH < 7,35 ). Dentre as causas possíveis, estão aquelas que levam a um aumento na produção do CO<sub>2</sub>, como a sepse, por exemplo, a um aumento do espaço morto e a uma diminuição da ventilação-minuto. A insuficiência respiratória hipóxica ocorre quando as trocas gasosas estão comprometidas ( PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg ou SaO<sub>2</sub> < 90% ). Dentre as causas possíveis desse tipo de insuficiência respiratória estão o “shunt”artério-venoso, os distúrbios na relação ventilação-perfusão, a baixa fração inspirada de oxigênio, os distúrbios da difusão, entre outras.

Genericamente, os seguintes mecanismos fisiopatológicos podem estar implicados na determinação do surgimento da hipoxemia arterial ( FISHMAN, A.P., 1980 ):

A- Insuficiência de oxigenação: Uma diminuição da pressão parcial de oxigênio pode ser causada por desequilíbrio entre ventilação e perfusão, algum tipo de comunicação direita-esquerda de circulação intrapulmonar, distúrbio da difusão na membrana alvéolo-capilar e hipoventilação alveolar.

A.1 - Distúrbio da relação ventilação-perfusão - Presente no pulmão normal, mas de grau mínimo, deixa essa relação em torno de 1(um). Em doença de via aérea ou parênquima, isso se acentua, levando ao desequilíbrio pela diminuição da ventilação em comparação com uma perfusão ainda normal.

A.2 - Comunicações intrapulmonares da direita para a esquerda - Ocorrem quando o fluxo sanguíneo pulmonar mantido não é correspondido pela ventilação diminuída. Por exemplo, na pneumonia alveolar, os alvéolos pulmonares são preenchidos por secreção, e, embora perfundidos, não são adequadamente ventilados. A hipoxemia, durante essas condições, é refratária a aumentos na fração inspiratória de oxigênio.

A.3 - Alterações na difusão através da membrana alvéolo-capilar - Determinam uma maior dificuldade de passagem do oxigênio do alvéolo para o vaso sanguíneo e podem ser determinadas por fibrose pulmonar, por exemplo.

A.4 - Baixa pressão de oxigênio no ar inspirado - Ocorre em determinadas situações tais como em grandes altitudes, por menor pressão atmosférica, onde a rarefação do oxigênio pode determinar uma insuficiente fração inspirada de oxigênio.

Quadro III - Componentes do sistema respiratório e causas comuns de disfunção.

COMPONENTE	DISFUNÇÃO
<b>PULMÕES</b>	
Vias aéreas	Laringoespasma, asma, DBPOC, corpo estranho
Parênquima	Síndrome da distrição respiratória do adulto, pneumonia, fibrose, enfisema
Vasculatura	Embolia pulmonar, edema pulmonar cardiogênico e não cardiogênico
<b>BOMBA (FOLE)</b>	
Sistema nervoso central	Superdosagem ( fármacos, drogas ), acidente vascular cerebral, lesão medular, hipotireoidismo.
Sistema nervoso periférico	Síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, tétano, fadiga musc. inspiratória
Caixa torácica e abdômen	Trauma, cifoescoliose, cirurgia torácica ou abdominal superior.

B - Insuficiência de ventilação - Ocorre em situações tais como aumento do espaço morto ( áreas ventiladas, porém, não profundidas ), bem

como diminuição da ventilação total por minuto, por distúrbios do sistema nervoso central e outros, conforme citado no quadro III.



### 6.3 - A SÍNDROME HEPATOPULMONAR

A síndrome hepatopulmonar é uma relação clínica existente entre disfunção hepática e a existência de dilatações vasculares pulmonares, as quais podem resultar em concentrações arteriais de oxigênio abaixo da normalidade ( SHERLOCK, S., 1993; RODRIGUEZ-ROISIN, R., 1992 ).

#### 6.3.1 - Revisão Histórica

A primeira descrição publicada sobre uma interação entre fígado e pulmão data de 1884, feita por Flückiger sob o título original “ Vorkommen von trommelschlägel-förmigen Fingerendphalangen ohne chronische Veränderungen an den Lungen oder am Herzen “( Wien Med Wochenschr 1884; 34: 1457 ). Tratava-se de uma observação clínica que descrevia a coexistência de cianose, hipocratismo digital e cirrose hepática, presumivelmente causada por sífilis, em uma mulher de 37 anos de idade.

Um relato mais tardio, feito por Snell em 1935 ( SNELL, A.M., 1935), também descreve três pacientes com doença hepática crônica, que apresentavam dessaturação da hemoglobina. Era mais uma observação clínica, sem abordagem dos possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

Já em 1956, Rydell e Hoffbauer foram os primeiros a delinear a fisiopatologia da diminuída saturação de oxigênio arterial, como uma complicação progressiva da falência hepática. Eles descreveram um caso de um jovem com 17 anos de idade, que apresentava hepatoesplenomegalia, ascite e icterícia complicadas por uma comunicação ( “shunt” ) artério-venosa intrapulmonar, calculada como sendo de cerca de 40% do débito cardíaco, quando o esperado é até 5%. Obtiveram uma saturação de hemoglobina de 73 % ( o que corresponde a uma pressão parcial de oxigênio em torno de 45 mmHg ). Relataram ainda, como curiosidade, o fato de que a cianose do paciente diminuía ou até desaparecia quando submetido a oxigênio a 100%. Foi realizada uma biópsia pulmonar a céu aberto a qual não foi conclusiva. Acompanharam o

paciente por cerca de oito anos, até a sua morte, realizando reavaliações periódicas e constatando piora progressiva de função hepática e insuficiência cardíaca. Posteriormente, na autópsia, observaram “shunts” diretos entre artérias e veias pulmonares, bem como comunicações artério-venosas pulmonares extremamente dilatadas, sobretudo na periferia dos pulmões ( RYDELL R., HOFFBAUER, F.W., 1956 ).

Calabresi e Abelmann, em 1957, descreveram a existência de anastomoses porto-cava e porto-pulmonares em cirrose hepática e na insuficiência cardíaca, através de 20 autópsias, durante as quais injetava-se contraste na veia porta. A seguir, ligava-se sucessivamente essa, os vasos esplênicos e ambas as cavas junto ao átrio direito. A aorta e a artéria pulmonar foram ligadas junto a seu ponto de origem. Removeram em bloco a víscera e submeteram-na a radiogramas seriados. Em todos os casos de cirrose ( 10 casos ), anastomoses porto-cava foram proeminentes. Em quatro casos de cirrose, foram observadas anastomoses entre o plexo venoso mediastinal e as veias brônquicas. Em dois casos, o material injetado foi observado nas veias pulmonares e no átrio esquerdo ( CALABRESI, P., ABELMANN, W. , 1957 ).

Rodman e Hurwitz, em 1959, e Heinemann e col., em 1960, afastaram a possibilidade de que alterações na curva de dissociação do oxigênio fossem a causa de hipoxemia arterial, uma vez que não reproduziram em seus trabalhos os achados encontrados por Keys e Snell em 1938, nos quais evidenciaram-se alterações na curva de dissociação da hemoglobina-oxigênio, ou seja, uma diminuição da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio ( RODMAN e HURWITZ, 1959; HEINEMANN e col., 1960 ) ( KEYS E SNELL, 1938 ).

Em 1960, Fritts e colaboradores, utilizando kriptônio radioativo, não conseguiram demonstrar a presença de “shunts” artério-venosos intrapulmonares; no entanto, essa técnica permite apenas visualizar “shunts” anatômicos e não permite identificar “shunts” ditos funcionais ( FRITTS, 1960 ).

Outros relatos seguiram-se a esse, tentando demonstrar a presença de “shunts” artério-venosos, intra-pulmonares e porto-pulmonares como sendo a causa da hipoxemia nos pacientes com cirrose hepática . Stanley Shaldon, em

1961, injetou soluções com kriptônio radioativo no sistema venoso esplênico. Esse isótopo radioativo é rapidamente removido da circulação em contato com o ar alveolar. Assim, a presença desse isótopo na circulação arterial lhe conferia, nesse estudo, a certeza da comunicação artério-venosa tipo “shunt”. Observou tal achado em apenas 1 dos 12 pacientes estudados ( SHALDON, S., 1961 ).

Caldwell, Fritts e Cournand, em 1965, chamam a atenção para as taxas anormais de saturação da hemoglobina pelo oxigênio nos pacientes cirróticos, sugerindo que poderia haver anormalidade na curva de dissociação do oxigênio, mas que, certamente, a sua contribuição para a hipoxemia arterial seria muito pequena ( CALDWELL e col., 1965 ).

Em 1966, Berthelot e colaboradores documentaram, através de achados de autópsias feitas em pacientes com diagnóstico prévio de cirrose hepática, a presença de dilatações pré-capilares difusas, variando de 15 a 150  $\mu\text{m}$  no seu diâmetro, bem como “aranhas” vasculares artério-venosas na pleura das bases pulmonares. Encontraram ainda a presença de malformações artério-venosas nos pacientes cirróticos que apresentavam hipoxemia arterial ( BERTHELOT, P., WALKER, J.G., SHERLOCK, S., 1966 ).

Daoud, Reeves e Schaefer, em 1972, observaram a falência do reflexo de vasoconstrição arterial pulmonar quando submetiam cirróticos à hipóxia aguda, ou seja, um outro mecanismo passa a ser considerado: a perda ou atenuação do reflexo vasoconstritor em resposta à hipóxia aguda ( DAOUD e col., 1972 ).

Em 1977, Kennedy e Knudson relataram o caso de um paciente com cirrose hepática que apresentava hipoxemia arterial agravada durante o exercício. Foram os primeiros a utilizar a nomenclatura “Síndrome Hepatopulmonar ” em analogia a já conhecida síndrome hépato-renal, por acreditarem tratar-se de semelhante mecanismo etiopatogênico ( KENNEDY, T.C., KNUDSON, R.J., 1977 ).

Um ano após, Davis e colaboradores usaram o termo “desequilíbrio alvéolo-capilar da oxigenação ”, em detrimento do termo “shunt” para explicar a hipoxemia em pacientes com cirrose hepática, por acreditarem tratar-se de uma

disfunção com vários achados, não somente aquele do “shunt” como inicialmente sugerido.

Diversos estudos seguiram-se a esses precursores, proliferando-se sobretudo na década vigente; no entanto, hoje ainda não se conhece a exata incidência dessa síndrome. Seus mecanismos começam a ser estabelecidos, embora haja muita controvérsia. Acredita-se tratar-se de disfunção em vários níveis e hoje admite-se a existência da forma dita “branda” da síndrome hepatopulmonar que estaria presente em maior número do que atualmente se conhece. Naejie e colaboradores encontraram em sua série uma prevalência de 70% dos pacientes cirróticos com pressão arterial de oxigênio menor do que 60mmHg ao ar ambiente, ou seja, encontram hipoxemia arterial em cerca de 70% dos pacientes cirróticos ( NAEJIE, R. e col., 1981 ).

Stoller e colaboradores realizaram estudo, demonstrando a redução do hipocratismo digital e do “shunt” artério-venoso intrapulmonar em pacientes submetidos à transplante hepático ( STOLLER, J.K., 1990 ). Schwarzemberg e colaboradores evidenciaram a resolução desses “shunts” intrapulmonares graves subseqüentemente ao transplante hepático ( SCHWARZEMBERG SJ., e col.,1993 ).

### 6.3.2 - Definição

Os pacientes com cirrose hepática podem apresentar uma grande variedade de doenças pulmonares. Sabe-se que doenças pulmonares ditas comuns, como bronquite crônica, são relativamente freqüentes em pacientes cirróticos, especialmente entre alcoolistas, que freqüentemente fumam e apresentam episódios de infecção pulmonar ( AGUSTI, A.G.N., 1990; SHERLOCK, S., 1993). Complicações comuns em cirróticos por si só interferem com a função pulmonar. A ascite tensa, por exemplo, eleva e limita os movimentos dos músculos diafragmáticos, diminuindo a ventilação e prejudicando as trocas de gases. Freqüentemente essas complicações também vêm acompanhadas de derrame pleural ( AGUSTI, A.G.N., 1990 ). Uma série de

outras alterações na função pulmonar podem estar presentes na cirrose hepática e levarem à insuficiência respiratória e significativa hipoxemia arterial (quadro IV). Ainda certos tipos de cirrose podem estar associados a doenças específicas de pulmão, como é o caso de cirrose biliar primária e alveolite fibrosante ou deficiência de  $\alpha$ -1-antitripsina e enfisema pulmonar ( KROWKA, M.J. e CORTESE, D.A., 1985 ).

Cerca de um terço dos pacientes com cirrose hepática apresentam leve a moderada hipoxemia arterial na ausência de quaisquer doenças pulmonar ou cardíaca aparentes ( AGUSTI, A.G.N., 1990; RODRIGUEZ-ROISIN, R. e col., 1988 ).

Trata-se de uma síndrome, logo, um conjunto de sinais e de sintomas. Não há, até o momento, um consenso definitivo sobre a síndrome hepatopulmonar, mas atualmente aceita-se sua definição como sendo uma tríade de :

- 1 - doença hepática;
- 2 - aumento do gradiente alvéolo-arterial no ar ambiente;
- 3 - evidência de dilatações vasculares intrapulmonares.

Essa definição acima é consistente com os critérios diagnósticos para essa síndrome sugeridos recentemente por Rodriguez-Roisin e col.; porém, a mesma não leva em conta a presença de outras anormalidades pulmonares, que freqüentemente estão presentes nos pacientes com cirrose hepática, ou seja, caso exista doença pulmonar obstrutiva crônica, enfisema, asma ou outras pneumopatias, não poderia ser considerada síndrome hepatopulmonar, uma vez que a hipoxemia e outras alterações pulmonares poderiam ser determinadas por uma pneumopatia primária e não como conseqüências da cirrose hepática.

Tajuddin define síndrome hepatopulmonar como uma intrincada e pouco compreendida relação entre pulmão e fígado em pacientes com doença hepática crônica ( TAJUDDIN, M.J., 1994 ). Salaria que deve estar presente o que define como “shunt” funcional intrapulmonar e necessariamente hipoxemia arterial associada.

Krowka e Cortese aceitam a definição dos critérios de Rodriguez-Roisin; todavia, discutem que a presença de anormalidades pulmonares ( por exemplo, derrame pleural, obstrução de vias aéreas ) pode coexistir com a síndrome e que, embora o seu diagnóstico fique dificultado, não se exclui a mesma nesses pacientes com as alterações acima que determinem hipoxemia arterial ( KROWKA e CORTESE, 1994 ).

Quando disfunção respiratória se desenvolve em pacientes com avançada doença hepática, mas sem doença coexistente em parênquima pulmonar, diz-se que apresentam a síndrome hepatopulmonar ou também chamada angiodisplasia pulmonar hepatogênica ( KROWKA e CORTESE, 1990; ERIKSSON e col., 1990 ).

Quadro IV - Como os pulmões podem ser afetados em pacientes com doença hepática em estágio terminal\*.( Adaptado de TAJUDDIN, M.J., 1994 ).

ANORMALIDADES VASCULARES	ANORMALIDADES PULMONARES
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome Hepatopulmonar</li> <li>- Hipertensão pulmonar idiopática</li> <li>- “Shunting” porto-pulmonar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atelectasias</li> <li>- Pneumonias de aspiração</li> <li>- Derrame pleural</li> <li>- Ascite tensa com diminuição da amplitude de movimentos diafragmáticos.</li> <li>- Doença pulmonar intersticial</li> <li>- Edema pulmonar da insuficiência hepática aguda.</li> </ul>

\* Cirrose hepática alcoólica, pós-necrótica e criptogênica.

### 6.3.3 - Achados Clínicos

Um número de achados clínicos caracteriza a síndrome hepatopulmonar. Os sinais e sintomas de doença hepática são a forma mais comum de apresentação dos pacientes que posteriormente serão diagnosticados como portadores dessa síndrome.

Em um recente estudo da Clínica Mayo ( KROWKA e col., 1993 ), com 22 pacientes portadores da síndrome hepatopulmonar, 82% desses apresentaram ascite, sangramento gastrointestinal, anormalidades resultantes da disfunção hepática, hepatoesplenomegalia ou icterícia, como motivo principal que os levou à busca de auxílio médico. Em 18% dos pacientes, dispnéia foi o sintoma de apresentação, e doença hepática foi diagnosticada nas avaliações subseqüentes.

Mais comumente, a síndrome hepatopulmonar apresenta-se em pacientes com doença crônica de fígado que resultem em cirrose, tais como cirrose criptogênica, cirrose alcoólica, hepatite crônica ativa e cirrose biliar primária ( KROWKA e col., 1993 ). O achado de síndrome hepatopulmonar em pacientes com hipertensão portal não cirrótica sugere que, no entanto, a hipertensão portal pode ser um fator determinante nessa síndrome ( BABBS e col., 1988 ).

Dispnéia, quando o paciente assume a posição em pé e alivia com o decúbito dorsal, é um fenômeno conhecido como platipnéia, descrito primeiramente em 1949 ( BURCHELL, 1949 ). Esse sintoma, quando associado à dessaturação da oxigenação arterial ( hipoxemia arterial ) se configura na chamada ortodeóxia ( ALTMAN e ROBIN, 1969; ROBIN e col., 1976). A presença de ortodeóxia e platipnéia nesses pacientes reflete a gravidade da dilatação vascular pulmonar, a qual predominaria nos terços inferiores de cada pulmão ( ROBIN e col., 1976 ). Outros sintomas respiratórios em geral não estão presentes.

Parece não haver correlação entre a síndrome hepatopulmonar e medidas bioquímicas de função hepática ( tempo de protrombina, albumina, bilirrubinemia, enzimas hepáticas ), nem, tampouco, com ascite ou sangramento

gastrointestinal ( KROWKA e col., 1993 ). Um recente relato sugeriu uma associação com o grau de varizes esofágicas ( CARUSO e CATALANO, 1991 ). A presença de aranhas vasculares tem forte correlação com a síndrome hepatopulmonar ( AGUSTI e col., 1990 ).

Dentre os achados de exame físico, a presença de hipocratismo digital e cianose é o que mais chama a atenção; todavia, não são achados constantes. No exame físico do tórax, nenhuma particularidade é observada em relação à síndrome.

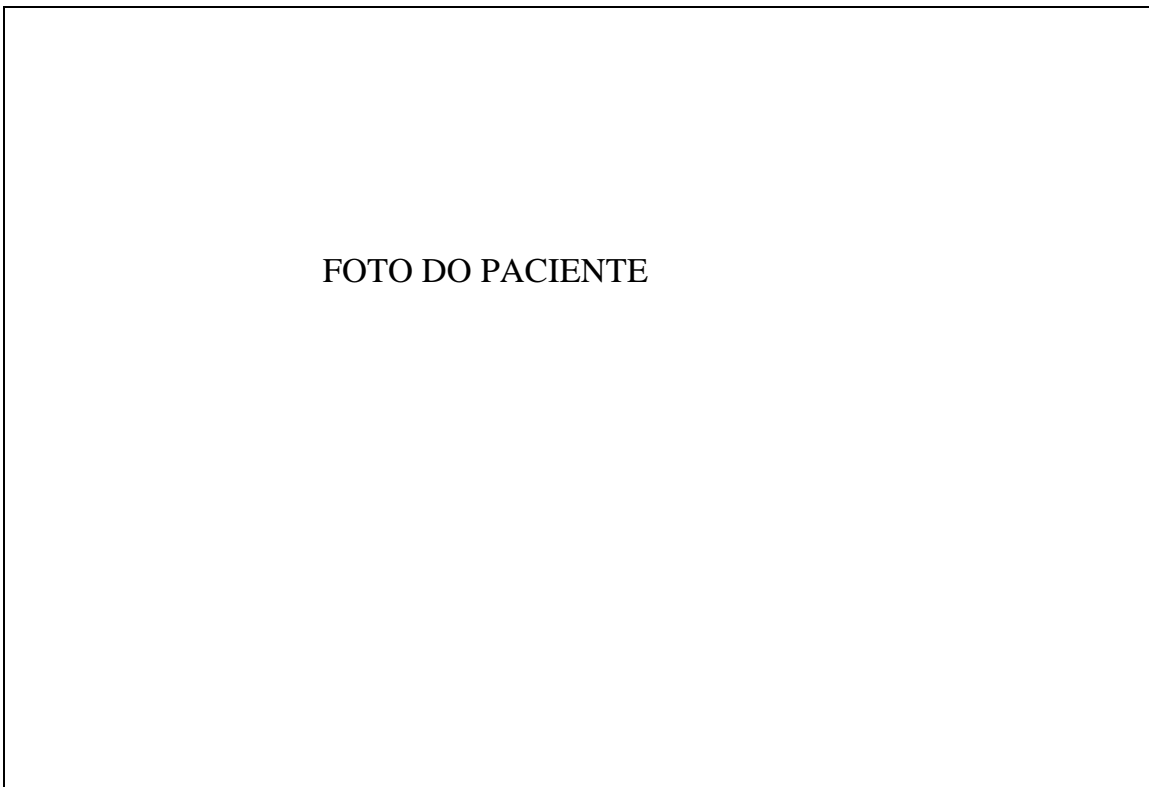


Fig. 1 - Aspecto físico de um paciente com cirrose hepática e hipoxemia arterial.

A presença de aranhas vasculares é um achado freqüente. Elas são consideradas como marcadores de envolvimento extra-hepático em pacientes com cirrose hepática. As aranhas vasculares cutâneas podem estar presentes mesmo na ausência de dilatações artério-venosas pulmonares ( RODRIGUEZ-ROISIN, 1987 ).



Mais recentemente, Krowka e Cortese ( 1992 ) propuseram uma classificação para a síndrome hepatopulmonar, baseada nos níveis de oxigenação arterial e em achados angiográficos:

- tipo I - pacientes com dilatações pré-capilares difusas apresentam uma resposta quase normal à oxigenação a 100%.

- tipo II - pacientes com pequenas e localizadas vasodilatações - malformações artério-venosas - apresentam pobre resposta ao oxigênio a 100%.

#### 6.3.4 - Fisiopatogenia

A síndrome hepatopulmonar não deve ser confundida com outros problemas pulmonares circulatórios documentados em pacientes com cirrose hepática ( hipertensão pulmonar arterial e síndrome da distrição respiratória no adulto ).

A etiologia da hipoxemia e o surgimento da dita angiodisplasia hepatogênica nos pacientes com cirrose não são claros ( TAJUDDIN, 1994 ). Existem duas hipóteses para tentar delinear a fisiopatogenia da hipoxemia na síndrome hepatopulmonar:

- *Hipótese I* - falha ou perda da capacidade natural dos vasos pulmonares para responderem a condições hipóxicas, ou seja, vasoconstrição pulmonar hipoxêmica não efetiva.

Daoud e col., em 1972, estudaram 10 pacientes com cirrose hepática alcoólica e estado hipercinético, realizando nesses cateterização de câmaras cardíacas direitas e esquerdas, durante respiração normal e com períodos breves de baixa oxigenação. Em todos os 10 pacientes, a hipoxemia inspiratória aguda não determinou aumento da resistência vascular pulmonar. Em nenhum dos 10 pacientes controles, isso se observou. Esses autores sugerem, então, a perda do reflexo vasoconstritor pulmonar em resposta à hipóxia aguda.

Outros estudos, entretanto, têm mostrado que a vasoconstrição pulmonar arterial não está perdida em todos os pacientes com cirrose hepática, pois observaram aumento da resistência vascular pulmonar após hipóxia aguda ( NAEIJE e col., 1981 ).

Rodriguez-Roisin e col. investigaram as trocas gasosas em 15 pacientes com cirrose hepática e classificaram-nas em dois grupos, de acordo com a presença ou não de dilatações vasculares cutâneas ( aranhas vasculares cutâneas). Em comparação com os que as não apresentavam , os oito pacientes com essas anormalidades tinham mais evidência de disfunção hepática ( incluindo um tempo de protrombina prolongado ), resistência arterial pulmonar e sistêmica diminuída, menor resposta vascular pulmonar à hipóxia aguda, maiores desequilíbrios ventilação-perfusão e menor PaO<sub>2</sub>. Esses autores concluíram que as aranhas vasculares cutâneas representam a presença de “ aranhas vasculares pulmonares ” e estão entre os marcadores de doença sistêmica extra-hepática em pacientes com cirrose hepática. Contrariamente a outros estudos prévios, esses autores sugerem que a vasoconstrição arterial pulmonar está diminuída, mas não abolida, em pacientes com avançada doença hepática.

Em autópsias de pacientes com a síndrome hepatopulmonar, foram realizadas injeções de contraste nos vasos pulmonares , sob pressão ( 100 cm H<sub>2</sub>O ), documentando a existência de dilatações vasculares pulmonares pré-capilares e comunicações artério-venosas diretas ( DAVIS e col., 1978 ).

As dilatações vasculares pulmonares ( as quais variam de 15 a 500  $\mu$ m de diâmetro ) podem resultar em grave hipoxemia, mas podem também responder normalmente à suplementação com oxigênio. Por isso, prefere-se não utilizar a nomenclatura “shunt intrapulmonar” e sim vasodilatações intrapulmonares, pois essas respondem à suplementação com oxigênio, e os “shunts” não. Cumpre salientar a presença de verdadeiros “shunts” artério-venosos intrapulmonares, mas que estariam em pequeno número, não contribuindo para o surgimento de hipoxemia arterial, exceto em cirrose hepática avançada ( KROWKA, M.J., 1994 ).

Alguns pacientes apresentam resposta extremamente pobre à suplementação com oxigênio e, nesses casos, podem ocorrer anormalidades vasculares do tipo grandes dilatações ou comunicações artério-venosas nas quais as moléculas de oxigênio não chegam a atingir a circulação venosa pulmonar.

Devido ao fato de que essas anormalidades vasculares predominam nos terços inferiores dos pulmões, os pacientes podem experimentar a sensação de dispnéia ao trocarem de decúbito ( da posição em decúbito dorsal para a posição em pé ), bem como hipoxemia, pois, ao permanecerem em pé, maior quantidade de sangue irá circular proporcionalmente nas bases pulmonares.

A fisiopatogenia dessas alterações vasculares não está ainda elucidada. Um desequilíbrio entre substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras está sendo pesquisado ( hipótese II ).

- *Hipótese II* - a falência hepática pode determinar prejuízo na síntese ou metabolismo de substâncias vasoativas pulmonares ( KROWKA e CORTESE, 1990 ).

Dentre os potenciais vasodilatadores estão incluídos o peptídeo intestinal vasoativo, o fator natriurético atrial, o glucagon, as prostaglandinas vasodilatadoras. Também podem estar diminuídos os seguintes vasoconstritores pulmonares : endotelina, serotonina, tirosina, conforme mostrado no Quadro V.

Um desequilíbrio entre os níveis dessas substâncias pode levar às anormalidades vistas nos pacientes com síndrome hepatopulmonar. Entretanto, nenhuma substância em particular tem sido implicada como a causa da vasodilatação pulmonar. A busca de uma específica substância segue a hipótese do possível envolvimento do fator relaxante endotélio-derivado ( óxido nítrico ) como um potencial mediador nesta síndrome ( VALLANCE e MONCADA, 1991; PERRELLA e col., 1992 ).

Chang e Ohara, em 1992, estudaram modelos animais, induzindo cirrose biliar em ratos. Observaram a depressão da vasoconstrição pulmonar hipóxica e sua reversibilidade com a melhora da doença de base. Embora observassem as vasodilatações pulmonares, não puderam excluir o processo de

angiogênese ou angiodisplasia como um fator contribuinte nessa síndrome ( CHANG e OHARA, 1992 ).

#### NÍVEIS AUMENTADOS DE VASODILATADORES PULMONARES:

- peptídeo pulmonar vasoativo;
- fator natriurético renal;
- substância P;
- algumas prostaglandinas;
- glucagon;
- eicosanóides;
- neurocinina A;
- fator relaxante endotélio-derivado.

#### NÍVEIS DIMINUÍDOS DE VASOCONSTRITORES PULMONARES

- endotelina;
- tirosina;
- serotonina;
- prostaglandina F<sub>2</sub>α.

Quadro V - Distúrbios humorais que levam a “shunt” intrapulmonar em pacientes com síndrome hepatopulmonar.

O desequilíbrio alvéolo-capilar do oxigênio é o mecanismo proposto para explicar a hipoxemia em pacientes com a síndrome hepatopulmonar (Fig.2). A falência da vasoconstrição pulmonar hipoxêmica resulta em desequilíbrios ventilação-perfusão ( áreas pouco ventiladas e muito perfundidas ), gerando finalmente a hipoxemia arterial.

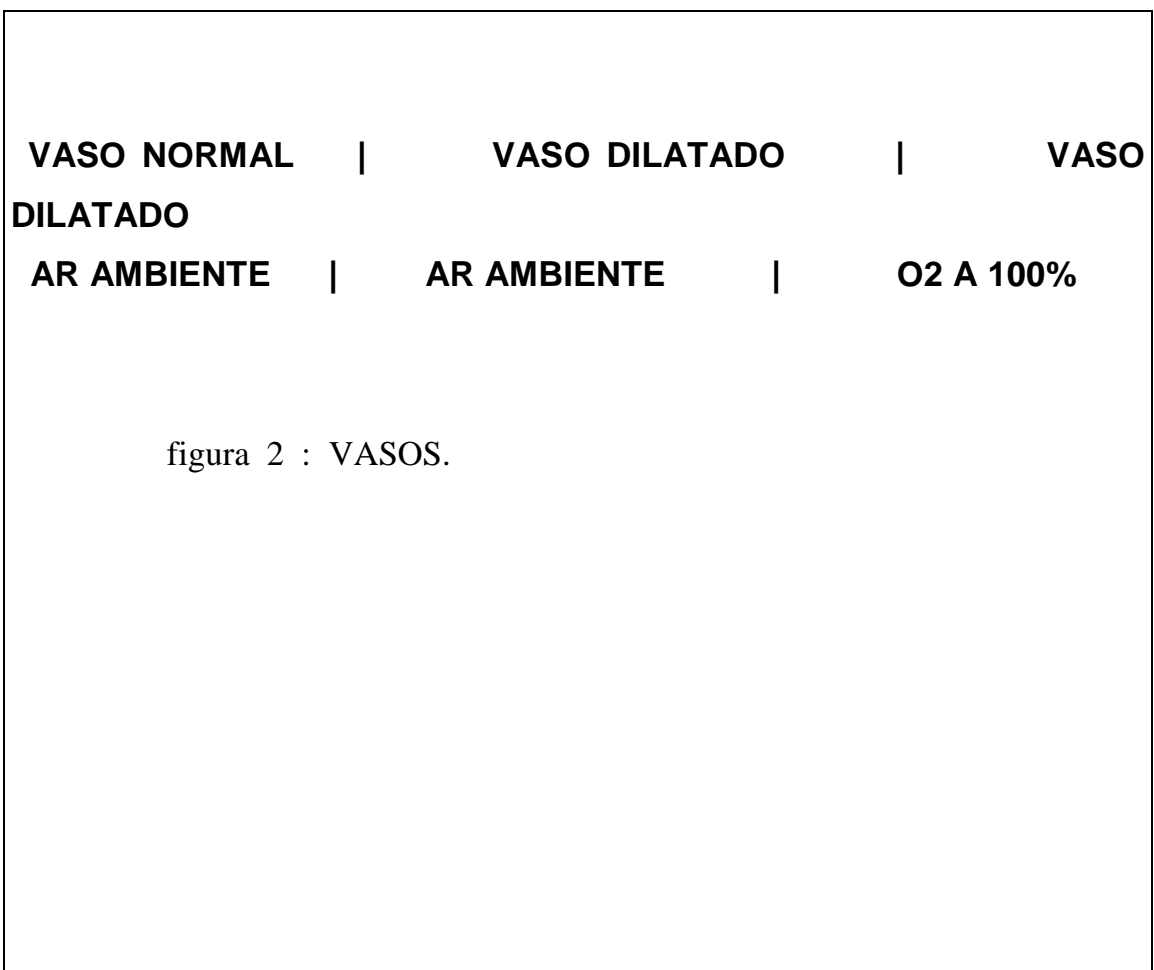


Fig. 2 - Dilatação pulmonar pré-capilar e desequilíbrio alvéolo-capilar do oxigênio, que ocorrem em pacientes com a síndrome hepatopulmonar. Quando o diâmetro vascular é normal ( 8 a 15  $\mu\text{m}$ ), as moléculas de oxigênio podem se difundir para o centro dos vasos, sendo capturadas pelos eritrócitos; entretanto, se existir um aumento de diâmetro desses vasos, as moléculas de oxigênio podem não ser capazes de se difundir para o centro do vaso dilatado, podendo resultar em hipoxemia. Exceto em doença hepática avançada ( cirrose hepática terminal ), essa hipoxemia pode ser revertida com a suplementação de oxigênio, o que permite a liberação de moléculas de oxigênio para o centro dos vasos. ( *Adaptado de Krowka, M.J.; Cortese, D.A. : Mayo Clin Proc, 1987.* )

Em alguns pacientes com cirrose, a hipoxemia pode não se desenvolver, apesar de um desequilíbrio ventilação-perfusão existir e ser importante. Isto pode se dever ao fato de que, naqueles indivíduos, haja uma resposta compensatória através de hiperventilação e de aumento de débito cardíaco ( TAJUDDIN, M.J., 1994 ). Durante a doença aguda, entretanto, a hipoxemia pode ocorrer, se a demanda de oxigênio aumentar, ou o aumento do débito cardíaco for limitado.

Agusti e col., em 1989, preferiram utilizar o termo “desequilíbrio difusão-perfusão ” para nomear as vasodilatações arteriais pulmonares, por muito tempo - e ainda hoje - chamadas de “shunts” funcionais, isso porque estudos que eles conduziram mostraram que ocorre uma diminuição da difusão do oxigênio através da membrana alvéolo-capilar, o que seria devido a anormalidades de perfusão que acometem os pulmões dos pacientes com cirrose hepática ( AGUSTI e col., 1989 ).

Dentre as anormalidades vasculares, cabe salientar que verdadeiros “shunts” artério-venosos ocorrem, mas, principalmente, em doença hepática mais avançada. Mesmo nessa situação, pouco colaboram para os baixos graus de saturação da hemoglobina por oxigênio no sangue arterial, pois estão presentes em pequena quantidade.

As moléculas de oxigênio podem não ser capazes de se difundir para o centro de um vaso dilatado. A hipoxemia, resultante desse fenômeno, ainda pode ser agravada pelo estado hiperdinâmico circulatório, com menor tempo disponível para o trânsito da hemácia dentro do capilar pulmonar. Em pacientes com moderado grau de dilatação vascular, a administração de oxigênio pode melhorar esse fenômeno; contudo, em doença hepática avançada, quando a síndrome hepatopulmonar também é dita avançada, o chamado “shunt” funcional, causado por importante e extensa vasodilatação vascular, pode não responder à administração de oxigênio ( TAJUDDIN, 1994). Krowka salienta que, nesses pacientes com doença mais avançada, tanto a vasodilatação arterial pode estar presente, quanto comunicações artério-venosas verdadeiras ( “shunts” verdadeiros ).

#### 6.3.5 - Diagnóstico

A apresentação clínica, embora pobre - pacientes com progressiva dispnéia, hipocratismo digital, platipnéia e ortodeóxia, até mesmo quando o diagnóstico subjacente de cirrose hepática ainda não esteja evidenciado - deve ser sempre considerada nos pacientes com cirrose hepática. Ortodeóxia e platipnéia estão descritos, também, em outras situações : pneumonectomia, embolia pulmonar recorrente ou doença crônica avançada de pulmão ( SEWARD, 1984 ).

Alterações nos gases arteriais são indicadores utilizados para auxiliar o diagnóstico da síndrome. A avaliação diagnóstica inicial inclui a medida dos gases arteriais. As gasometrias arteriais podem ser obtidas com o paciente em repouso e podem mostrar uma  $PaO_2 < 70$  mmHg ou uma saturação de hemoglobina menor ou igual a 92% ( KROWKA e CORTESE, 1990 ). A

PaO<sub>2</sub> pode diminuir com o paciente colocado em pé. Esses achados podem sugerir, mas não provar, a presença de “complicações vasculares intrapulmonares”, complicando a cirrose hepática ( KROWKA e CORTESE, 1990 ).

A administração de oxigênio, numa concentração de 100%, através do uso de grampos nasais e adaptador bucal, fornece importante informação e pode ou não ser realizada com o paciente nas duas posições. As seguintes possibilidades podem ocorrer:

1 - Se não existir melhora com o uso de oxigênio a 100%, ou seja, a PaO<sub>2</sub> resultar menor do que 100mmHg, um verdadeiro “shunt” intracardíaco ou intrapulmonar deve ser suspeitado . Entre 100 e 300, a possibilidade de “shunt” intrapulmonar também deve ser considerada, mas com menor grau de suspeição do que na situação anterior.

2 - Uma resposta considerada moderada ao uso de oxigênio a 100% resulta numa PaO<sub>2</sub> entre 300 mmHg e 500 mmHg, o que não pode excluir um significativo “shunt” intrapulmonar como causa de hipoxemia.

3 - Quando a PaO<sub>2</sub> resultante for maior do que 500 mmHg, um “shunt” intrapulmonar pode ser excluído ( DAVIS e col., 1978 ).

Quando a mistura de sangue venoso é estudada, enquanto o paciente está respirando oxigênio a 100%, a pressão alveolar de oxigênio pode aumentar e a hipoxemia resultante de distúrbio na relação ventilação-perfusão pode ser corrigida ( TAJUDDIN, M.J., 1994 ).

O uso das medidas de função pulmonar pode ser auxiliar no diagnóstico da síndrome, e acredita-se que parte do distúrbio que determina a hipoxemia pode dever-se a um defeito na difusão dos gases ( HEDENSTIERNA, 1991 ).

A medida da Capacidade Vital Forçada ( CVF ) e a medida do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF 1), são essencialmente normais , ou seja, não existem sinais de obstrução de vias aéreas ou de restrição ( sempre considerando pacientes sem outras doenças cardíacas ou pulmonares



associadas). A medida de Volume Residual também não demonstrou alteração significativa nessa síndrome ( TAJUDDIN, 1994 ).

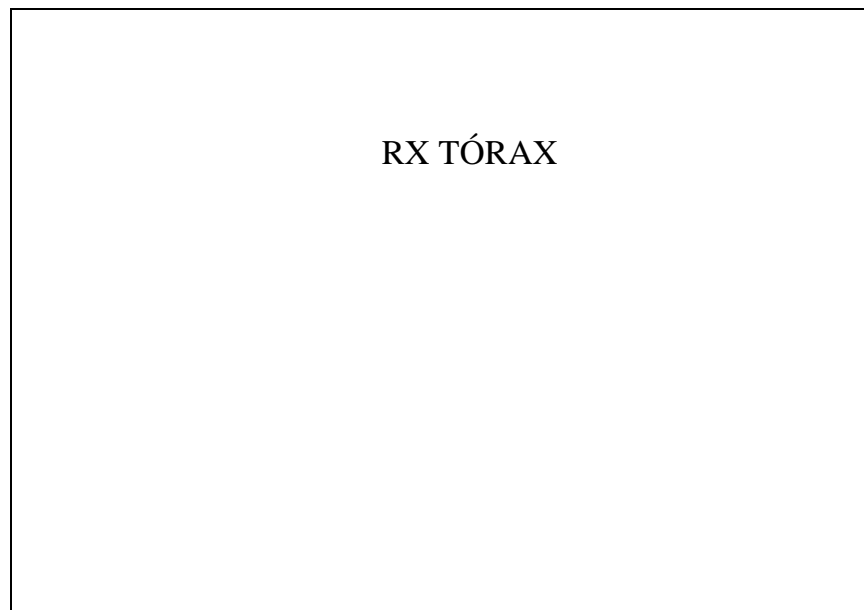
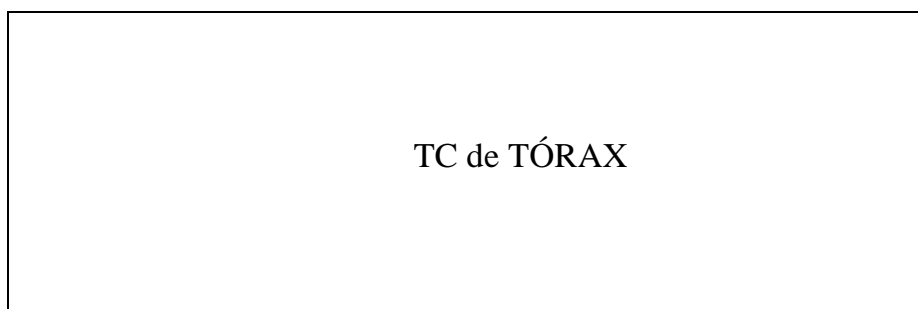


Fig. 3 - Aspecto radiológico do pulmão de um paciente com síndrome hepatopulmonar

A medida da difusão de gases, em especial do monóxido de carbono, demonstrada em estudos prévios ( EDELL, 1989; HEDENSTIERNA, 1991), pode demonstrar-se reduzida, mesmo após correção dos valores obtidos de acordo com a quantidade de hemoglobina.

O uso da imagem no diagnóstico da síndrome há muito vem sendo empregado; no entanto, o radiograma simples de tórax tem sido invariavelmente normal ( Fig. 3 ), eventualmente identificando uma tênue infiltração em terços inferiores de ambos os campos pulmonares, sobretudo, na incidência pósterio-anterior ( TAJUDDIN, 1994 ).



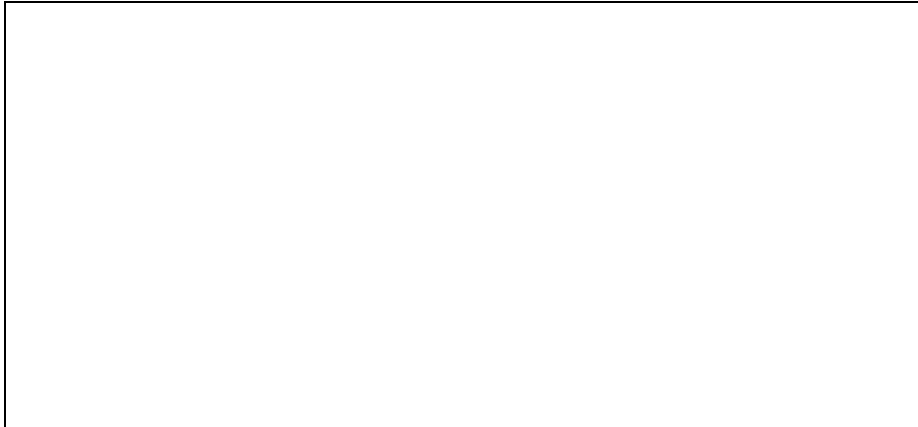
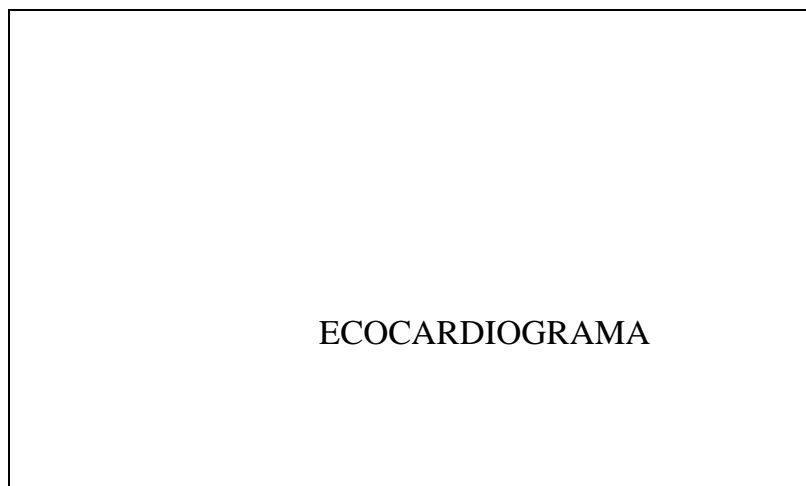


Fig. 4 - Aspecto de tomografia computadorizada de tórax de paciente com síndrome hepatopulmonar.

A tomografia computadorizada de tórax ( Fig. 4 ) não acresceu, até o momento, maior esclarecimento na identificação dessa síndrome. Pode evidenciar, todavia, a presença de espessamento pleural e “aranhas” vasculares na pleura ( TAJUDDIN, 1994 ).

Cada vez mais vem sendo empregado o ecocardiograma bidimensional transtorácico com o uso de contraste endovenoso, o qual permite diagnosticar dilatações vasculares pulmonares. Essa aplicação foi primeiramente relatada por HIND e WONG em 1981. É considerado o procedimento não invasivo de escolha para confirmar a presença de “shunt” intrapulmonar ( HIND e WONG, 1981 ). A técnica é baseada na observação de microbolhas que podem passar através dos vasos pulmonares dilatados ( mais do que 8  $\mu\text{m}$  ) após a



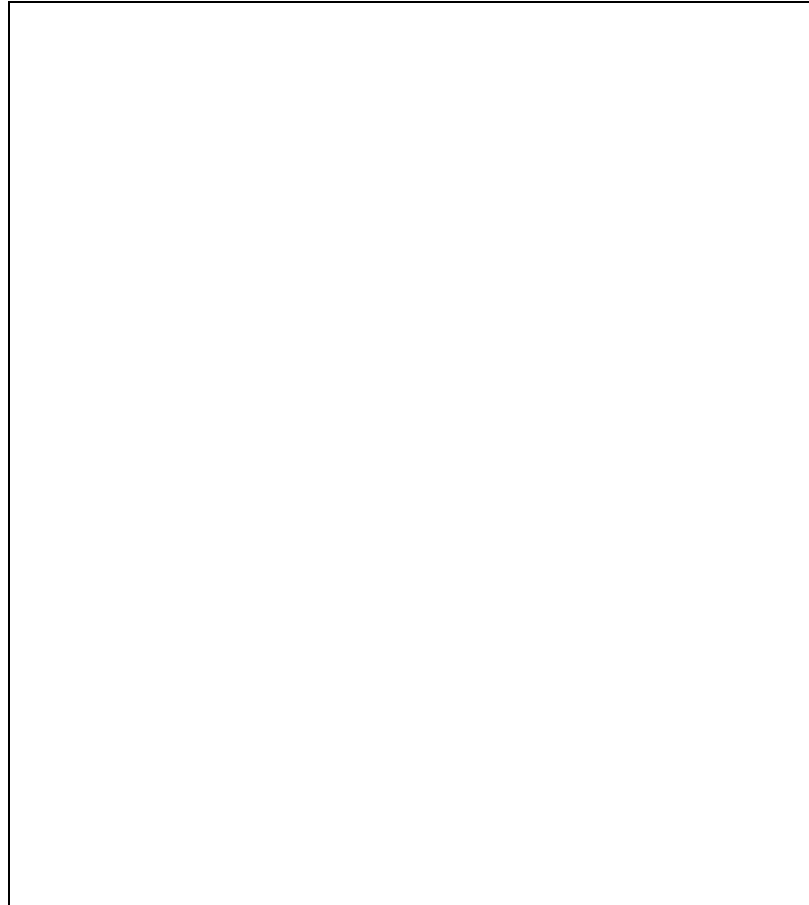


Fig. 5 - O emprego do ecocardiograma no diagnóstico de “shunt” intrapulmonar artério-venoso.

injeção de indocianina verde na corrente circulatória venosa e podem ser detectadas pela presença de maior ecogenicidade nas câmaras cardíacas esquerdas através do transdutor transesofágico ou transtorácico. De particular interesse é o emprego do ecocardiograma para evidenciar a presença de microbolhas no átrio esquerdo após injeção de contraste endovenoso: em situações normais, as microbolhas formadas são alçaponadas e absorvidas no leito capilar pulmonar durante a sua primeira passagem ( Fig 5 ). Se houver vasodilatação - no caso da síndrome hepatopulmonar podem ter mais do que 15 $\mu$ m de diâmetro - então poderão passar pela circulação pulmonar e, após cerca de três a seis ciclos cardíacos, serem captadas pelo transdutor na circulação esquerda (átrio esquerdo), por uma imagem definida como turbulência e aumento da ecogenicidade ( Fig.5 ) na referida câmara ( HIND e WONG, 1981; KROWKA, M.J., 1994 ).

Krowka e col., em 1990, documentaram a existência de dilatações vasculares em cerca de 13% ( 5 casos ) de 38 pacientes candidatos a transplante hepático estudados seqüencialmente, e, desse percentual, 3 casos apresentavam uma PaO<sub>2</sub> de 82 mmHg ao ar ambiente, em repouso ( KROWKA e col., 1990).

Hopkins e col., em 1992, estudaram 53 pacientes com cirrose hepática e encontraram em 47% ( 25 casos ) evidência ecocardiográfica de “shunt” direita-esquerda intrapulmonar ( HOPKINS e col., 1992 ). Nesse estudo, não foram identificadas correlações entre achados ecocardiográficos e níveis de PaO<sub>2</sub>.

O uso da medicina nuclear no diagnóstico de vasodilatações pulmonares e “shunts”, através do uso da cintilografia com macroagregados de albumina, também tem sido feito. O método implica na injeção endovenosa de partículas de albumina marcadas com tecnécio-99m ( radioisótopo ), cujo diâmetro está em torno de 20µm. Posteriormente, o cintilógrafo é empregado para captar a presença do radioisótopo em outros sítios como rins e cérebro, por exemplo, que, se presente nesses, indica a presença de “shunt” intrapulmonar, uma vez que seu diâmetro não permite a passagem através de circulação pulmonar normal ( não dilatada ), excluindo-se previamente a presença de comunicações anatômicas entre as câmaras cardíacas ( WOLFE e col., 1977; STANLEY e col., 1972 ).

A angiografia pulmonar é considerada o padrão áureo para determinar anormalidades na vasculatura pulmonar, bem como para a sua localização. Foi primeiramente relatada por Hansoti e Shah em 1966, em pacientes com cirrose hepática. Nos pacientes com a síndrome hepatopulmonar tipo I, pode se apresentar como um espectro de mínima a avançada alteração angiográfica: pode ser normal; pode sugerir a presença de alterações do tipo “aranhas” vasculares, pequenas e difusas. Em caso de dilatações importantes, pode demonstrar imagens com padrão em “esponja” com distribuição difusa em ambos campos pulmonares ( KROWKA e col., 1993 ). Já no tipo II - menos comum - a presença de pequenas anormalidades vasculares lembra comunicações artério-venosas ou malformações ( BURKE e col., 1986 ).

Esse estudo - angiografia pulmonar - é indicado especialmente para excluir embolia pulmonar, como causa de hipoxemia arterial não explicada. Embora os achados radiográficos, acima citados, sejam sugestivos da presença da síndrome, a angiografia não é necessária para o diagnóstico ( TAJUDDIN, 1994).

Na opinião de Krowka e col., o método mais adequado para rastreamento e identificação das alterações vasculares presentes na síndrome é o ecocardiograma com contraste. Já a quantificação do “shunt” deveria ser feita sempre com o uso da cintilografia, uma vez que a técnica empregada pela ecocardiografia não permite uma satisfatória aferição do “shunt” ( KROWKA e col., 1994 ).

#### 6.3.6 - História Natural

O diagnóstico de doença hepática crônica, em geral, antecede o surgimento de sintomas respiratórios da síndrome hepatopulmonar, por, pelo menos, alguns anos. A história natural da síndrome ainda não é bem conhecida devido à falta de dados prospectivos ( KROWKA, M.J., 1994 ). Em série conduzida por Krowka e col. em 1993, dos 22 pacientes, 9 ( 41% ) morreram dois anos e meio após o surgimento da dispnéia. A maioria dos pacientes morreu de complicações relativas ao trato gastrointestinal ( sangramento digestivo, sepse , entre outras ). Essa série observou também o declínio da função respiratória em sete pacientes, demonstrando uma evidente e progressiva diminuição da PaO<sub>2</sub>. Outros autores ( JEFFREY e col., 1990 ) observaram a rápida deterioração da PaO<sub>2</sub> em pacientes com essa síndrome, levando à morte em cerca de dois meses.

A resolução espontânea ou melhora da hipoxemia tem sido raramente relatada na presença de vasodilatação intrapulmonar em doença hepática. Esses estudos empregaram a técnica de rastreamento de “shunts” pela cintilografia, conforme acima explicado ( SHIJO e col., 1989 ; SHIJO e col., 1991).

Silverman e col., em 1968 e Shijo e col., em 1989, encontraram correlação entre melhora da hipoxemia e melhora das provas bioquímicas de função hepática.

### 6.3.7 - Opções Terapêuticas

A hipoxemia em pacientes com a síndrome hepatopulmonar geralmente responde bem à suplementação de oxigênio em fluxo baixo ( 2 a 4 litros/minuto ) através de um cateter nasal. Posteriormente, uma suplementação progressivamente maior passa a ser necessária e, então, pode-se oferecê-la através de cânula transtraqueal ( KROWKA, 1994 ).

A intervenção farmacológica pode ser empregada com o objetivo de limitar a vasodilatação pulmonar arterial, visto que essa seria secundária a uma determinada substância vasodilatadora em excesso, por sua vez devida a uma disfunção hepática. Essa hipótese ainda não está provada. Como foi dito anteriormente, diversas substâncias são cogitadas como potenciais vasodilatadores, tais como peptídeo intestinal vasoativo, glucagon, estrógenos, substância P, fator relaxante endotélio-derivado - óxido nítrico -( KROWKA e CORTESE, 1990).

Tem sido proposto que ocorreria inibição de vasoconstritores pulmonares , tais como a serotonina e endotelina. Diversos relatos curiosos têm sido publicados, descrevendo a melhora ou a reversão da síndrome com o uso dos antagonistas de diversos vasodilatadores e outros agentes com certo poder vasoconstritor sobre o leito vascular pulmonar. Há, inclusive, relato sobre o uso do *Allium sativum* como paliativo, capaz de diminuir o grau de hipoxemia arterial gerado pela síndrome hepatopulmonar ( CALDWELL, 1992 ).

Pode-se dividir em três modalidades terapêuticas o que hoje se conhece no arsenal médico para reverter ou atenuar a hipoxemia gerada pela síndrome hepatopulmonar:

- 1 - farmacoterapia;
- 2 - embolização arterial;

### 3 - transplante hepático.

1 - FARMACOTERAPIA - O objetivo da terapia farmacológica é reduzir o “shunt” intrapulmonar e melhorar a oxigenação arterial. Poucos relatos bem sucedidos puderam ser reproduzidos e confirmados e têm envolvido drogas como somatostatina, prostaglandinas vasoconstritoras e indometacina. Abaixo, relata-se a experiência com algumas drogas:

a) Almitrina - O uso da almitrina já vem sendo estudado em outras doenças pulmonares como DBPOC e insuficiência respiratória ( ROMALDINI, H. e col., 1983 ). Em 1987, Krowka e Cortese investigaram os efeitos do uso da almitrina em pacientes com cirrose hepática e observaram que, na dose de 50 a 100 mg ingeridos via oral, duas vezes ao dia, quatro dos cinco pacientes estudados não mostraram substancial melhora na sua oxigenação arterial. Apenas um paciente apresentou subjetiva melhora, tendo sua PaO<sub>2</sub> melhorado apenas 10mmHg e na posição supina. Nenhum estudo foi conduzido por mais do que cinco anos com essa droga.

b) Bloqueadores de estrogênio - O uso do tamoxifen como um bloqueador estrogênico potencialmente pode tratar a síndrome hepatopulmonar. O estudo correlacionou a presença de aranhas vasculares cutâneas com os níveis séricos de hormônios e seu conseqüente tratamento com o bloqueador estrogênico. Não foram citados os níveis de PaO<sub>2</sub> pré e pós tratamento ( PIROVINO e col., 1988).

c) Inibidores de prostaglandinas - Leve redução da hipoxemia em cirrose hepática foi observada por Shijo e col., em 1991, em um paciente. Eles administraram indometacina, na dose de 75 mg via oral, por dia, por 6 dias, após uma administração de prostaglandina F<sub>2a</sub> endovenosa por 30 minutos, a qual age como um vasoconstritor da circulação pulmonar arterial. O grau de melhora na oxigenação arterial foi mínimo ( de 44 a 50 mmHg ) com uma leve redução no gradiente alvéolo-arterial ( de 81 a 76 mmHg ). Na ocasião, os autores concluíram que pelo menos uma parte da síndrome hepatopulmonar é causada por uma vasodilatação funcional arterial, a qual seria presumivelmente modulada por prostaglandinas vasodilatadoras e/ou outros eicosanóides.

d) Troca do plasma - Na experiência relatada por Krowka e Cortese em 1990, não houve melhora da oxigenação arterial após a terapêutica com a plasmaferese.

e) Análogos de somatostatina ( octreotídeo ) - Melhora imediata na oxigenação arterial, após administração endovenosa de octreotídeo - análogo da somatostatina - foi demonstrada em um paciente com grave hipoxemia e cirrose hepática. Teoricamente, a somatostatina pode atuar por bloquear os efeitos de secreção de um neuropeptídeo vasodilatador. Gorden e col., em 1989, sugeriram que tal peptídeo bloqueado fosse o peptídeo intestinal vasoativo.

f) Corticosteróides e quimioterapia - Um caso de grave hipoxemia arterial ( PaO<sub>2</sub> de 40mmHg ), em cirrose hepática, - descrito por Cadranel e colaboradores em 1992 - foi tratado por 12 meses com ciclofosfamida e prednisona. Após esse período, a hipoxemia foi completamente resolvida ( PaO<sub>2</sub> resultante de 100 mmHg ao ar ambiente ). Os autores salientaram que, embora tivesse havido a melhora da hipoxemia arterial, a função hepática não sofreu alteração.

g) Outras drogas - O uso de simpaticomiméticos e β-bloqueadores foi tentado, sem, no entanto, se observar quaisquer alterações na saturação de oxigênio do sangue arterial ( AGUSTI e col., 1990 ).

2 - EMBOLIZAÇÃO ARTERIAL - A oclusão de malformações artério-venosas pulmonares congênitas através do uso de cateter transcutâneo proximal à fístula é um procedimento já estabelecido ( KELLER e col.,1983 ). Essa técnica é uma opção terapêutica para o manejo do “shunt” artério-venoso intrapulmonar dito verdadeiro. Felt e col., em 1987, relataram o primeiro caso de embolização arterial usado em um paciente com malformações artério-venosas e hipoxemia refratária associada à cirrose hepática. Após o procedimento, houve melhora da PaO<sub>2</sub> ao ar ambiente e sob oxigênio a 100%. Essa opção terapêutica se aplica especialmente no tipo II da síndrome hepatopulmonar ( vasodilatações localizadas e malformações artério-venosas ).



3 - TRANSPLANTE HEPÁTICO - Até pouco tempo atrás, a presença de grave hipoxemia arterial era contra-indicação absoluta ao transplante hepático, e, até então, diversas razões eram fornecidas para essa restrição:

- grave hipoxemia está associada com morbidade cirúrgica aumentada;
- a hipoxemia pode piorar no pós-operatório e pode não ser corrigida por suplementação de oxigênio;
- pacientes irão requerer ventilação mecânica prolongada com todas as suas complicações inerentes;
- os “shunts” podem ser irreversíveis em pacientes com cirrose hepática avançada;
- a hipoxemia poderá causar dano ao fígado transplantado ( TAJUDDIN, 1994 ).

Relatos isolados têm descrito tanto deterioração ( VAN THIEL e col., 1984) como melhora ( STARZL e col., 1968 ) na oxigenação após o transplante hepático. Dados mais recentes, no entanto, sugerem que as anormalidades nas trocas gasosas associadas com a síndrome hepatopulmonar são revertidas após transplante hepático. Krowka e Cortese, em sua revisão, relatam cerca de 10 autores que obtiveram sucesso com o transplante hepático, referindo melhora da oxigenação arterial , sendo que 90% dos pacientes atingiram uma PaO<sub>2</sub> normal, e apenas um deles necessitou ainda de suplementação de oxigênio no pós-transplante.

Casos relatados por Stoller e col., em 1990, bem como Laberge e col., em 1992, apresentando transplantes hepáticos em adultos e crianças, observaram a resolução da síndrome hepatopulmonar após a cirurgia. Em todos os casos, a cintilografia mostrou resolução completa das vasodilatações intrapulmonares, e a necessidade de suplementação com oxigênio foi eliminada.

A reversibilidade da síndrome hepatopulmonar, após o transplante hepático, não é passível de previsão. Teoricamente, o tipo I dessa síndrome tem mais chance de resolução com o transplante hepático; já o tipo II, com

anormalidades artério-venosas intrapulmonares, tem menor probabilidade de sucesso com o transplante hepático.

Com a melhora da hipoxemia arterial no pós-operatório de transplante hepático, a síndrome hepatopulmonar pode, inclusive, ser uma indicação para a realização do mesmo ( KROWKA e DICKSON, 1993 ).

Dentre as perspectivas futuras para o transplante hepático na síndrome hepatopulmonar, caberá uma melhor identificação do subgrupo de pacientes com melhores condições de melhora após o procedimento.

## **7.OBJETIVOS**

---

O presente trabalho propõe-se a alcançar os seguintes objetivos:

1 - Avaliar a função pulmonar nos pacientes com cirrose hepática, através da medida de capacidades e volumes pulmonares, aferição da difusão do monóxido de carbono e medida dos gases sanguíneos arteriais.

2 - Identificar possíveis correlações da função pulmonar com achados de gasometria arterial ( hipoxemia arterial ) em pacientes com cirrose hepática.

---

## **8. MATERIAL E MÉTODOS**

---

Foram avaliados, inicialmente, 148 pacientes com diagnóstico de cirrose hepática das unidades de Gastroenterologia ( Enfermaria 42 ) e Ambulatório de Cirrose Hepática vinculado à referida Enfermaria 42 da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, utilizando o critério de amostragem acidental e não probabilística. Dessa amostra inicial foram selecionados 33 pacientes que preencheram os critérios de seleção abaixo referidos.

### 8.1 - *DELINEAMENTO DA PESQUISA*

Trata-se de estudo observacional e transversal, compreendendo a avaliação da função pulmonar através de espirometria simples, curva fluxo-volume, difusão do monóxido de carbono e aferição do volume residual, bem como a medição dos gases arteriais através de gasometria arterial trifásica .

Todos os pacientes incluídos, necessariamente, apresentavam o diagnóstico de cirrose hepática, obtido através de biópsia hepática e de critérios clínicos, laboratoriais, endoscópicos e ultrassonográficos.

### 8.2. *CRITÉRIOS DE SELEÇÃO*

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica pelo médico do caso, bem como, em uma segunda instância, pelo executor do projeto, sendo aplicado para tanto o protocolo de pesquisa que é demonstrado no anexo I .

Foram utilizados critérios de exclusão para o grupo de pacientes inicialmente avaliados, conforme observado no quadro VI.

CRITÉRIO	EXCLUSÃO
HISTÓRIA CLÍNICA	- tabagismo - asma - pneumopatia crônica
EXAME FÍSICO	- ascite - ausculta pulmonar anormal : estertores, sibilantes, abolição do murmúrio vesicular.
HEMOGLOBINA	- Hemoglobina < 13g/dl ( homens) e < 12g/dl ( mulheres )
RAIO X DE TÓRAX	- sinais de DBPOC; - massas, nódulos, pneumotórax, derrame pleural, consolidações.
ELETROCARDIOGRAMA	- arritmias cardíacas; - sobrecarga de ventrículo direito.
ECOCARDIOGRAMA	- hipertensão arterial pulmonar; - presença de “shunts” anatômicos direita-esquerda; - fração de ejeção < 55%.
ECOGRAFIA ABDOMINAL	- ascite moderada/volumosa.
BIÓPSIA HEPÁTICA	- não compatível com cirrose hepática.

Quadro VI - Critérios de exclusão utilizados para a seleção dos casos entre os pacientes cirróticos.

### 8.3 - *CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO SELECIONADA*

Para a avaliação dos pacientes cirróticos, foi aplicado um questionário de onde se obtiveram dados tais como a idade, sexo, ocupação, conforme pode ser observado no anexo I do presente trabalho.

O estudo incluiu pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico de cirrose hepática ( obtido por biópsia hepática, e por critérios de história clínica - tais como ascite volumosa, hemorragia digestiva alta, encefalopatia - exame físico e exames complementares - por exemplo, endoscopia digestiva alta evidenciando varizes esofágicas - sugestivos de cirrose hepática ). Tais informações foram obtidas do prontuário hospitalar, referentes a internações prévias. Esses pacientes encontravam-se internados na Enfermaria 42 ( enfermaria de doenças do aparelho digestivo da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre ) ou então a nível ambulatorial, especificamente no ambulatório intitulado “Cirrose Hepática”, vinculado à Enfermaria 42.

Os pacientes estavam internados na Enfermaria para avaliação clínica, visando ao transplante hepático, ou para compensar intercorrência do curso clínico da doença. Os pacientes somente foram submetidos à avaliação proposta pela pesquisa após serem informados detalhadamente sobre os tipos de exame e concordarem com a mesma.

Somente foram submetidos à investigação os pacientes que já estivessem em condições de alta , sem evidência clínica ou laboratorial de complicações, excluídas conforme o quadro VI.

Quanto aos pacientes selecionados a partir do Ambulatório de Cirrose Hepática, encontravam-se compensados em sua doença de base ( cirrose ) e realizavam acompanhamento ambulatorial.

Toda a avaliação clínica e a laboratorial inicial, necessárias para a triagem dos casos, fazem parte da rotina de investigação e

acompanhamento dos pacientes com cirrose hepática do serviço de Gastroenterologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia.

Dados valorizados de história médica pregressa foram os seguintes:

- tabagismo pregresso;
- história de pneumopatia prévia;
- história clínica sugestiva de asma brônquica;
- tuberculose documentada no passado;
- história de etilismo pregresso ou atual;
- hepatite ou icterícia no passado.

Dados da história clínica atual, bem como do exame físico foram da seguinte forma avaliados:

- presença de ascite detectável ao exame físico;
- edema de membros inferiores;
- presença de aranhas vasculares;
- história de hemorragia digestiva alta, ascite e encefalopatia porto-sistêmica;
- sintomas respiratórios ( dispnéia, tosse, sibilância, dor torácica );
- icterícia;
- impressão clínica do avaliador a respeito da presença de hipocratismo digital.

Obedecendo os critérios estabelecidos acima, cada um dos 148 pacientes foi submetido ao crivo da seleção, resultando em 33 pacientes com diagnóstico de cirrose hepática e em condições de ser avaliado. O grupo foi composto por 23 homens e 10 mulheres. A idade média do grupo foi 42,61 anos ( $\pm 14$ ). A idade mínima observada foi 10 anos ( 01 caso ) e a máxima, 64 anos ( 01 caso ). A etiologia da cirrose hepática não foi, todavia, determinada em todos os casos, conforme se observa na tabela I. A não determinação da etiologia da cirrose em todos os 33 casos não se deve a demérito diagnóstico, mas sim ao fato de que, para os objetivos do presente

trabalho, a confirmação do diagnóstico de cirrose hepática foi considerada suficiente, pois não se observa diferença na prevalência da síndrome hepatopulmonar para as diferentes etiologias da cirrose hepática ( KROWKA, 1994 ).

ETIOLOGIA DA CIRROSE	NÚMERO DE CASOS (%)
- hepatite por vírus B	05 (15,1)
- hepatite por vírus C	04 (12,1)
- alcoólica	09 (27,3)
- não determinada	15 (45,5)
TOTAL	33(100)

Tabela I - Etiologia da cirrose no grupo com síndrome hepatopulmonar.

#### 8.4 - AVALIAÇÃO ESPECÍFICA DO GRUPO

Todos os pacientes foram submetidos à aferição dos níveis de hemoglobina, à realização de radiograma de tórax em duas incidências ( frontal e perfil ), ao ecocardiograma e à impressão clínica do avaliador quanto à presença de hipocratismo digital.

-HEMOGLOBINEMIA - A quantificação da hemoglobina resultou numa média de  $13,54 \pm 0,95$  g/dl ( 1 desvio padrão ). O valor mínimo obtido foi 10,80g/dl, e o valor máximo foi 15,20g/dl. A mediana foi 13,80g/dl.

Em cinco casos, obteve-se graus de hemoglobinemia levemente abaixo dos limites da normalidade( de 0,1 a 1,2 g/dl ). Incluíram-se esses casos devido ao fato de que preenchiam todos os outros quesitos estabelecidos no protocolo de pesquisa e também por que esse grau de hemoglobinemia pôde ser corrigido para a análise da difusão do monóxido de carbono.



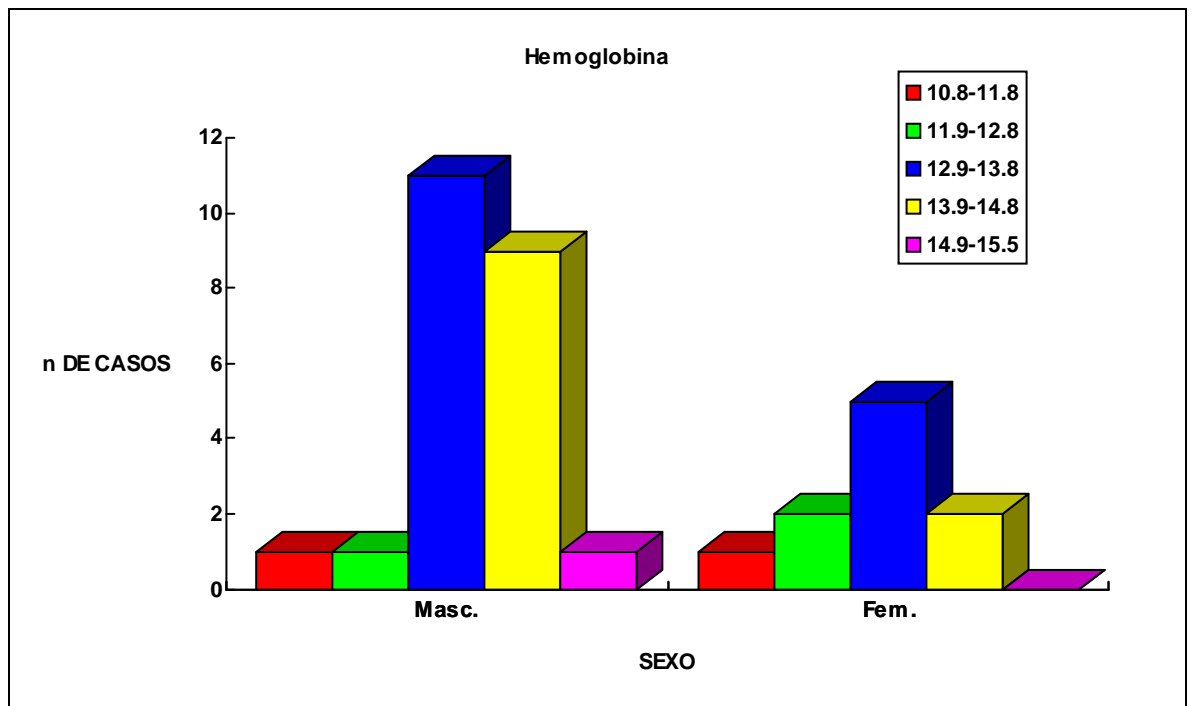


Fig. 6 - Níveis de hemoglobinemia por sexo, observados nos 33 pacientes selecionados com cirrose hepática.

- RADIOGRAMA DE TÓRAX - Todos os pacientes admitidos apresentaram radiograma de tórax considerado normal, ou seja, sem evidência de derrame pleural, DBPOC, consolidações, aumento de mediastino médio, ou infiltrações. Tal exame foi avaliado por um radiologista e um clínico (pneumologista).

- ECOCARDIOGRAMA - Todos os 33 pacientes incluídos apresentaram ecocardiograma cuja fração de ejeção foi maior do que 55%, e não foram observados sinais de comunicação entre câmaras cardíacas e/ou grandes vasos ( “shunts” e fístulas ), além de sinais de hipertensão arterial pulmonar.

- HIPOCRATISMO DIGITAL - A presença de hipocratismismo digital por inspeção clínica evidenciou que o mesmo ocorreu em 10 casos ( 30,3%).

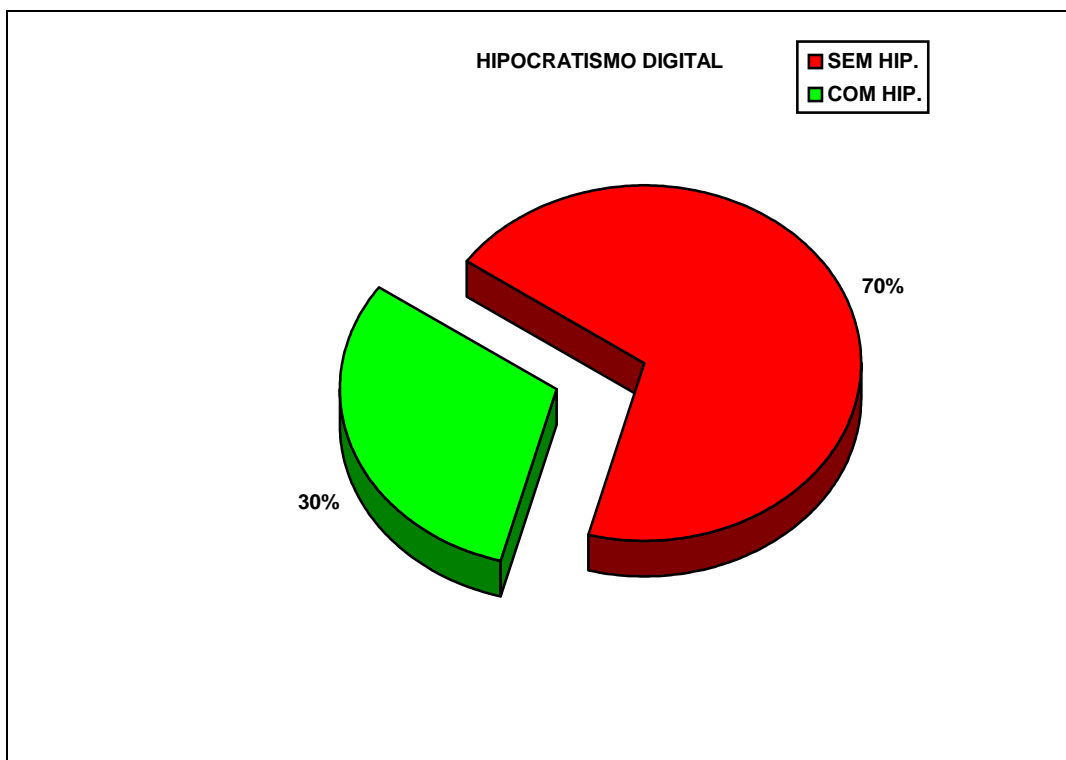


Fig. 7 - Prevalência do Hipocratismo Digital nos 33 pacientes avaliados com cirrose hepática.

Eles foram encaminhados, após a avaliação acima realizada, para realização de espirograma simples, curva fluxo-volume, aferição do volume residual e difusão do monóxido de carbono. Em seguida a essa avaliação, foram submetidos à gasometria arterial em repouso, sob esforço e com oxigênio a 100% por 15 minutos.

A avaliação da função pulmonar foi realizada por médicos com experiência na realização dos exames, sob supervisão direta de médico-assistente do Laboratório de Função Pulmonar do Pavilhão Pereira Filho.

#### 8.5 - AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR

Os pacientes inicialmente realizaram espirograma simples e a curva fluxo-volume. Esses exames, bem como os subseqüentes, foram efetuados no espirômetro de marca COLLINS, modelo GS/PLUS

( COLLINS GS/PLUS SYSTEM - versão Julho-1991 ). Realizou-se cada exame, observando as especificações técnicas estabelecidas pela ATS ( “Recommended Standardized Procedures for Pulmonary Function Testing” - *American Review of Respiratory Diseases* - Volume 118, 6:63-74, 1978 ).

#### 8.5.1- Calibração do Aparelho

Todas as manhãs, por ocasião do início das atividades do Laboratório de Função Pulmonar, o espirômetro era calibrado através da injeção de um volume conhecido ( 3 litros ) e medido esse valor pelo aparelho. Admitiu-se uma variação de até 3% (2,91 L a 3,09 L ).



FOTO DO COLLINS

Fig. 8 - Painel frontal do espirômetro Collins GS/PLUS SYSTEM, que faz parte do laboratório de Função Pulmonar do Pavilhão Pereira Filho .

#### 8.5.2 - Espirograma Simples

A realização do exame foi efetuada pelo médico do Serviço de Pneumologia do Pavilhão Pereira Filho, que se encontrasse em seu estágio de treinamento no Laboratório de Função Pulmonar do referido serviço. Todos os exames foram supervisionados pelo médico assistente do Laboratório de Função Pulmonar.

Inicialmente, o paciente era orientado quanto à técnica do exame. Em seguida, era-lhe colocado o grampo para oclusão de narina. Convidavam-no, então, a desenvolver o exame.

A técnica do exame previa pelo menos um ciclo respiratório ( inspiração e expiração no volume de ar corrente ), seguido de uma inspiração profunda até o volume de reserva inspiratório ser atingido, quando, então, era ordenado ao paciente uma expiração rápida, forçada e contínua por um tempo mínimo de 8 segundos. Todos os espirogramas simples foram realizados pelo menos três vezes, e os resultados, comparados entre si quanto à sua homogeneidade. Os exames com algum defeito técnico ou interrompidos por tosse eram eliminados imediatamente através da seleção das três curvas mais adequadas. Dessas, era escolhida a de melhor desempenho.

Imediatamente os resultados foram avaliados quanto à Capacidade Vital Forçada (CVF) e ao Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF 1), sendo considerados normais os valores iguais ou superiores a 80% do previsto para a altura, sexo e idade de cada paciente ( ATS, 1991 ).

Para a obtenção dos valores de referência foram empregadas as equações preditivas a partir do estudo de Knudson ( KNUDSON, 1983), abaixo especificadas, de acordo com sexo, idade e altura:

$$CVF = - 0,0174A + 0,0427H - 2,9001 = \text{Para o sexo feminino.}$$

$$CVF = - 0,0298A + 0,0844H - 8,7818 = \text{Para o sexo masculino.}$$

$$VEF 1 = - 0,0201A + 0,0309H - 1,4050 = \text{Para o sexo feminino.}$$

$$VEF 1 = - 0,0292A + 0,0665H - 6,5147 = \text{Para o sexo masculino.}$$

Onde: A = idade ( em anos ); H = Altura ( em cm ).

Seqüencialmente, os pacientes foram orientados para a realização da aferição do volume residual com hélio através do método de circuito fechado.

### 8.5.3 - Volume Residual

A aferição do volume residual também foi realizada no espirômetro COLLINS GS/PLUS SYSTEM que utiliza o método de análise por hélio em circuito fechado.

O paciente permanecia respirando normalmente no bocal do aparelho, com as narinas ocluídas, após inspeção detalhada, visando à detecção e eliminação de quaisquer orifícios de escape de ar. Por pelo menos cinco minutos, o paciente permanecia respirando a mistura de gases com a concentração de hélio previamente determinada pelo aparelho, até ocorrer equilíbrio das concentrações de hélio das câmaras do aparelho ( previamente conhecidas e estabelecidas ) com as câmaras pulmonares do paciente em estudo. Esse equilíbrio era automaticamente informado pelo monitor do equipamento, indicando o tempo para o término do exame, através da mensagem “ Equilibration at n minutes “.

Após a obtenção do equilíbrio, a análise do resultado é feita pelo banco de dados disponível no sistema de acordo com a equação proposta por Goldman para o cálculo do volume residual esperado ( GOLDMAN, H.I. e BECKLAKE, M.R., 1959 ):

$$VR = 0,017A + 0,027H - 3,447 \quad (\text{Para o sexo masculino})$$

$$VR = 0,009A + 0,032H - 3,9 \quad (\text{Para o sexo feminino})$$

Onde: A= idade em anos; H= altura em centímetros.

#### 8.5.4 - Difusão do Monóxido de Carbono

Após a realização da aferição do volume residual, os pacientes eram desconectados do aparelho e permaneciam sentados por cerca de cinco minutos, período esse necessário para a preparação do aparelho para a realização da difusão.

O exame era previamente explicado pelo médico ao paciente. Em seguida, era novamente adaptado ao bocal do aparelho. O exame iniciava após uma completa e prolongada expiração do paciente. No momento em que o paciente completava a expiração, ele levantava o seu braço direito, como sinal indicativo. Em seguida, era iniciado o exame. O paciente realizava uma inspiração profunda e mantinha-se em sua capacidade pulmonar total por pelo menos 10 segundos após os quais realizava uma expiração forçada, com a qual se concluía o exame.

A curva exigida devia apresentar uma conformação que permitia identificar adequadamente a inspiração profunda, o tempo de completa apnéia ( 10 segundos ) e a expiração forçada.

A capacidade de difusão é obtida a partir da seguinte fórmula - já inserida e automaticamente calculada pelo programa do

aparelho - ( De: Ruppel, G.E. - Manual of Pulmonary Testing Function, sixth edition, Mosby St. Louis, 1994 ):

$$\text{DIFUSÃO} = \frac{60}{\text{BHT}} \times \frac{1000}{\text{PB} - 47} \times \log n \frac{\text{COA}}{\text{COE}} \times \frac{\text{STPD}}{\text{BTPS}}$$

Onde:

- BHT = tempo total de respiração (s);
- Log n = logaritmo natural ( com base e );
- COA = concentração alveolar inicial de Monóxido de Carbono (CO);
- COE = concentração expiratória de CO.
- BTPS = temperatura e pressão corporais, saturados com vapor de água ( “body temperature and pressure, saturated with water vapor” ) ;
- STPD = 0 graus Celsius, pressão 760 mmHg, seco;
- PB = Pressão Barométrica em mmHg.

Essa fórmula foi empregada para todos os pacientes que apresentassem as condições previamente estabelecidas. Excetuaram-se cinco deles, os quais se encontravam com hemoglobina abaixo dos limites da normalidade. Neles empregou-se a fórmula de correção de Cotes, após o cálculo da difusão, de acordo com a fórmula seguinte:

$$\text{Difusão Ajustada} = \text{Difusão observada} \left[ \frac{10,22 + \text{Hb}}{1,7 \cdot \text{Hb}} \right]$$

Onde : Hb = hemoglobina. ( Cotes, J.E., *Lung Function*, 4th ed. Blackwell Scientific Publications, London, 225-50, 1979; Cotes, J.E.;

Dabbs, J.M.; Elwood, P.C.; Hall, A.M.; McDonald, A.; Saunders, M.J.- Iron deficiency anaemia: its effects on transfer factor for the lung (diffusing capacity) and ventilation and cardiac frequency during sub-maximal exercise." *Clin Sci*, 42: 325-35, 1972 ).

Os valores previstos utilizados como referência foram obtidos a partir do estudo de Gaensler ( GAENSLER, 1973 ), considerados em função de idade, sexo e altura, conforme as equações abaixo apresentadas:

CAP. DIFUSÃO = 0,1118H - 0,117A + 7.72. Para o sexo feminino.

CAP. DIFUSÃO = 0,0984H - 0,177A + 19,93. Para o sexo masculino.

Onde: A ( idade, em anos ); H ( altura, em centímetros )

## 8.6 - AVALIAÇÃO DOS GASES SANGÜÍNEOS

### 8.6.1 - Gasometria Arterial em Repouso

Após realizarem a avaliação de função pulmonar, os pacientes eram informados quanto à técnica de coleta de gasometria arterial pelo médico do Laboratório de Função Pulmonar. Nesse mesmo setor, eram submetidos à coleta de sangue arterial após repouso de 15 minutos seqüencial à realização da avaliação de função pulmonar.

A coleta do exame foi padronizada utilizando-se seringa de vidro, fabricada com vidro JENA-FIOLAX, de marca "Flex" com 10 ml e com agulha 30 x 8 de parede fina, marca "Becton Dickinson". Todas as coletas foram realizadas pela enfermeira do Laboratório de Função Pulmonar, retirando-se 3ml de sangue arterial da artéria radial, ou, na sua impossibilidade técnica, da artéria braquial, sempre do antebraço esquerdo.



Imediatamente, esse sangue coletado era mantido na seringa, a qual era ocluída por tampa de borracha e enviada ao Laboratório Central da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre onde era submetido à análise gasométrica. O aparelho empregado para essa análise foi o modelo CIBA CORNING 278 Blood Gas System. Ele utiliza a técnica de análise de gases por eletrodos. Sua calibração é automática antes de cada análise gasométrica. É realizada a aferição direta de pH, PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub>. Os demais valores são obtidos por cálculo ( HCO<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>T, Excesso de base, SaO<sub>2</sub> ).

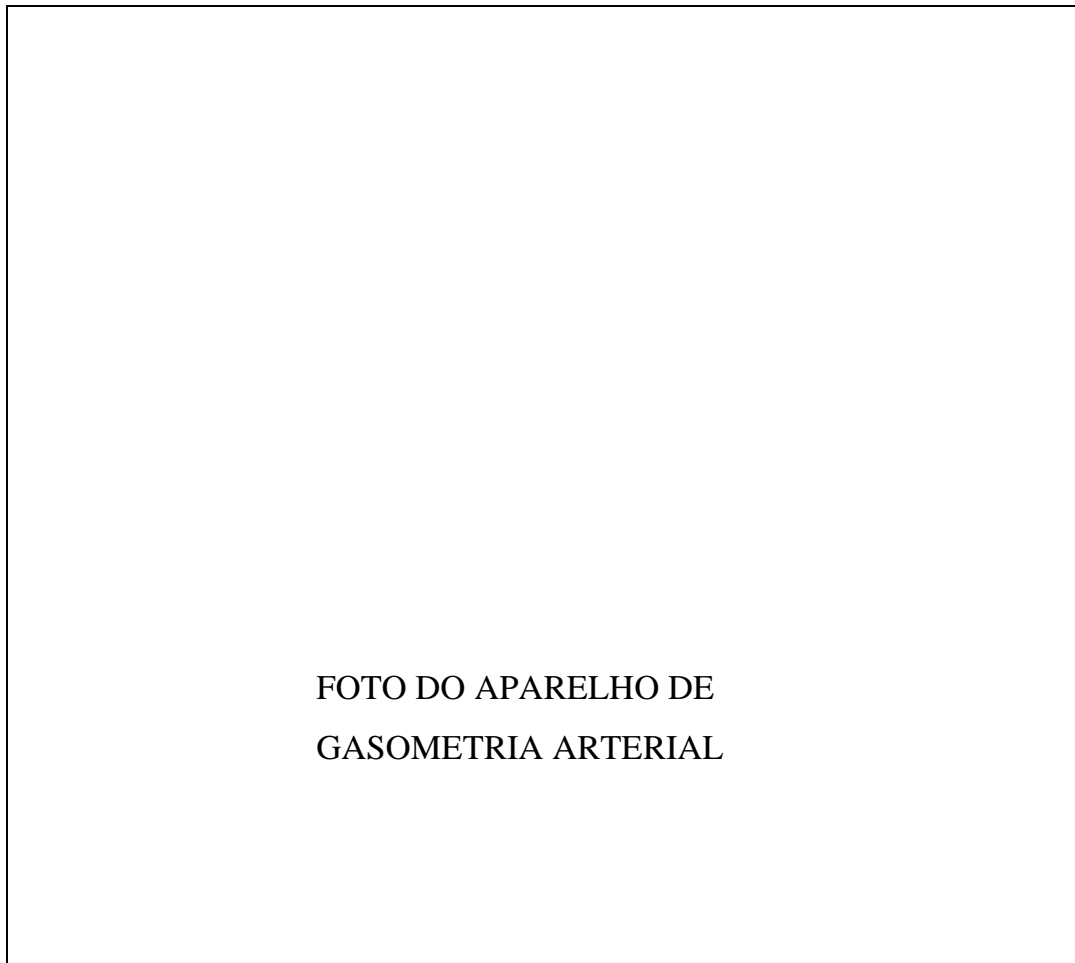


Fig. 9 - Painel frontal do analisador de gases sanguíneos CIBA-CORNING 278 Blood Gas System.

Os seguintes parâmetros foram analisados:

Parâmetros	Unidade
pH	
pCO <sub>2</sub>	mmHg
pO <sub>2</sub>	mmHg
HCO <sub>3</sub>	mmol/L
CO <sub>2</sub> T	mmol/L
SaO <sub>2</sub>	%

Quadro VII - Parâmetros empregados na avaliação dos gases sanguíneos arteriais.

O intervalo de tempo entre a coleta e a análise dos resultados não foi superior a 15 minutos.

#### 8.6.2 - Gasometria Arterial em Esforço

Após a coleta da gasometria arterial em repouso, os pacientes eram orientados a realizar o teste de esforço na esteira ergométrica, segundo o protocolo de Bruce ( Bruce, R.A. - Exercise Testing of Patients with Coronary Heart Disease. *Annals Clin. Res.*, 3:323-333, 1971 e Pollock, M.L.; Cooper, K.H., et al. A Comparative Analysis of Four Protocols for Maximal Treadmill Stress Testing. *Am. Heart J.*, 92: 39-46, 1976 ).

Trata-se de um teste no qual se empregam cargas progressivas, pelas variações em sua velocidade e na inclinação da esteira com um tempo de três minutos para cada estágio.

Empregou-se para o estudo a esteira ergométrica da série “1900 Treadmill” produzida pela “Marquette electronics”, modelo 1991, com capacidade máxima para 150 Kg, taxa de elevação da esteira de até 0,5%/segundo e velocidade máxima de 19,2 Km/h.

O paciente inicialmente era monitorizado através da colocação de eletrodos no precórdio para registro eletrocardiográfico simultâneo, e a pressão arterial era aferida previamente ao início do exame e durante o mesmo.

Durante a execução do exame, eram monitorizadas as variáveis : frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, traçado eletrocardiográfico na derivação V2 ( eletrodo de captação no precórdio ), bem como oximetria de pulso. Sinais e sintomas de qualquer ordem eram checados durante a realização do exame.

Considerável parte dos pacientes ( 10 ) não atingiu a frequência cardíaca sub-máxima, e quatro pacientes não apresentaram condições para a realização do exame desde o seu início ( dois pacientes apresentavam órteses para auxiliar deambulação, um não deambulava, e outro recusou-se a realizá-lo ).



FOTO DA ESTEIRA ERGOMÉTRICA

Fig. 10 - Aspecto frontal da esteira ergométrica empregada na avaliação gasométrica dos 33 pacientes com cirrose hepática.

Devido ao número de perdas, não se consideraram os dados referentes a essa variável na análise dos resultados.

### 8.6.3 - Gasometria Arterial com Oxigênio a 100%

Em repouso, os pacientes foram submetidos à inspiração de oxigênio a 100% através do emprego da válvula em “J” com duas vias, fazendo-se com que eles inspirassem pela boca, cuidando-se para que a mistura de gases provenientes da expiração fosse eliminada pela via lateral e evitando que houvesse inspiração da mistura de gases inspiratórios e expiratórios. Para isso utilizou-se a válvula do tipo “J” com duas vias, produzida pela WEC ( Warren E. Collins ), a qual permite que o ar expirado seja eliminado por via lateral ao ar inspirado.

Após 15 minutos, respirando essa concentração de oxigênio a 100% pela boca, tendo o nariz ocluído por grampo nasal, era coletada a gasometria arterial. Imediatamente, a amostra de sangue era enviada ao laboratório central da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre para análise, conforme previamente estabelecido.

## 8.7 - AVALIAÇÃO DOS DADOS OBTIDOS

Dos dados obtidos pelo levantamento, valorizaram-se os mesmos conforme o Quadro VIII. Essas variáveis foram utilizadas para posterior análise estatística.

### 8.7.1 - Qualificação das Variáveis

As variáveis a seguir apresentadas são todas quantitativas, com exceção de sexo e de presença ou não de hipocratismo digital que são variáveis qualitativas.

Os volumes obtidos na avaliação de função pulmonar - VEF1, CVF, Difusão, Volume Residual - foram convertidos em valores percentuais previstos para os valores esperados de referência para pacientes com o mesmo sexo, altura, peso e idade.

VARIÁVEIS	UNIDADES
Sexo *	Masculino / Feminino
Idade	Anos
Hemoglobina	g/dl
Capacidade Vital Forçada	litros(L) e % do previsto
Volume Expiratório Forçado 1 seg.	litros(L) e % do previsto
Coeficiente Expiratório Forçado	
Pressão arterial de O <sub>2</sub>	mmHg
Pressão arterial de CO <sub>2</sub>	mmHg
Sat. de oxigênio da hemoglobina	%
Difusão do Monóxido de Carbono	ml/min/mmHg e % do previsto
Volume Residual	litros(L)
Gradiente alvéolo-arterial	mmHg
Hipocratismo digital*	Sim/Não

\* Variável qualitativa

Quadro VIII - Variáveis avaliadas no presente trabalho.

O gradiente alvéolo-arterial foi determinado a partir dos resultados alcançados com as gasometrias arteriais através da chamada equação do gás alveolar:

$$PAO_2 = PIO_2 - \frac{PaCO_2}{R} + \left[ \frac{PaCO_2 \cdot FIO_2 \cdot (1 - R)}{R} \right]$$

Onde:

- PAO<sub>2</sub> = pressão alveolar de oxigênio;
- PIO<sub>2</sub> = pressão inspirada de oxigênio;
- PaCO<sub>2</sub> = pressão arterial de dióxido de carbono;
- R = 0,8;
- { PaCO<sub>2</sub> . FIO<sub>2</sub> . [( 1 - R)/R] } = fator de correção (F)

relativamente pequeno, utilizado quando o ar é respirado( West, J.B., *Respiratory Physiology - the essentials*. 4th edition - Williams and Wilkins. 5:51-68, 1990 ). É um fator de correção relativamente pequeno ( 2mmHg, quando PCO<sub>2</sub>=40mmHg; FIO<sub>2</sub>=0,21 e R=0,8 ) , podendo utilizar-se a sua fórmula reduzida, sem o fator de correção F:

$$PAO_2 = PIO_2 - \frac{PaCO_2}{R}$$

Para o cálculo da PIO<sub>2</sub>:

- considera-se, como condições básicas, a pressão atmosférica de 760mmHg, a temperatura corporal 37 graus centígrados, a pressão do vapor de água da mistura inspirada de 47mmHg;
- considera-se a concentração de oxigênio na mistura gasosa atmosférica como sendo de 0,2093 ( utilizamos 21%);

- considera-se a concentração de oxigênio na gasometria arterial com oxigênio a 100% como sendo de 1,0 ( utilizamos 100%);

- sabe-se que PO<sub>2</sub> do ar inspirado é :

PIO<sub>2</sub> = [conc. O<sub>2</sub> x ( pressão atmosférica - pressão do vapor de água do gás inspirado)];

- conclui-se que para o ar ambiente temos que PIO<sub>2</sub> = [0,21 x (760 - 47), resulta em 149 mmHg. Empregamos o valor arredondado de 150mmHg ( West, J.B., *Respiratory Physiology - the essentials*, 4th edition, C5:52, 1990 ).

#### 8.7.2 - Tratamento Estatístico dos Dados Obtidos

Os resultados obtidos foram catalogados em banco de dados e em planilha eletrônica ( MICROSOFT EXCELL ). Posteriormente, foram submetidos à análise estatística através do programa STATISTIX, versão 1989.

Para a análise dos dados referentes à difusão do monóxido de carbono foi empregado o teste de Mann-Whitney, comparando os resultados do grupo estudado em relação ao previsto para sexo, idade, peso e altura de uma população padrão, previamente estudada, em nosso caso o estudo de Knudson ( KNUDSON, 1987 ), aceito pela ATS ( ATS, 1991 ). Para a avaliação estatística dos resultados, utilizamos o nível de significância de 5% (  $\alpha=5\%$  ) ( SNEDECOR e COCHRAN, 1967 ). Empregamos o teste de Mann-Whitney também para comparação dos

grupos entre si ( PaCO<sub>2</sub> em repouso e com O<sub>2</sub> a 100%; PaO<sub>2</sub> em repouso e com O<sub>2</sub> a 100%; PaO<sub>2</sub> obtida e PaO<sub>2</sub> esperada ).

Empregou-se o coeficiente de correlação de Spearman para a análise de correlação entre as variáveis estudadas, sendo considerados como havendo correlação aqueles valores maiores do que 0,335 ou menores do que - 0,335, para  $\alpha=0,05$  ( bicaudal ).

Os demais dados foram submetidos à análise descritiva pelo mesmo programa estatístico que forneceu a estatística descritiva.

A distribuição dos dados, a análise estatística, bem como a análise de correlação está especificada no anexo II do presente trabalho.

## **9. RESULTADOS**

Os pacientes foram selecionados conforme referido na seção “Material e Métodos”. Os 33 pacientes selecionados realizaram a avaliação específica, cujos resultados são mostrados na tabela II e, a seguir, de forma detalhada.

Dos 33 pacientes, quando inquiridos sobre a presença de sintomas respiratórios, 05 (15,1%) referiram dispnéia a médios e grandes esforços. A presença de dispnéia em repouso foi observada em apenas 02 casos (6%), conforme se observa na tabela II.



A seguir, são apresentados os resultados das diversas avaliações.

#### - CAPACIDADE VITAL FORÇADA

O grupo avaliado apresentou a média de Capacidade Vital Forçada (CVF) de 104,6% ( 4,02 L ) do previsto em relação a sua altura, idade e sexo. O desvio padrão dessa amostra foi 16,83% ( 0,65 L ). A mediana foi 106% ( 4,07 L ). O valor mínimo encontrado foi 79%. O valor máximo encontrado foi 151%. A frequência da distribuição dos resultados encontra-se na figura 11. Na tabela 2, podem ser observados os valores individualizados expressos de forma absoluta ( L ) e em percentual(%).

Foi observada correlação direta entre CFV e VEF 1 ( Coeficiente de Spearman = 0,89 ).

CASO	SINTOMAS	SEXO	IDADE	CVF(%)	VEF(%)	VR(%)	DIFUSAO	PaO2 REP	PaO2 O2
1	N	0	42	3,79(87)	2,86(80)	2,44(131)	18,5( 70 )	77	414
2	N	1	16	3,40(106)	3,16(103)	0,94(98)	16,5( 50 )	68	380
3	N	0	27	4,36(97)	3,36(91)	1,90(98)	14,0( 48 )	81	509
4	N	0	37	3,84(117)	3,22(116)	1,35(87)	19,0( 51 )	75	280
5	DISPNÉIA	0	45	3,33(85)	2,86(89)	1,47(81)	13,9( 49 )	52	420
6	N	0	57	2,79(81)	2,25(80)	2,57(129)	11,6( 54 )	87	710
7	N	0	37	5,28(104)	4,09(97)	2,33(118)	32,3( 105 )	70	580
8	N	0	56	4,70(126)	3,45(114)	3,82(186)	20,2( 76 )	86	581
9	N	0	38	6,34(120)	4,84(111)	2,03(104)	25,8( 83 )	92	526
10	N	1	59	2,64(101)	2,22(103)	1,33(86)	12,2( 66 )	82	532
11	DISPNÉIA	0	43	4,36(110)	3,32(101)	1,48(84)	17,4( 60 )	95	781
12	N	0	51	3,95(117)	3,41(123)	1,88(105)	22,1( 74 )	78	303
13	DISP.REP.	0	14	3,13(80)	2,85(85)	2,57(158)	05,9( 25 )	59	268
14	DISPNÉIA	1	55	3,41(125)	2,47(109)	1,76(115)	20,0( 104 )	77	395
15	N	0	64	5,18(108)	4,20(110)	2,58(99)	09,3( 20 )	104	586
16	N	1	49	3,04(92)	2,28(84)	1,24(67)	06,4( 25 )	69	695
17	DISP.REP.	1	10	2,64(109)	2,41(117)	0,49(73)	09,3( 38 )	54	580
18	N	0	31	4,60(95)	3,48(86)	1,78(103)	28,1( 93 )	91	549
19	N	1	58	3,22(129)	2,59(125)	1,77(124)	10,4( 58 )	113	506
20	N	0	33	4,30(89)	3,1(90)	2,79(156)	24,4( 84 )	79	513
21	N	1	48	2,92(87)	2,23(81)	2,05(111)	17,0( 83 )	81	386
22	N	0	40	5,61(151)	4,75(153)	2,25(140)	28,7( 101 )	92	659
23	N	0	57	3,55(96)	2,87(95)	2,72(132)	20,8( 89 )	99	597
24	DISPNÉIA	0	45	4,41(115)	3,23(97)	1,79(99)	21,9( 74 )	76	604
25	N	0	48	5,93(118)	4,55(112)	3,43(154)	26,3( 100 )	106	581
26	N	1	61	2,61(99)	2,29(107)	1,31(83)	19,9( 91 )	89	475
27	N	0	27	5,10(119)	4,48(124)	2,04(141)	28,0( 96 )	96	565
28	DISPNÉIA	0	21	4,06(79)	3,86(85)	1,49(96)	07,4( 24 )	49	445
29	N	1	54	3,18(109)	2,46(102)	1,41(85)	15,9( 77 )	95	541
30	N	0	46	4,29(92)	3,64(96)	2,02(98)	19,3( 66 )	99	630
31	N	0	46	5,18(116)	3,99(109)	3,98(198)	23,5( 92 )	76	623
32	N	1	43	3,43(110)	2,59(99)	1,79(115)	27,3( 136 )	83	382
33	N	0	48	4,25(82)	3,51(83)	2,70(118)	16,7( 64 )	92	504
MÉDIA			42,61	4,02(104,6)	3,23(101,7)	2,04(114,3)	18,5(70,4)	82,48	518,2

Tabela II - Características gerais e valores individuais de idade, CVF, VEF 1, VR, Difusão, PaO2 em repouso e com O2 a 100% nos 33 pacientes estudados. \* SEXO: (0) masculino | (1) feminino

\* SINTOMAS RESPIRATÓRIOS: (dispnéia) - dispnéia aos médios e grandes esforços;

( N ) - sem sintomas; (disp. rep.) - dispnéia em repouso.

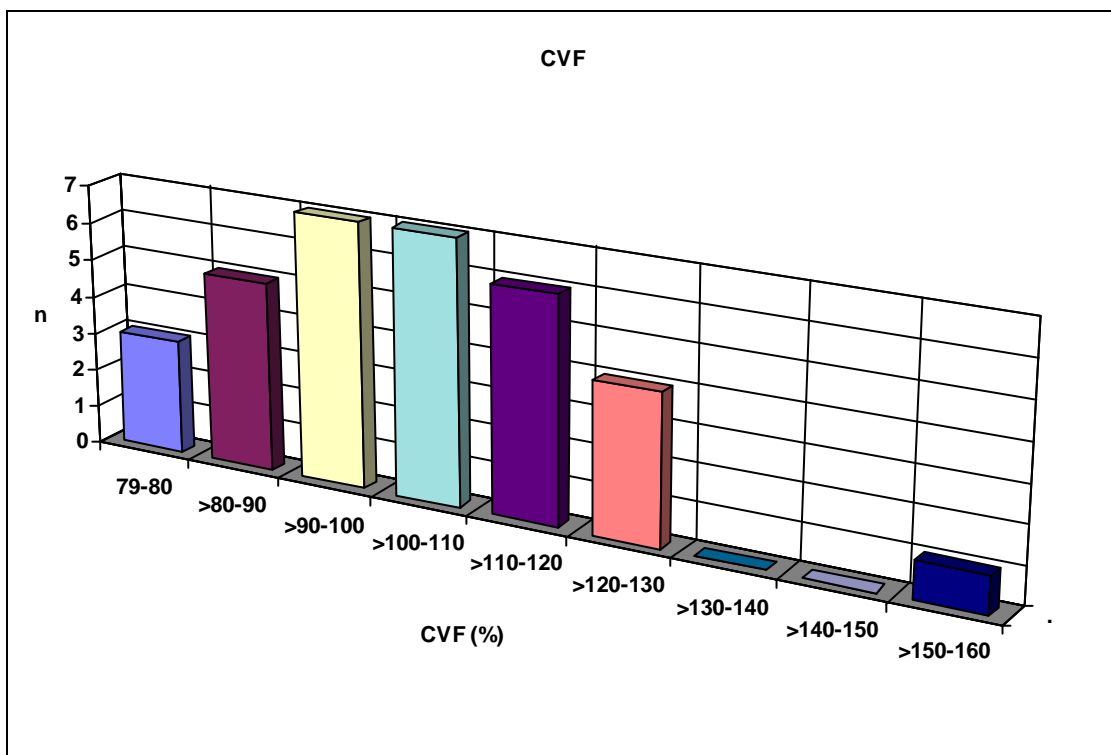


Fig. 11 - Frequência dos valores de CVF, expressos em percentual do previsto, observados nos 33 pacientes selecionados com cirrose hepática.

#### - VOLUME EXPIRATÓRIO FORÇADO NO PRIMEIRO SEGUNDO (VEF1)

O grupo avaliado apresentou a média de 101,7% ( 3,23 L ) do previsto. O desvio padrão para a amostra foi de 16,29% ( 0,52 L ). A mediana foi 101% ( 3,20 L ). Os valores mínimo e máximo obtidos foram de 80% e 153% respectivamente. A frequência da distribuição dos resultados encontra-se na figura 12.

Houve correlação positiva entre VEF1 e CVF ( 0,89 - Coef. de Spearman ), conforme pode ser observado no anexo II do presente.

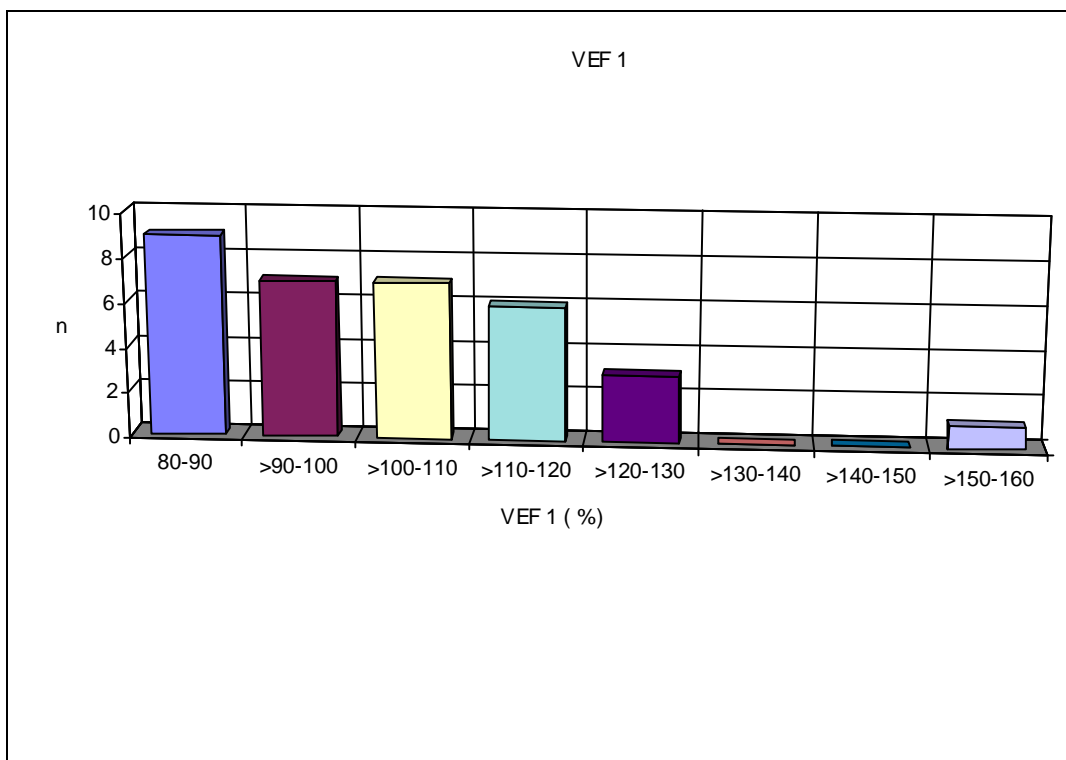


Fig. 12 - Frequência dos valores de VEF 1, expressos em percentual do previsto, observados nos 33 pacientes selecionados com cirrose hepática.

Os coeficientes expiratórios forçados foram calculados e todos resultaram acima de 70%.

Na tabela II, estão especificados os valores de VEF1 de forma absoluta (L) e percentual (%).

#### - VOLUME RESIDUAL

O volume residual aferido apresentou média de 114,3% ( 2,04 L ) em relação ao previsto para indivíduos do mesmo sexo, idade e altura . O desvio padrão obtido foi 31,11 % ( 0,63 L ). A mediana foi 105% ( 1,87 L ). Os valores mínimo e máximo obtidos foram 67% e 198%. Não foram encontradas correlações dessa variável com quaisquer outras estudadas.

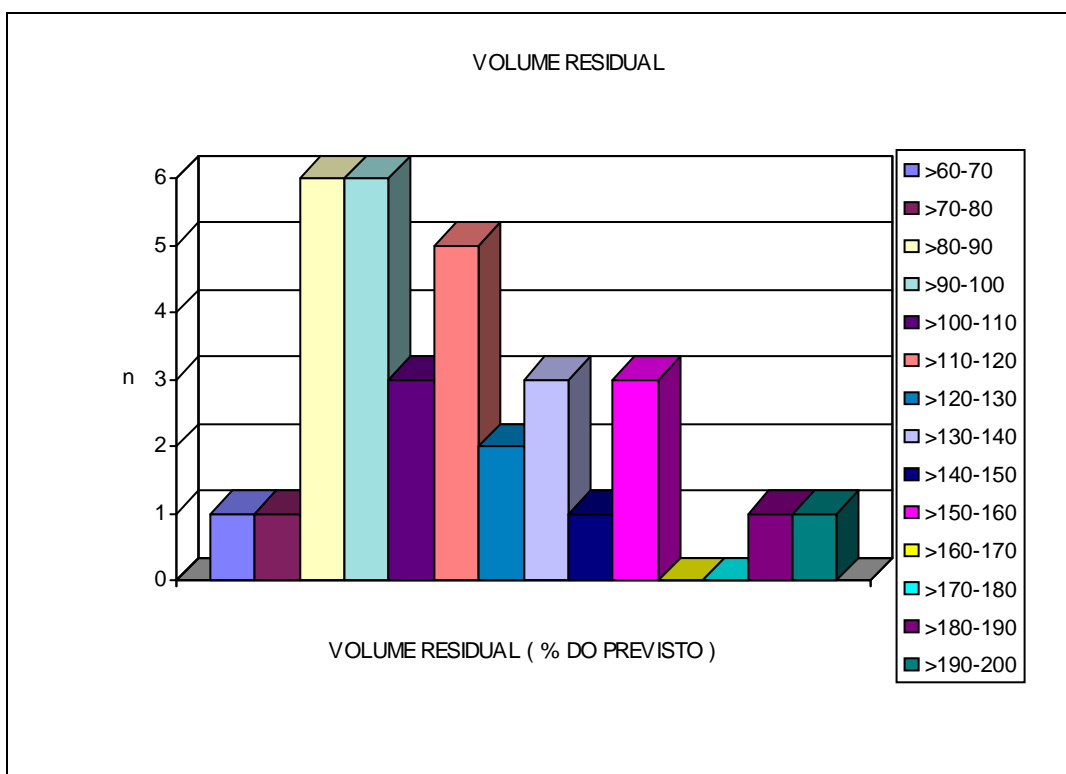


Fig. 13 - Frequência dos valores de Volume Residual (VR), expressos em percentual do previsto, observados nos 33 pacientes selecionados com cirrose hepática.

### - DIFUSÃO DO MONÓXIDO DE CARBONO

A aferição da difusão do monóxido de carbono resultou na média de 70,48% ( 18,53 ml/min/mmHg ) do previsto. O desvio padrão encontrado para esse grupo foi de 27,20% ( 7,01 ml/min/mmHg ). A mediana foi 74% (19,04 ml/min/mmHg). Os valores mínimo e máximo encontrados foram 20% e 136%, respectivamente. No que diz respeito aos cinco casos em que a hemoglobina encontrava-se abaixo da normalidade, esses foram corrigidos pela fórmula de Cotes, conforme apresentada na seção “Material e Métodos” e já inseridos para cálculo com seu valor adequado.

Foi utilizada uma comparação entre os achados absolutos da amostra e os achados previstos para indivíduos do mesmo sexo, idade e altura, através do teste de Mann-Whitney. Nesse caso, para o grupo em estudo, encontrou-se uma média de 18,53 ml/min/mmHg ( desvio padrão: 7,01 ), enquanto para o previsto a média obtida estimada foi 26,28 ml/min/mmHg ( desvio padrão: 4,67 ), conforme pode ser observado na figura 14. Empregando-se o teste de Mann-Whitney para variáveis independentes, obteve-se  $p < 0,05$ , ou seja, as médias obtidas dos dois grupos diferem significativamente.

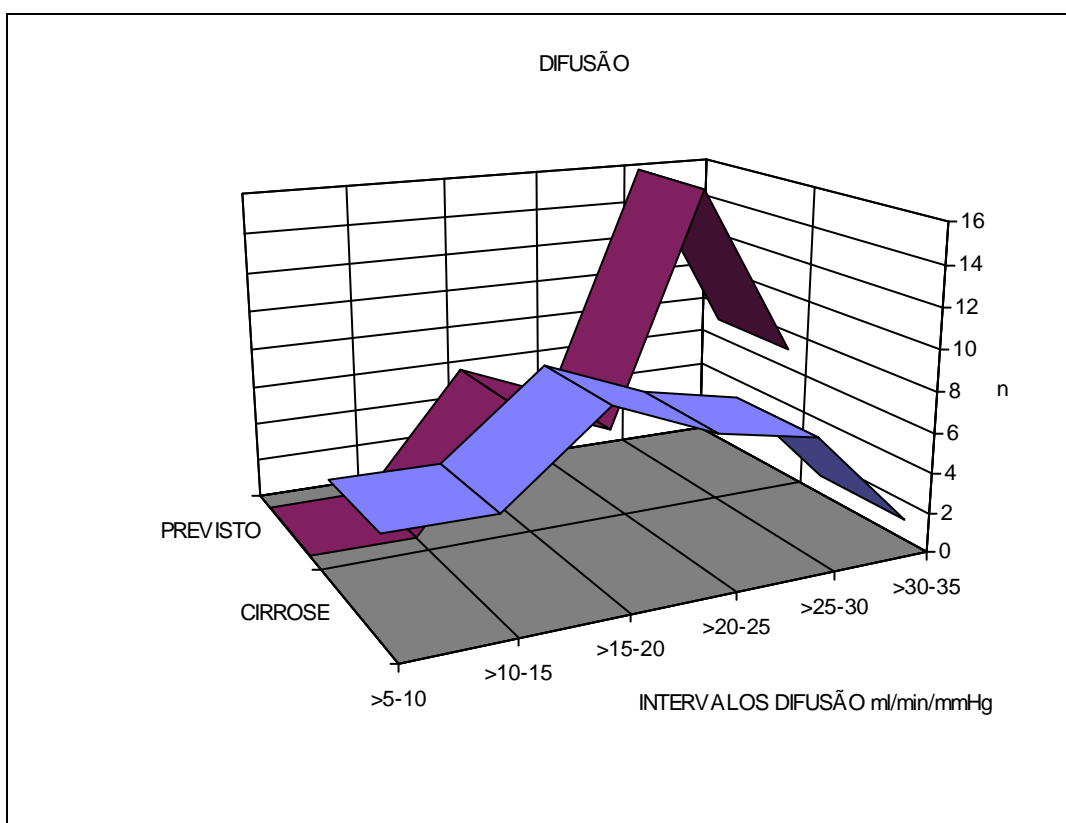


Fig. 14 - Comparação entre os valores obtidos para a difusão, expressa em ml/min/mmHg, nos 33 pacientes selecionados com cirrose hepática e os valores previstos.

- PRESSÃO PARCIAL DE OXIGÊNIO NO SANGUE ARTERIAL EM REPOUSO E SOB OXIGÊNIO INSPIRADO A 100%

A PaO<sub>2</sub> média observada no grupo estudado em repouso foi 82,48 mmHg, com um desvio padrão de 15,42 mmHg, como se observa na figura 15. Os valores variaram entre 49 mmHg e 113 mmHg como mínimo e máximo, respectivamente. A mediana obtida foi 82 mmHg.

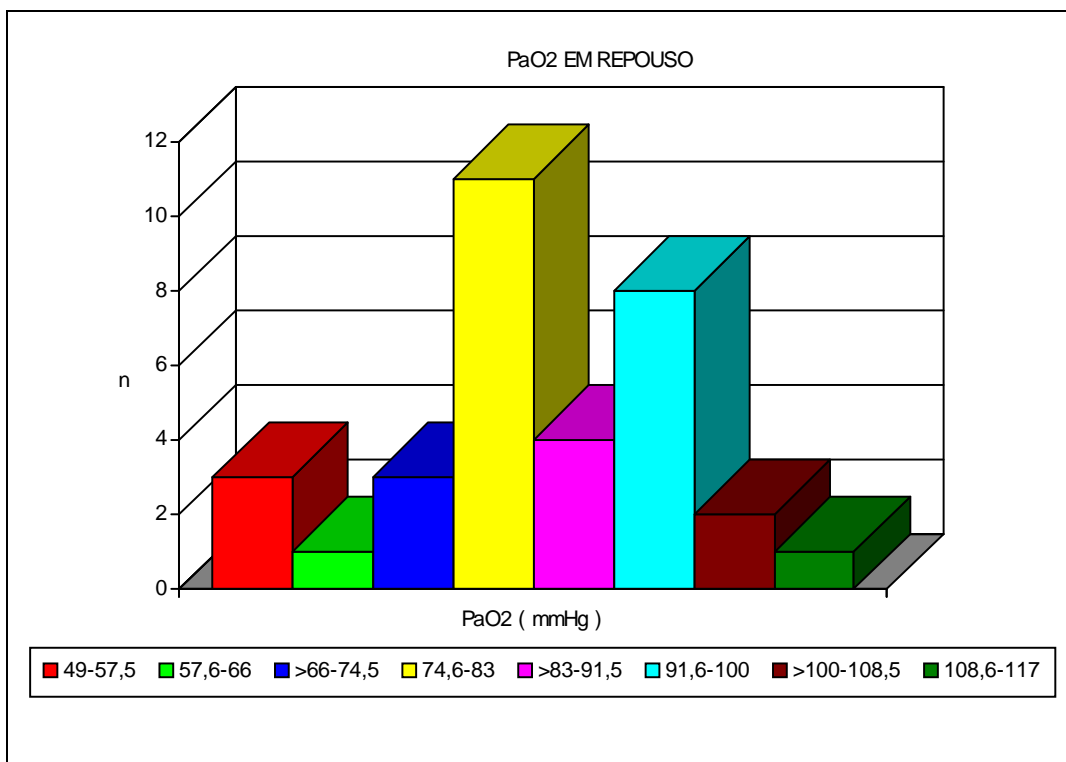


Fig. 15 - Frequência dos valores de PaO<sub>2</sub> em repouso, expressos em mmHg, observada nos 33 pacientes avaliados com cirrose hepática.

Quando esses mesmos pacientes foram submetidos à inspiração com oxigênio a 100%, a PaO<sub>2</sub> elevou-se para uma média de 518,2 mmHg, com um desvio padrão de 122,8 mmHg, conforme ilustrado na figura 16. Os valores mínimo e máximo foram 268 mmHg e 781 mmHg, respectivamente.

Empregou-se a fórmula de SORBINI, a seguir descrita, para objetivarmos a PaO<sub>2</sub> prevista de acordo com a idade (SORBINI, 1968) :

$$PaO_2 \text{ prevista} = 109,0 - 0,43 \cdot \text{idade}(\text{anos})$$



A PaO<sub>2</sub> média em repouso, prevista para o grupo estudado, pareada de acordo com a idade, é de 90,65 mmHg. Essa média, obtida a partir do cálculo da PaO<sub>2</sub> esperada para cada indivíduo, de acordo com a sua idade, difere da PaO<sub>2</sub> média obtida, empregando o teste de Mann-Whitney, considerado o nível de significância proposto ( $\alpha = 5\%$ ).

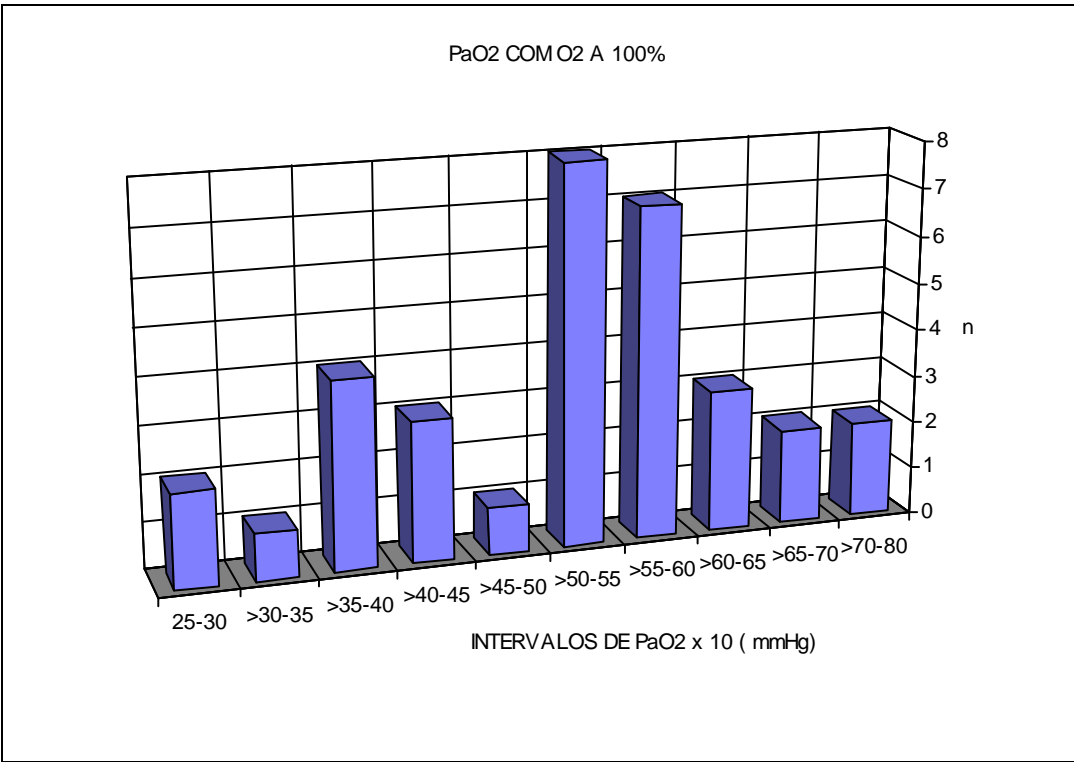


Fig. 16 - Frequência dos valores de PaO<sub>2</sub> com O<sub>2</sub> a 100%, expressos em mmHg( x 10), observada nos 33 pacientes avaliados com cirrose hepática.

Comparando-se as PaO<sub>2</sub> médias do grupo em repouso e submetido a oxigênio a 100%, através do teste de Mann-Whitney, observou-se que essas diferem estatisticamente ( $p < 0,05$ ).

- GRADIENTE ALVÉOLO-ARTERIAL - foi calculado o gradiente alvéolo-arterial para todos os pacientes quando respirando a



mistura de ar ambiente. A média do gradiente alvéolo-arterial para os pacientes que inspiraram a mistura ambiente foi 25 mmHg, para um desvio padrão de 16,75. Os valores estão dispostos na Tabela III.

INTERVALOS DE Gr.A-a em mmHg	n de Casos	% Relativa
0 - ≤ 10	07	21,2
10 - ≤ 20	06	18,2
20 - ≤ 30	09	27,3
30 - ≤ 40	05	15,1
40 - ≤ 50	03	9,1
50 - ≤ 60	01	3,0
60 - ≤ 70	02	6,1
TOTAL	33	100,0

Tabela III - Freqüência dos intervalos de valores de Gradiente Alvéolo-arterial nos 33 pacientes estudados com cirrose hepática, quando inspirando a mistura de ar ambiente.

Observou-se correlação inversa entre gradiente alvéolo-arterial de oxigênio e PaO<sub>2</sub> em repouso ( Correlação de Spearman = -0,91 ), conforme observado na figura 17.

CORRELAÇÃO INVERSA

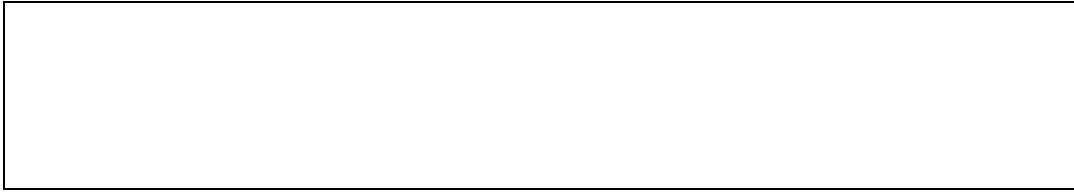


Figura 17 - Correlação entre gradiente alvéolo-arterial e PaO<sub>2</sub> em repouso.

- PRESSÃO PARCIAL DE DIÓXIDO DE CARBONO ( PaCO<sub>2</sub>) EM REPOUSO E COM OXIGÊNIO A 100%.

A média de PaCO<sub>2</sub> em repouso foi 34,42 mmHg, com um desvio padrão de 5,3 mmHg. Quando esse grupo foi submetido a oxigênio a 100%, essa média diminuiu para 31,7 mmHg, com um desvio padrão de 5,2 mmHg.

Quando comparadas as PaCO<sub>2</sub> médias do grupo em repouso e com oxigênio a 100%, observou-se diferença entre essas. Utilizando o teste de Mann-Whitney para variáveis independentes, obteve-se p=0,0427.

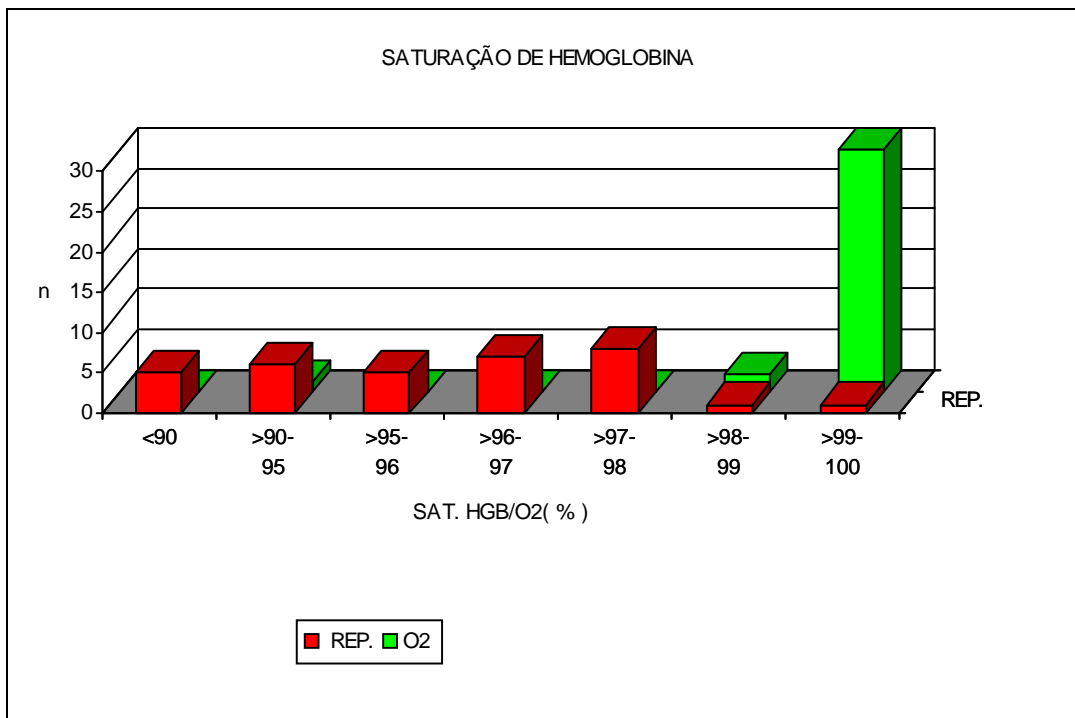
A média de pH do grupo estudado foi 7,41. Os valores mínimo e máximo obtidos foram 7,36 e 7,49.

- SATURAÇÃO DE HEMOGLOBINA DO SANGUE ARTERIAL POR OXIGÊNIO.

A saturação média de hemoglobina do sangue arterial por oxigênio ( SaO<sub>2</sub> ) aferida por gasometria arterial no paciente em repouso e com oxigênio a 100% , no grupo estudado, foi 94,75% e 99,54% respectivamente. Os desvios-padrões obtidos foram 3,68% e 1,55%, respectivamente. Os valores máximo e mínimo para a saturação ao repouso foram 85,6 % e 99,8%. Quando submetidos a oxigênio a 100%, os valores obtidos foram 91% (mínimo) e 99,9% (máximo).

Quando comparadas as médias de saturação em repouso e com oxigênio a 100%, através do teste de Mann-Whitney, observou-se que essas diferiram estatisticamente (  $p < 0,05$  ).

Foram observadas correlações entre a saturação da hemoglobina em repouso com a PaO2 em repouso ( Coef. Spearman = 0,667 ) e fraca correlação entre a saturação da hemoglobina em repouso com a PaO2 com oxigênio a 100% ( Spearman = 0,339 ). A saturação da hemoglobina com oxigênio a 100% apresentou correlação com PaO2 em repouso ( Spearman = 0,348 ) e com oxigênio a 100% ( Spearman = 0,381 ).



## **10. DISCUSSÃO**

A discussão está dividida em três etapas. Na primeira etapa, são discutidos os aspectos relacionados à casuística e aos métodos empregados na seleção dos pacientes que deveriam ser incluídos no protocolo de pesquisa. Na etapa seguinte, são abordados os aspectos referentes à casuística e aos métodos aplicados nos pacientes que foram selecionados para avaliar a função pulmonar. Finalmente, a terceira etapa aborda os resultados obtidos nesse estudo, bem como as perspectivas de avanço na pesquisa dessa área.

### **10.1 - A SELEÇÃO**

Importante aspecto no delineamento de pesquisa proposto nesse trabalho é o referente à seleção dos pacientes. Visto que o escopo desse é avaliar a função pulmonar nos pacientes com cirrose hepática, torna-se fundamental limitar as variáveis de confusão, evitando a conclusão sobre resultados ditos “viciados”.

Para tanto, optou-se por selecionar um grupo dentre o universo dos pacientes hepatopatas. A primeira e importante medida foi a

de que os pacientes realmente fossem cirróticos. Assim, todos os pacientes que não apresentassem biópsia hepática bem como critérios clínicos, endoscópicos ou de imagem compatíveis com cirrose hepática, em algum momento evolutivo de sua doença, foram excluídos.

A etiologia da cirrose hepática independe, ou seja, não determina maior ou menor possibilidade de desenvolvimento da síndrome hepatopulmonar ( KROWKA, 1994 ), o que vale dizer que a síndrome se apresenta em pacientes com doença crônica do fígado, seja ela de causa alcoólica, por hepatite, criptogênica ou cirrose biliar primária. Assim, foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de cirrose, independente de sua etiologia.

A exclusão de pacientes com sinais físicos de cirrose hepática descompensada ( ascite, derrame pleural, encefalopatia ou sangramento digestivo recente ) é fundamental, visto que, nesses casos, uma série de vícios não poderiam ser controlados, tais como a presença de hipoxemia que poderia ser secundária a uma insuficiência ventilatória restritiva por ascite volumosa ( AGUSTI, 1990 ), bem como provas funcionais pulmonares alteradas primariamente por fatores mecânicos como o derrame pleural e a ascite tensa. Essas anormalidades, se presentes, não nos permitiriam concluir sobre alterações na função pulmonar essencialmente pela presença de cirrose hepática, mas sim pelas suas complicações. Alguns estudos prévios realizados para avaliar as trocas gasosas e alterações pulmonares secundárias à cirrose hepática foram feitos na vigência de uma ou mais dessas condições ( RODRIGUEZ-ROISIN, 1987 ).

A existência de outras anormalidades pulmonares, tais como derrame pleural, asma, bronquite crônica e outras doenças obstrutivas de vias aéreas não exclui a presença da síndrome hepatopulmonar, embora possa dificultar o seu diagnóstico ( KROWKA, 1994 ). Esse autor comenta a importância de se cogitar a possibilidade da presença da síndrome mesmo na vigência de comorbidade pulmonar, embora o diagnóstico conclusivo

fique muito dificultado. Assim, foram excluídos do protocolo de pesquisa todos os pacientes com alguma pneumopatia previamente diagnosticada ou em tratamento, bem como aqueles com infecções respiratórias de repetição, tuberculose em tratamento, sintomas respiratórios compatíveis com asma brônquica e os que apresentavam anormalidades detectáveis ao Rx simples de tórax, visto por radiologista e pneumologista. Entendemos a limitação desse método radiológico por não avaliar a presença de pequenas alterações pulmonares (enfisema incipiente, congestão vascular mínima, por exemplo) e também por estar sujeito à interpretação imprecisa.

A exclusão de pacientes com anemia grave e moderada também foi efetuada, o que nos levou à perda de boa parte da população inicialmente avaliada. Mesmo assim, incluímos cinco pacientes com hemoglobinemia levemente abaixo do previsto pela tabela de normalidade, considerando o fato de que todas as demais características necessárias ao protocolo se adequavam. Nesses casos, tentamos minimizar os vícios de confusão, corrigindo a difusão obtida, de acordo com a quantidade de hemoglobina existente (COTES, 1972).

A presença de encefalopatia hepática contra-indicou a inserção dos pacientes no protocolo de pesquisa, antes de tudo pela limitação da técnica do exame: um paciente em encefalopatia não pode realizar quaisquer tipos de prova funcional.

A exclusão de pacientes tabagistas foi o fator isolado que mais limitou a presente amostra, visto que boa parte dos pacientes cirróticos são etilistas e que a ingestão de álcool frequentemente é acompanhada de tabagismo (AGUSTI, 1990). Para o objetivo desse trabalho, no entanto, a presença de tabagismo potencialmente poderia determinar maior ou menor grau de doença pulmonar, o que, por sua vez, poderia se caracterizar numa variável de confusão e de difícil controle, visto que uma vez presente poderia alterar a função pulmonar “per se”.

A avaliação da função cardíaca é fundamental, principalmente por poder determinar alterações de função pulmonar e

hipoxemia, sobretudo nos casos de insuficiência cardíaca e “shunts” anatômicos direita-esquerda. Tal avaliação foi feita primeiramente pelo exame físico, seguido de um radiograma de tórax - que sofreu a avaliação acima comentada - bem como ecocardiograma e eletrocardiograma. Com esses exames, excluídas todas as situações previstas no quadro VI, acreditou-se minimizar a possibilidade de “shunt” artério-venoso anatômico intracardíaco e/ou insuficiência cardíaca, bem como arritmias cardíacas que levassem a uma disfunção cardíaca.

Dentro dessa proposta de seleção, existe a possibilidade de ter-se excluído, também, pacientes com alterações pulmonares e hipoxemia arterial, secundárias à cirrose hepática. Fica muito difícil valorizar tais achados, quando presentes nesses pacientes, pois não poderão ser atribuídos somente à cirrose hepática e sim a outras pneumopatias e/ou cardiopatias, também. Não existem critérios disponíveis na literatura que permitam diferenciar alterações de função pulmonar por cirrose e por outras doenças quando ambas coexistem ( KROWKA, 1994 ).

Acredita-se, contudo, que dessa forma, com a insistência em excluir todas essas possíveis fontes de vícios, tenha-se delimitado consideravelmente a possibilidade de resultados que não expressassem a verdadeira função pulmonar nos pacientes com cirrose hepática. Alguns estudos prévios excluíram pacientes com ascite volumosa, mas não se preocuparam em investigar o hábito tabágico entre a população selecionada ( RODRIGUEZ-ROISIN, 1987 ). Outros incluíram pacientes com tabagismo e pós hemorragia digestiva ( HEDENSTIERNA, G., 1991 ), não tendo a preocupação em corrigir a difusão pela hemoglobinemia ou então a função pulmonar em função do tabagismo.

## 10.2 - A AVALIAÇÃO

Uma vez selecionados os 33 pacientes, com as características já definidas, esses foram submetidos aos exames de avaliação de função pulmonar e gasometria arterial trifásica.

A execução do exame de avaliação de função pulmonar seguiu os parâmetros recomendados pela ATS ( “Recommended Standardized Procedures for Pulmonary Function Testing”, 1978; “ATS Statement - Snowbird Workshop on Standardization of Spirometry”, 1979 ). Foi executado por médico do serviço de Pneumologia, com experiência na realização do mesmo e sempre sob supervisão de um mesmo orientador.

A aferição da difusão do monóxido de carbono exigiu a realização de pelo menos dois exames para cada paciente. A realização do exame e a técnica seguiram as determinações da ATS ( ATS, 1978 ). Ocorreu dificuldade de compreensão do exame em dois casos e houve necessidade de repetir o exame pelo menos quatro vezes. Nesses casos, também usou-se a curva cujos valores finais fossem os mais elevados, desprezando-se os demais. Com isso, acredita-se ter minimizado a possibilidade de erro na realização e interpretação desse exame.

A realização do estudo gasométrico trifásico inicialmente proposto não pôde ser realizado em sua integridade devido às dificuldades encontradas na execução da gasometria arterial em esforço. Optou-se por não incluir os casos realizados sob esforço por tratar-se de uma amostra pequena e não representativa dos casos. Trabalhos prévios ( HEDENSTIERNA e col., 1991; RODRIGUEZ-ROISIN e col., 1987 ) optaram em realizar apenas as duas primeiras partes do exame, justificado em seu objetivo de demonstração do “shunt”artério-venoso. A não realização da gasometria arterial sob esforço pode diminuir a acurácia diagnóstica proposta, uma vez que não nos permitiu estudar a variação dos gases arteriais sob condições de aumento do débito cardíaco. Thorens e Junod, em 1992, relatam um caso isolado de cirrose hepática, com gasometria arterial em esforço, no qual ocorreu dessaturação arterial



importante, atribuída ao aumento do débito cardíaco e diminuição do tempo de trânsito da hemácia no capilar pulmonar.

Cabe comentar que a remessa da amostra de sangue era imediatamente enviada ao laboratório, com processamento imediato, evitando, pela demora, uma possível dessaturação do sangue arterial.

### 10.3 - OS RESULTADOS

Os valores obtidos para o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo ( VEF 1 ) e a Capacidade Vital Forçada (CVF) foram normais em sua média ( 101,7% e 104,6% ). Todos os casos apresentaram coeficiente expiratório forçado acima de 80%.

Consideraram-se as normas da ATS ( 1991), nas quais são referidos como dentro do limite da normalidade os valores aqueles com CVF e VEF 1 acima de 80% ( ATS, 1991 ). Apenas em um caso isolado observou-se a  $CVF < 80\%$  ( 79% ). Esse caso isolado representa 3,0% da amostra estudada e indica possível mínima restrição. A média da CVF obtida para o grupo foi de 104,6% . Os coeficientes expiratórios forçados (CEF) situaram-se acima de 70.

Pelos mesmos critérios, não se observou anormalidade obstrutiva, pois a média de VEF1 do grupo foi 101,7%, tendo todos os casos se apresentado com VEF 1 acima de 80%.

Os dados obtidos no presente estudo são comparáveis aos descritos na literatura ( TAJUDDIN, 1994; AGUSTI, 1990; RODRIGUEZ-ROISIN, 1987 ), nos quais a CFV e o VEF1 são caracteristicamente normais. Estudos realizados com delineamento semelhante, entretanto, não se preocuparam em excluir pacientes tabagistas, incluindo-os e avaliando sua função pulmonar como grupo de estudo, não os corrigindo para essa variável( EDELL, 1989 ). Castaing, em 1989, relata ter observado uma tendência à obstrução de vias aéreas. Nesse delineamento, porém, foram

estudados seis pacientes com cirrose hepática, sendo 5 desses tabagistas ou ex-tabagistas.

Foi observada, no presente estudo, correlação direta entre CVF e VEF1 ( correlação de Spearman = 0,89 ). Esse achado isolado não tem maior importância, mas, se levarmos em conta os valores individuais de cada caso para CVF e VEF 1, iremos constatar que não se observou evidência de obstrução ao fluxo aéreo ou restrição.

Nesse tipo de estudo em que o indivíduo-caso é comparado com uma tabela de normalidade pareado para idade, sexo e altura, sempre deve-se levar em conta possíveis fatores que sejam fontes de variação na análise da função pulmonar, como o tipo de aparelho utilizado, a postura do paciente ao realizar o exame, o modo de execução do exame, a temperatura ambiente, altitude, e, até mesmo, o tipo de “software” de interpretação do exame ( ATS, 1991 ). Essas fontes de variação foram, como observado em material e métodos, atenuadas, pois utilizou-se sempre o mesmo

equipamento, a mesma técnica para execução de exame. Sempre se repetiu para o mesmo indivíduo pelo menos duas vezes o mesmo exame e, quando houve maior discrepância entre um e outro exame, esse era todo refeito. A postura de realização do exame também é importante, pois pode ser responsável por variações de até 7 a 8% na CVF e no VEF1 ( PIERSON, D.J., 1976 ). Os pacientes sempre realizaram o exame na posição sentada, com o bocal do aparelho na altura da cavidade oral do paciente, sem hiperextensão do pescoço.

Certas fontes de variação, contudo, não puderam ser corrigidas, como aquelas decorrentes de diferenças raciais, do tipo de musculatura e de determinadas características genéticas entre a população estudada e a população que determinou a tabela de normalidade.

A análise do volume residual mostrou-o normal (VR=114,3 %). Poucos estudos detiveram-se na análise desse volume ( RODRIGUEZ-ROISIN, 1987 ), e os valores obtidos no presente estudo são semelhantes aos encontrados por aquele autor ( VR = 106 % do previsto ), embora a comparação direta não possa ser feita devido aos diferentes tipos de delineamento de pesquisa empregados e de pacientes selecionados. Outros autores, também relatam a normalidade do volume residual nos pacientes com cirrose hepática ( TAJUDDIN, 1994 ).

A mensuração da difusão do monóxido de carbono em pacientes com cirrose hepática já fora efetuada em estudos anteriores ( HEDENSTIERNA, G., 1991; EDELL, E.S., e col, 1989; RODRIGUEZ-ROISIN, R. e col, 1987, entre outros ), os quais observaram uma redução na capacidade de difusão nesses estudos citados. No presente estudo, observou-se que a difusão obtida foi 70,48% em relação ao previsto. A redução da difusão nos pacientes com cirrose pode dever-se basicamente a um mecanismo funcional, descrito na literatura como alteração ou desequilíbrio na relação “difusão-perfusão”. Esse desequilíbrio pode ser melhor entendido à medida que se observa que nos pacientes cirróticos há um aumento do débito cardíaco, com aumento da frequência cardíaca, e por

isso, menor tempo para saturação da hemácia pelo oxigênio no capilar alveolar pulmonar, associado a uma alteração no próprio vaso, o qual fica vasodilatado, gerando uma coluna de sangue maior para ser saturada pelo oxigênio. Possivelmente outras alterações vasculares, como a perda do reflexo vasoconstritor em resposta à hipóxia, também colaborem para esse desequilíbrio na relação difusão-perfusão.

Hedenstierna e col., em 1991, observaram que a difusão apresentou-se diminuída em 14 pacientes com cirrose hepática. A explicação proposta por esses autores é a de que exista um gradiente de difusão nos vasos pulmonares dilatados conforme foi ilustrado na figura 2. Associado a esse mecanismo ocorre o aumento do débito cardíaco, inerente à cirrose hepática, que determina uma maior velocidade de passagem na hemácia do capilar pulmonar, diminuindo o tempo de contato para efetivar a troca gasosa (TAJUDDIN, 1994). Essa teoria é defendida a partir de cálculos teóricos do transporte de oxigênio em vasos dilatados, feita em ratos por Nair e col. (NAIR, P.K. e col., 1989).

A presença de alterações na difusão não resulta de um espessamento da membrana alvéolo-capilar - não existem evidências morfológicas de espessamento da membrana alvéolo-capilar que sugiram ser essa a causa de hipoxemia arterial (HEDENSTIERNA, G., 1991 e AGUSTI, A.G.N. e col, 1990). A explicação mais aceita para tal limitação na difusão tem sido o já citado desequilíbrio difusão-perfusão: uma combinação de dilatação do leito vascular capilar (BERTHELOT, P., 1966, e col.; AGUSTI, A.G.N., 1990) e aumento do débito cardíaco evidenciado na maioria dos pacientes com cirrose hepática (SHERLOCK, S., 1993; KROWKA, M.J. e CORTESE, D.A., 1985). No entanto, Stanley e col., em 1977, estudando a função pulmonar em um paciente (relato de um caso) com cirrose, observou espessamento na membrana alvéolo-capilar e sugeriu ser essa a causa de limitação na difusão. Tal estudo, entretanto, não foi reproduzido.

Cumprе salientar, todavia, que essas alterações não levam necessariamente à presença de hipoxemia arterial em todos os pacientes com cirrose hepática ( AGUSTI, A.G.N., 1990 ). Cerca de um terço dos pacientes com cirrose hepática tem diminuição da PaO<sub>2</sub> e da saturação de oxigênio no sangue arterial ( RODMAN, T., e col., 1959 ).

Hedenstierna encontrou correlação inversa entre capacidade de difusão ao CO e quantidade de “shunt” artério-venoso (  $r = - 0,75$ ;  $p < 0,01$  ) ( HEDENSTIERNA, 1991 ). Em nosso estudo, não observamos tal evidência ( Coef. Spearman = 0,12 ) e tampouco foi observada correlação de capacidade de difusão com grau de hipoxemia arterial ao repouso ( Coef. Spearman = 0,27 ).

A presença de hipoxemia arterial, sem correlação com a capacidade de difusão, pode ter outras explicações, principalmente aquela devida à presença de “shunt” artério-venoso, seja ele funcional ou anatômico. Embora esse último ocorra em pequena quantidade, quando presente, pode determinar hipoxemia arterial ( SHERLOCK, S., 1988 ). Castaing e Manier, em 1989 e Edell e col., em 1989, estudando pacientes com grave hipoxemia arterial, observaram que existem outros mecanismos envolvidos na mesma, que não apenas a diminuição na capacidade de difusão, tais como distúrbios ventilação-perfusão, “shunts” anatômicos, etc., tanto mais presentes quanto mais grave seja a doença subjacente. Uma baixa PaO<sub>2</sub> pode resultar de um incompleto equilíbrio de difusão, hipoventilação, ou outras alterações na relação ventilação-perfusão, incluindo “shunts” pós-pulmonares ou extrapulmonares ( CASTAING, Y. e MANIER, G., 1989 ). A hipoventilação pode ser definitivamente afastada como causa de hipoxemia, porque tem sido claramente demonstrado que em pacientes cirróticos ela não ocorre, e que, em geral, há hiperventilação ( RODRIGUEZ-ROISIN, R. e col., 1988 e AGUSTI, A.G.N. e col, 1990 ).

A presença de hipoxemia arterial aferida por gasometria arterial pode subestimar o verdadeiro grau de anormalidade da oxigenação arterial ( KROWKA, M.J., 1994 ). Essa pode ser devida a um estado

hiperdinâmico da ventilação e da circulação os quais podem compensar o estado hipóxico subjacente.

No presente estudo, observou-se uma PaO<sub>2</sub> arterial média de 82,48 mmHg. Analisando-se esse dado isoladamente, não se pode afirmar a presença de hipoxemia arterial de forma absoluta. Utilizando-se a fórmula de PaO<sub>2</sub> esperada para indivíduos normais e não fumantes, corrigida para a idade (SORBINI e col., 1968), obteve-se que essa deveria ser de 90,65mmHg para esse grupo de 33 pacientes. Essas médias diferem estatisticamente (p=0,0168), considerando o p<0,05 proposto no delineamento do projeto. Não obstante, se observarmos individualmente os casos, iremos observar que em 5 (15,1%) ocorre hipoxemia arterial absoluta.

Em 3 casos (9,0%), pelo menos, a PaO<sub>2</sub> é maior do que 100 mmHg, com fração inspirada de oxigênio de 21% (ar ambiente), o que nos leva a concluir em erro de análise laboratorial, pelo menos nesses três casos, de acordo com a idade (SORBINI e col., 1968). Esse erro laboratorial pode ter ocorrido em qualquer uma das etapas do exame, desde a sua coleta até o seu processamento, embora tenham sido seguidas as especificações detalhadas em Material e Métodos.

Quando observarmos a PaO<sub>2</sub> resultante de inspiração de oxigênio a 100% por quinze minutos, iremos observar que a média resultante (518,2 ± 122,8) exclui a presença de “shunt” artério-venoso (uma PaO<sub>2</sub> resultante maior que 500mmHg exclui “shunt” intrapulmonar - TAJUDDIN, M.J., 1994). Observados individualmente, 67% dos casos situam-se nessa especificação. Esse mesmo autor, no entanto, afirma que a presença de PaO<sub>2</sub> resultante menor que 100mmHg após administração de oxigênio a 100% é indicativa da presença de “shunt” artério-venoso verdadeiro. Em nenhum caso, observamos tal achado. Finalmente, uma PaO<sub>2</sub> resultante entre 300 e 500 mmHg não exclui a presença de um “componente intrapulmonar” de “shunt” artério-venoso significativo, ou mais modernamente denominado “desequilíbrio difusão-perfusão”. Nessa

fração, encontramos 27,3% de nossos casos estudados. Em dois casos ( 6,0% ), a PaO<sub>2</sub> ficou entre 100 e 300 mmHg o que indica fortemente a presença de “shunt” intrapulmonar.

O gradiente alvéolo-arterial médio de oxigênio obtido (  $25 \pm 16,75$ mmHg ) demonstrou-se um pouco acima do normal previsto, visto que esse varia de acordo com a idade. Para a faixa etária compreendida entre 40 e 50 anos está em torno de 10mmHg ( FISHMAN, A.P., 1980 ). O significado desse achado pode indicar muito mais do que a presença ou não de hipoxemia arterial nos pacientes com cirrose. Sabe-se que, mesmo na vigência da síndrome hepatopulmonar, a PaO<sub>2</sub> pode ser normal, pelas causas já comentadas acima e que a sua determinação isolada pode subestimar o verdadeiro grau de anormalidades na oxigenação arterial. Dessa forma, a medida do gradiente alvéolo-arterial é uma forma mais acurada de verificar anormalidades na oxigenação, pois inclui pressões parciais de dióxido de carbono ( HEINEMANN, H.O., e col, 1960; KROWKA, M.J., 1994 ). Quando aumentado, indica primariamente algum tipo de dificuldade na passagem do oxigênio contido no alvéolo para o capilar pulmonar.

A análise comparativa das médias de PaCO<sub>2</sub> em repouso (  $34,42 \pm 5,3$ mmHg ) e sob oxigênio a 100% (  $31,76 \pm 5,2$ mmHg ) mostrou-se com diferença estatisticamente significativa(  $p= 0,0427$  ). Cabe salientar que Kobayashi, em 1993, diferentemente, observou que ocorreu aumento de cerca de 2mmHg na PaCO<sub>2</sub> em seu paciente submetido à inspiração de oxigênio a 100% em relação a PaCO<sub>2</sub> inicial em repouso. O autor não encontrou explicação para tal fenômeno.

A presença de hipocratismo digital foi observada em 30% dos casos, no entanto, não foi feita mensuração objetiva, apenas a impressão clínica sob inspeção direta, o que pode limitar o valor do resultado obtido.

Esses resultados permitem observar de forma sumarizada: capacidade de difusão do monóxido de carbono de 70,48% em relação ao

previsto; uma PaO<sub>2</sub> média de 82,4 mmHg; gradiente alvéolo-arterial médio do grupo de 25 mmHg. Esse perfil nos permite observar, ainda, fluxos e volumes pulmonares normais ( CVF, VEF1 e VR ), na ausência de outros fatores de confusão ( tabagismo, cardiopatia, pneumopatia ). Não foi observada correlação entre PaO<sub>2</sub> e capacidade de difusão. Cumpre salientar que em 04 casos onde a PaO<sub>2</sub> foi menor que 60 mmHg, a difusão do CO mostrou-se diminuída de forma importante ( média do subgrupo = 34%, sendo valores mínimo 24% e máximo 49% do previsto ). Não foi observada a presença de “shunt” intrapulmonar significativo a partir da gasometria arterial sob oxigênio a 100%.

Esses achados nos levam a comentar que essa PaO<sub>2</sub> obtida pode dever-se a vários fatores, tais como limitação da capacidade de difusão, desequilíbrio na relação difusão-perfusão, mesmo na vigência de um estado hiperdinâmico característico da cirrose hepática ( AGUSTI, A.G.N., 1990; TAJUDDIN, 1994 ). Esse autor comenta também a falha no mecanismo de vasoconstrição arterial pulmonar na vigência de hipóxia pulmonar.

A hipoxemia, presente na cirrose hepática, pode dever-se a: uma vasodilatação arterial pulmonar, gerando o chamado desequilíbrio difusão-perfusão ( “shunt” funcional )( AGUSTI, A.G.N, e col, 1989; KROWKA e CORTESE, 1987 ); a presença de “shunt” artério-venoso anatômico, mesmo que em pequena quantidade, colaborando para reduzir a PaO<sub>2</sub> nestes pacientes ( BERTHELOT, P. e col., 1966 ); a diminuição da capacidade de resposta vasoconstritora em função de hipóxia pulmonar ( DAOUD, F.S. e col, 1972; NAEIJE, R., e col, 1981 ). Provavelmente, essas alterações estejam todas presentes em diferentes momentos evolutivos da cirrose hepática, variando na sua forma de apresentação de paciente para paciente em função, por exemplo, do tempo de evolução da doença, do grau de hepatopatia subjacente e da velocidade de sua progressão, além da própria susceptibilidade individual. Todos esses fatores apresentam um fator em comum: a perda das características normais de um capilar arterial,



provavelmente secundária à ação de uma substância vasodilatadora importante que, devido à hepatopatia, deixe de ser metabolizada, ou de uma substância vasoconstritora que deixe de ser sintetizada ( TAJUDDIN, 1994).

Em verdade, até o momento, desconhece-se qual(is) é(são) essa(s) substância(s), embora diversas especulações já tenham sido colocadas, tais como o óxido nítrico, peptídeo intestinal vasoativo, serotonina, entre outros ( TAJUDDIN, M.J., 1994; AGUSTI, A.G.N., e col., 1990; KROWKA, M.J. e CORTESE, D.A., 1990; KROWKA, M.J., 1994).

Os futuros progressos a serem realizados nessa área enfatizarão certamente dois aspectos: a descoberta da principal substância envolvida nessas alterações vasculares; a aplicação de seu antagonista na tentativa de melhorar a qualidade de vida dos pacientes com deterioração da função hepática, enquanto aguardam a única terapia realmente efetiva - até o momento, o transplante hepático - tanto para sua hepatopatia quanto para suas conseqüências em outros sistemas ( síndrome hepatopulmonar, hépatorenal, etc. ).

## 11. CONCLUSÕES

A análise dos resultados encontrados na presente série, levou às seguintes conclusões:

a) A capacidade de difusão do monóxido de carbono, obtida nos 33 pacientes estudados com cirrose hepática sem comorbidade pulmonar ou cardíaca, diferiu estatisticamente em relação à média prevista para indivíduos normais ( $p < 0,05$ ). A média obtida foi 70,48% em relação ao previsto.

b) Os fluxos e volumes pulmonares ( CVF, VEF1 E VR ) observados nos pacientes com cirrose hepática encontraram-se dentro dos valores previstos para indivíduos normais, não apresentando correlação com os níveis de PaO<sub>2</sub> arterial.

c) A PaO<sub>2</sub> média (82,48mmHg) do grupo de pacientes cirróticos estudado foi significativamente menor ( $p < 0,05$ ) que a esperada para indivíduos hígidos na mesma faixa etária ( PaO<sub>2</sub>=90,6mmHg).

d) Não foi observada correlação significativa entre PaO<sub>2</sub> e capacidade de difusão do monóxido de carbono ( Coefic. de Spearman=0,27), na série estudada.

## 12. COMENTÁRIOS

Essa diferença entre as médias de PaO<sub>2</sub> ( observada e prevista ), nesses pacientes com cirrose hepática sem comorbidade pulmonar ou cardíaca primárias, pode ser devida a uma série de alterações vasculares pulmonares que incluem vasodilatação, comunicação artério-venosa verdadeira e perda do reflexo vasoconstritor em resposta à hipóxia aguda. A primeira delas pode ser medida indiretamente pela capacidade de difusão do CO. Tais alterações, ainda especula-se, podem ser derivadas de uma substância com característica vasodilatadora que deixaria de ser metabolizada pelo fígado, ou vasoconstritora que deixaria de ser sintetizada por ele.

A futura descoberta da referida substância poderia esclarecer, “a posteriori”, as alterações de função pulmonar secundárias à

cirrose hepática, hoje ainda estudadas na esfera dos achados clínicos e laboratoriais.

## 13 . ANEXOS

### ANEXO I

#### Protocolo de Pesquisa empregado (MODELO)

##### IDENTIFICAÇÃO

1 - NOME..... 2 - IDADE [ ] anos

3 - SEXO [ ] 4 - ENFERMARIA/LEITO [ / ]

5 - REGISTRO [ ] 6 - COR [ ]

7 - OCUPAÇÃO.....

##### HISTÓRIA MÉDICA PREGRESSA

8 - ETILISMO [ ] \_\_\_g/ETANOL/DIA x \_\_\_ ANOS.

9 - ICTERÍCIA NO PASSADO [ ] 10 - HEPATITE [ ] TIPO [ ]

11 - TABAGISTA [ ] \_\_\_CIG/DIA x \_\_\_ANOS

12 - TBC NO PASSADO [ ] 13 - PNEUMONIAS DE

REPETIÇÃO[ ] 14 - ASMA [ ]

##### DOENÇA ATUAL

15 - ASCITE [ ] 16 - EDEMA DE M. INF. [ ]

17 - ARANHAS VASCULARES [ ]

18 - FÍGADO(Exame .Físico.)\_\_\_\_\_

19- DISPNEIA [ ] AUSC. PULMONAR \_\_\_\_\_

20 - ICTERÍCIA [ ] 21 - OUTROS SINTOMAS

RESPIRATÓRIOS\_\_\_\_\_

22 - HIPOCRATISMO DIGITAL [ ] ( impressão clínica )

### AVALIAÇÃO ESPECÍFICA

TP [ ] KTCP [ ] TGO [ ] TGP [ ] BIL. TOTAL [ ]

BIL. DIR. [ ] ALBUMINA [ ] FOSF. ALCALINA [ ]

HEMATÓCRITO [ ] HEMOGLOBINA [ ]

CHILD [ ]

RADIOGRAMA DE TÓRAX: \_\_\_\_\_

ECOGRAFIA ABDOMINAL: [ ] ASCITE

[ ] HIPERTENSÃO PORTA

[ ] FÍGADO COM NODULARIDADE

BIÓPSIA HEPÁTICA - [ ] REALIZADA - CIRROSE ? [ ]

[ ] NÃO REALIZADA

ANEXAR A ESTE PROTOCOLO ( LAUDOS ):

A - ESPIROMETRIA SIMPLES [ ] CVF [ ] VEF 1

B - VOLUME RESIDUAL [ ] VR

C - ELETROCARDIOGRAMA

D - GASOMETRIA ARTERIAL EM REPOUSO

E - GASOMETRIA ARTERIAL EM ESFORÇO

F - GASOMETRIA ARTERIAL COM O2 A 100%

G - ECOCARDIOGRAMA

H - DIFUSÃO DO MONÓXIDO DE CARBONO

OBSERVAÇÕES: \_\_\_\_\_

## ANEXO II

As planilhas que são apresentadas a seguir são referentes à análise estatística feita pelo programa intitulado STATISTIX, versão 1989. Para tanto, foram empregadas nomenclaturas abreviadas para as diversas variáveis estudadas. Colocamos abaixo as abreviações, seguidas do nome convencional de cada variável e dos dados .

- CFV - Capacidade Vital Forçada - valor expresso em (%) do previsto;

- COOXI - PaCO<sub>2</sub> obtida com o paciente respirando O<sub>2</sub> a 100%;

- COREP - PaCO<sub>2</sub> obtida com o paciente em repouso;

- DIFABS - Capacidade de difusão com Monóxido de Carbono obtida no grupo em estudo, expressa em ml/min/mmHg;

- DIFCONT - Capacidade de difusão ao Monóxido de Carbono, prevista para indivíduos de mesmo sexo, idade e altura, expressa em ml/min/mmHg;

- DIFUSÃO - Capacidade de difusão ao Monóxido de Carbono, expressa em (%) do previsto (  $DIFUSÃO = DIFABS/DIFCONT$  );

- GRADREP - Gradiente alvéolo-arterial obtido no paciente em repouso, respirando ar ambiente;

- HIPOC - Presença (1) ou não(0) de hipocratismo digital;

- IDADE - Idade, em anos;

- OXIGÊNIO - PaO<sub>2</sub> obtida com o paciente respirando O<sub>2</sub> a 100%;

- REPCONT - PaO<sub>2</sub> calculada, prevista de acordo com a idade do paciente estudado;

- REPOUSO - PaO<sub>2</sub> obtida com o paciente respirando ar ambiente;

- SATOXI - Saturação da hemoglobina do sangue arterial por oxigênio, quando paciente respirando O<sub>2</sub> a 100%;

- SATREP - Saturação da hemoglobina do sangue arterial por oxigênio, quando o paciente respirando ar ambiente;

- SEXO - Sexo masculino(0), ou feminino (1);

- VEF - Volume Expiratório Forçado, expresso em (%) do previsto;

- VOLUM - Volume residual, expresso em (%) do previsto.











## 14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUSTI, A.G.N.; ROCA, J.; BOSCH, J.; RODRIGUEZ-ROISIN, R. - The lung in patients with cirrhosis. *J. Hepat.*,10: 251-257, 1990.

AGUSTI, A.G.N.; ROCA, J.; GEA, J.; WAGNER, P.D.; XAUBET, A.; RODRIGUEZ-ROISIN, R. - Role of O<sub>2</sub> diffusion limitation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 135:A307; 1987.

AGUSTI, A.G.N.; ROCA, J.; RODRIGUEZ-ROISIN, R.; MASTAI, R.; WAGNER, P.D.; BOSCH, J. - Pulmonary hemodynamics and gas

exchange during exercise in liver cirrhosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 139:485-491, 1989.

ALTMAN, M.; ROBIN, E.D. - Platypnea ( diffuse zone I phenomenon ? ). *N. Engl. J. Med.*, 281:1347-1348, 1969.

AMERICAN THORACIC SOCIETY (A.T.S.) - Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 144:1202-1218, 1991.

AMERICAN THORACIC SOCIETY ( A.T.S. ) - Recommended standardized procedures for pulmonary function testing. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 118:63-74, 1978.

AMERICAN THORACIC SOCIETY ( A.T.S. ) - A.T.S. Statement - snowbird workshop on standardization of spirometry - *Am. Rev. Respir. Dis.*, 11:835, 1979.

BABBS, C.; WARNES, T.W.; HABOUBI, N.Y. - Non-cirrhotic portal hypertension with hypoxaemia. *Gut*, 29:129-131, 1988.

BENDTSEN, F.; SCHIFTER, S., HENRIKSEN. J.H. - Increased circulating calcitonin gene-related peptide (CGRP) in cirrhosis. *J. Hepatol.*, 12:118; 1991.

BERTHELOT, P.; WALKER, J.G.; SHERLOCK, S.; REID, L. - Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver - lung spider nevi. *N. Eng. J. Med.*, 274:291-298, 1966.

BRUCE, R.A. - Exercise Testing of Patients with Coronary Heart Disease. *Annals Clin. Res.*, 3:323-333, 1971.

BURCHELL, H.B.; HELMHOLZ, H.F.; WOOD, E.H. - Reflex orthostatic dyspnea associated with pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol.*, 159:563-574, 1949 ( Abstract )

BURKE, C.M.; SAFAI, C.; NELSON, D.P.; RAFFIN, T.A. - Pulmonary arteriovenous malformations: a critical update. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134:334-339, 1986.

BYRD, R.P.J.; LOPEZ,P.R.; JOYCE, B.W.; ROY, T.M. - Platypnea, Orthodeoxia and Cirrhosis. *Kentucki Med. Association J.*, 90:189-192, 1992.

CADRANEL, J.L.; CADRANEL, J.F.; CLERICI, C.; MILLERON, B.; LEVY, V.G.; AKOUN, G.M. - Hypoxemies au cours des cirrhoses du foie. *La Presse Médicale*, 18(11): 577-581, 1989.

CADRANEL, J.L.; MILLERON, B.J.; CADRANEL, J.F.; FERNAND, J-P; ANDRIVET, P.; BROUET, J-C. Severe hypoxemia-associated intrapulmonary shunt in a patient with chronic liver disease: improvement after medical treatment. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 146:526-527, 1992.

CALABRESI, P.; ABELMANN, W.H. - Porto caval e porto pulmonary anastomoses in Laennec's cirrhosis and in heart failure. *J. Clin. Inv.* 36:1257-1265, 1957.

CALDWELL, P.R.B.; FRITTS, H.W. Jr.; CURNAND, A. - Oxyhemoglobin dissociation curve in liver disease. *J. Appl. Physiol.* 20: 316-320, 1965.

CALDWELL, S.H.; JEFFERS, L.J.; NARULA, O.S.; LANG, E.A.; REDDY, K.R.; SCHIFF, E.R. - Ancient remedies revisited: does *Allium sativum* ( garlic ) palliate the hepatopulmonary syndrome ?. *J. Clin. Gastroenterol.*, 15(3): 248-250, 1992.

CARUSO, G.; CATALANO, D. - Esophageal varices and hepatopulmonary syndrome in liver cirrhosis. *J. Hepatol.*, 12:262-263, 1991.

CASTAING, Y.; MANIER, G. - Hemodynamic disturbances and VA/Q matching in hypoxemic cirrhotic patients. *Chest*, 96(5):1064-1069, 1989.

CHANG, S-W.; OHARA, N. - Pulmonary circulatory dysfunction in rats with biliary cirrhosis: an animal model of the hepatopulmonary syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 145:798-805, 1992.

COTES, J.E.; DABBS, J.M.; ELWOOD, P.C.; HALL, A.M.; McDONALD, A.; SAUNDERS, M.J. - Iron deficiency anaemia: its effects on transfer factor for the lung ( diffusing capacity ) and ventilation and cardiac frequency during sub-maximal exercise. *Clin. Sci.*, 42: 325-335, 1972.

COTES, J.E. - Normal lung function, prediction equations for adults. Lung function, assessment and application in medicine. 2nd ed. Oxford and Edinburgh Blackwell Scientific Publications, 375, 1968. / 4th ed., 225-250, 1979.

DANTZKER, D.R. - Ventilation-Perfusion inequality in lung disease. *Chest*, 91(5): 749-754, 1987.

DAOUD, F.S.; REEVES, J.T.; SCHAEFFER, J.W. - Failure of hypoxic pulmonary vasoconstriction in patients with liver cirrhosis. *J. Clin. Invest.*, 51:1076-1080, 1972.

DAVIS, H.H. II; SCHWARTZ, D.J.; LEFRAK, S.S.; SUSMAN, N.; SCHAINKER, B.A. - Alveolar-capillary oxygen disequilibrium in hepatic cirrhosis. *Chest*, 73:507-511, 1978.

DOYLE, H.R.; MARINO, I.R.; MIRO, A.; SCOTT, V.; MARTIN, M.; FUNG, J.; KRAMER, D.; STARZL, T.E. - Adult respiratory distress syndrome secondary to end-stage liver disease - successful outcome following liver Transplantation. *Transplantation*, 55(2):292-296, 1993.

EDELL, E.S.; CORTESE, D.A.; KROWKA, M.J.; REHDER, K. - Severe hypoxemia and liver disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 140:1631-1635, 1989.

ERIKSSON, L.S. - Hypoxemia in patients with liver cirrhosis. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 53:209-215, 1990.

ERIKSSON, L.S.; SÖDERMAN, C.; ERICZON, B.G. - Normalization of ventilation-perfusion relationships after liver transplantation in patients with decompensated cirrhosis: evidence for a hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*, 12:1350-1354, 1990.

ERIKSSON, L.S.; SÖDERMAN, C.; ERICZON, B.G.; ELEBORG, L.; HEDENSTIERNA, G.; WAHREN, J. - Hypoxemia cured by liver transplantation. *Transplantation Proceedings*, 22 (1):172-173, 1990.

FAUERHOLDT, L.; SCHLICHTING, P.; CHRISTENSEN, E. - Conversion of micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis. *Hepatology*, 13:773, 1983.



FELT, R.W.; KOZAK, B.E.; ROSCH, J. - Hepatogenic pulmonary angiodysplasia treated with coil-spring embolization. *Chest*, 91:920-922, 1987.

FEUERSTEIN, I.M.; MARTIN, P.; SIMON, T.R. - Hypoxia and cyanosis in alpha-1-antitrypsin deficiency. cirrhosis as an unusual etiologic factor. *Chest*, 100(5): 1323-1327, 1991.

FISHMAN, A. P. - Assessment of pulmonary function. 1st ed., McGraw-Hill, New York; 1980.

FRANCO, J.; ALENAR, V.; VILLAR, A.; BROTONS, B.; CABAES, M.; FLORES, J. - Contrast echocardiography in the diagnosis of severe hypoxemia associated with liver cirrhosis. *Med. Clin.*, 96(13):502-504, 1991.

FRITTS, H.W. Jr.; HARDEWIG, A.; ROCHESTER, D.F.; DURAND, J.; Cournand, A. - Estimation of pulmonary arteriovenous shunt-flow using intravenous injections of T-1824 dye and Kr85. *J. Clin. Investigation*, 39: 1841-1850, 1960.

FURUKAWA, T.; NOBUYUKI, H.; YASUMOTO, K., INOKUCHI, K. - Arterial hypoxemia in patients with hepatic cirrhosis. *Am. J. Med. Sci.*, 287:10-13, 1984.

GAENSLER, E.A.; SMITH, A.A. - Attachment for Automated Single Breath Diffusion Capacity Measurement. *Chest*, 63:136-145, 1973.

GALLET, B.; GUERIN, Y.; SAUDEMONT, J.P.; HILTGEN, M. - Intrapulmonary right-left shunt associated with liver cirrhosis: diagnosis by

contrast echocardiography. *Arch. Mal. Coeur-Vaiss*, 80(13):1939-1943, 1987.

GIORGIO, A.; AMOROSO, P.; LETTIERI, G. - Cirrhosis: value of caudate to right lobe ratio in diagnosis with US. *Radiology*, 161:443, 1986.

GOLDMAN, H.I.; BECKLAKE, M.R. - Respiratory function tests: normal values at median altitudes and the prediction of normal results. *Am. Rev. of Tub.*, 79:457-467, 1959.

GORDEN, P.; COMI, R.J.; MATON, P.N. - Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in the treatment of hormone secreting tumours of the pituitary and gastrointestinal tract and non-neoplastic diseases of the gut. *Ann. Intern. Med.* 110:35-50, 1989.

HANSOTI, R.C.; SHAH, N.J. - Cirrhosis of liver simulating congenital cyanotic heart disease. *Circulation*, 33:71-77, 1966.

HEDENSTIERNA, G.; SÖDERMAN, C.; ERIKSSON, L.S.; WAHREN, J. - Ventilation-perfusion inequality in patients with non-alcoholic liver cirrhosis. *Eur. Respir. J.*, 4:711-717, 1991.

HEINEMANN, H.O.; EMIRGIL, C.; MIJNSSEN, J.P. - Hyperventilation and arterial hypoxemia in cirrhosis of the liver. *Am. J. Med.* 28:239-246, 1960.

HENRIKSEN, J.H.; BENDTSEN, F.; SORENSEN, T.I.A., e col. -Reduced central blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology*, 97:1506-1509, 1989.

HIND, C.R.K.; WONG, C.M. - Detection of pulmonary arteriovenous fistulae in patients with cirrhosis by contrast two-dimensional echocardiography. *Gut*, 22:1042-1045, 1981.

HIRSCH, R.P.; RIEGELMAN, R.K. - Statistical First Aid: interpretation of health research data. Boston, Blacwell Scientific Publications, 1992.

HOPKINS, W.E.; WAGGONER, A.D.; BARZILAI, B. - Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am. J. Cardiol*, 70:516-519, 1992.

JEFFREY, G.P.; PRINCE, R.L., VAN DER SCHAAF, A. - Fatal intrapulmonary arteriovenous shunting in cirrhosis: diagnosis by radionuclide lung perfusion scan. *Med. J. Aust.*, 152:549-553(Abstract), 1990.

KAPLAN, J. D. - Acute Respiratory Failure. Manual of Medical Therapeutics, 27th ed. Little, Brown Company, Boston/ Toronto/ London; 1992.

KELLER, F.S.; ROSCH, J.; BARKER, A.F. - Pulmonary arteriovenous fistulas occluded by percutaneous introduction of coil springs. *Radiology*, 152:373-375, 1983.

KENNEDY, T.C.; KNUDSON, R.J.; - Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest*, 72:305-309, 1977.

KEYS, A.; SNELL, A.M. - Respiratory properties of arterial blood in normal man and in patients with disease of the liver: position of oxygen dissociation curve. *J. Clin. Investigation*, 17:59-67, 1938.

KNUDSON, R.J.; KALTENBORN, W.T.; KNUDSON, D.E; BURROWS, B. - The single breath carbon monoxide diffusing capacity. Reference equations derived from a healthy nonsmoking population and effects of hematocrit. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 135: 805-811, 1987.

KNUDSON, R.J.; LEBOWITZ, M.D.; HOLBERG, C.J.; BURROWS, B. - Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 127:725-734, 1983.

KOBAYASHI, S.; AIDA, A.; AOI, K.; NISHIMURA, M.; KAWAKAMI, Y. - Liver cirrhosis with severe hypoxemia and paradoxical pulmonary vascular response to graded inspiratory oxygen tension. *Chest*, 103(3):958-960, 1993.

KONDO, F.; EBARA, M.; SUGIURA, N., e col. - Histological features and clinical course of large regenerative nodules: evaluation of their precancerous potential. *Hepatology*, 2: 379, 1990.

KROWKA, M.J. - Hepatopulmonary syndrome. *Chest*, 105:1528-1537, 1994.

KROWKA, M.J.; CORTESE, D.A. - Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation [Editorial]. *Hepatology*, 11(1):138-142, 1990.

KROWKA, M.J.; CORTESE, D.A. - Hepatopulmonary syndrome: classification by arterial oxygenation and pulmonary angiographic appearance. *Chest*, 102:124S, 1992.

KROWKA, M.J.; CORTESE, D.A. - Pulmonary aspects of chronic liver disease and liver transplantation. *Mayo Clin. Proc.*, 60:407-418, 1985.

KROWKA, M.J.; CORTESE, D.A. - Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clin. Proc.*, 62:164-173, 1987.

KROWKA, M.J.; DICKSON, E.R.; CORTESE, D.A. - Hepatopulmonary syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest*, 104:515-521, 1993.

LABERGE, J.M.; BRANDT, M.L.; LEBECQUE, P.; MOULIN, D.; VEYKEMANS, F.; PARADIS, K.; PELLETIER, L.; LACROIX, J. - Reversal of cirrhosis-related pulmonary shunting in two children by orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 53(5): 1135-1138, 1992.

LANGE, P.A.; STOLLER, J.K. - The hepatopulmonary syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 122:521-529, 1995.

LUNZER, M.R.; NEWMAN, S.P.; SHERLOCK, S. - Skeletal muscle blood flow and neurovascular reactivity In liver disease. *Gut*, 14:354-357, 1973.

MACSWEEN, R.N.M.; ANTHONY, P.P.; SCHEUER, P.J. - Pathology of the Liver, 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987.

McCLOSKEY, J.J.; SCHLEIEN, C.; SCHWARZ, K.; KLEIN, A.; COLOMBANI, P. - Severe hypoxemia and intrapulmonary shunting resulting from cirrhosis reversed by liver transplantation in a paediatric patient. *The Journal of Paediatrics*, 118(6):902-904, 1991.

MÉLOT, C.; NAEIJIE, R.; DECHAMPS, P.; HALLEMANS, R.; LEJEUNE, P. - Pulmonary and extrapulmonary contributors to hypoxemia in liver cirrhosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 139:632-640, 1989.

MINUK, G.Y.; MaCCANNELL, K.L. - Is the hypotension of cirrhosis a GABA-mediated process ? *Hepatology*, 8:73-78, 1988.

MOREAU, R.; LEE, S.S.; HADENGUE, A. - Relationship between oxygen transport and oxygen uptake in patients with cirrhosis: effects of vasoactive drugs. *Hepatology*, 9:427, 1989.

NAKOS, G.; EVRENOGLOU, D.; VASSILAKIS, N.; LAMPROPOULOS, S. - Haemodynamics and gas exchange in liver cirrhosis: the effect of orally administered almitrine bismesylate. *Respir. Med.*, 87:93-98, 1993.

NAEIJIE, R.; HALLEMANS, R.; MOLS, P.; MÉLOT, C. - Hypoxic pulmonary vasoconstriction in liver cirrhosis. *Chest*, 80(5):570-574, 1981.

NAIR, P.K.; HELLUMS, J.D.; OLSON, J.S. - Prediction of oxygen transport rates in blood flowing in large capillaries. *Microvasc. Res.*, 38:269-285, 1989.

OGILVIE, C.M.; FORSTER, R.E.; BLAKEMORE, W.S.; MORTON, J.W. - A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J. Clin. Invest.*, 36:1-17, 1957.

PERRELLA, M.A.; EDELL, E.S.; KROWKA, M.J.; CORTESE, D.A.; BURNETT, J.C. Jr. - Endothelium-derived relaxing factor in pulmonary and renal circulations during hypoxia. *Am. J. Physiol.*, 263:45-50, 1992.

PIERSON, D.J.; DICK, N.P.; PETTY, T.L. - A comparison of spirometric values with subjects in standing and sitting positions. *Chest*, 70:17-20, 1976.

PIROVINO, M.; LINDER, R.; BOSS, C. KÖCHLI, H.P., MAHLER, F. - Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary, microscopical and hormonal investigations. *Klin. Wochenschr.*, 66:298-302, 1988 ( Abstract ).

POLLOCK, M.L.; COOPER, K.H.; e col. A comparative analysis of four protocols for maximal treadmill stress testing. *Am. Heart J.*, 92:39-46, 1976 ( Abstract ).

REITANO, R.; TERRASI, C.; RAIMONDI, F.; BARBAGALLO, F.; GIUNTA, M.; PECORA, F.; NIFOSI, G.F.; VALENTI-MILITO, M.; FERRAUTO, A. - L'ipossia nella fisiopatologia e nella clinica della cirrosi epatica. *G. Clin. Med.*, 68: 659-661, 1987.

REITANO, R.; VALENTI-MILITO, M.; BARBAGALLO, F.; TORRE, D.; RAIMONDI, F.; SICILIANO, R.; FERRAUTO, A. - Effeti dell'ipossia sulla produzione dell'enzima di conversione dell'angiotensina nela cirrosi epatica scompensata. *G. Clin. Med.*, 70:497-501, 1989.

ROBIN, E.D.; LAMAN, D.; HORN, B.R.; THEODORE, J. - Platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular lungs shunts. *N. Eng. J. Med.*, 294:941-943, 1976.

RODMAN, T.; HURWITZ, J.K.; PASTOR, B.H.; CLOSE, H.P. - Cyanosis, clubbing and arterial oxygen unsaturation associated with Laënnec's cirrhosis. *Am. J. M. Sc.* 238:534-541, 1959.

RODRIGUEZ-ROISIN, R.; AGUSTI, A.G.N.; ROCA, J. - Pulmonary function and liver disease. *Current Opinion Gastroenterol.*, 4:609-614, 1988.

RODRIGUEZ-ROISIN, R.; AGUSTI, A.G.N.; ROCA, J. - The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities [ Editorial ]. *Thorax*, 47:897-902, 1992.

RODRIGUEZ-ROISIN, R.; ROCA, J.; AGUSTI, A.G.N.; MASTAI, R., WAGNER, P.D.; BOSCH, J. - Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 135: 1085-1092, 1987.

ROMALDINI, R.H.; RODRIGUEZ-ROISIN, R.; WAGNER, P.D.; WEST, J.B. - Enhancement of hypoxic pulmonary vasoconstriction by almitrine in the dog. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 128:288-293, 1983.

RUPPEL, G.E. - Manual of Pulmonary Testing Function, 6th ed., Mosby, St. Louis, 1994.

RYDELL, R.; HOFFBAUER, F.W. - Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. *Am. J. Med.*, 21:450-460(Abstract), 1956.

SALEM, O.; DINDZANS, V.; FREEMAN, J. e col. - Liver transplantation following preoperative closure of intrapulmonary shunts. *Hepatology* (Abstract), 10:569; 1989.

SCHWARZENBERG, S.J.; FREESE, D.K.; REGELMANN, W.E. - Resolution of severe intrapulmonary shunting after liver transplantation. *Chest*, 103:1271-1273, 1993.



SCOTT, V.; MIRO, A.; KANG, Y.; DeWOLF, A.; BELLARY, S.; MARTIN, M.; KRAMER, D.; SELBY, R.; DOYLE, H.; PARADIS, I.; ZIADY, G.; VAN THIEL, D. - Reversibility of the hepatopulmonary syndrome by orthotopic liver transplantation. *Transplantation Proceedings*, 25(2):1787-1788, 1993.

SEWARD, J. B.; HAYES, D.L.; SMITH, H.C. - Platypnea-orthodeoxia: Clinical profile, diagnostic work-up, management and report of seven cases. *Mayo Clin. Proc.*, 59:221-231, 1984.

SHALDON, S.; CALMAN, J.; CHIANDUSSI, L.; WILLIAMS, H.S.; SHERLOCK, S. - The demonstration of port-pulmonary anastomoses in portal cirrhosis with the use of radioactive krypton. *N. Eng. J. Med.*, 265:410-414, 1961.

SHERLOCK, S. - The liver-lung interface. *Semin. Resp. Med.*, 9:247, 1988.

SHERLOCK, S. - Vasodilatation associated with hepatocellular disease: relation to functional organ failure. *Gut*, 31:365, 1990.

SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. - Diseases of the Liver and Biliary System. Ninth edition. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1993.

SCHEUER, P.J. - Liver Biopsy Interpretation, 4th ed. Baillière Tindall. London, 1988.

SCHRIER, R.W.; ARROYO, V.; BERNARDI, M.; EPSTEIN, M.; HENRIKSEN, J.H.; RODÉS, J. - Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirroses. *Hepatology*, 8:1151-1157, 1988.

SHIJO, H.; NAKAYAMA, K.; SASAKI, H.; UEKI, T.; SAKAGUCHI, S.; SAKATA, H.; OKUMURA, M. - Reversibility of pulmonary telangiectasia in liver cirrhosis evidenced by serial dynamic pulmonary perfusion imaging. *Clinical Nuclear Medicine*, 14:909-911, 1989.

SHIJO, H.; SASAKI, H.; YUH, K.; SAKAGUCHI, S.; OKUMURA, M. - Effects of indomethacin on hepatogenic pulmonary angiodysplasia. *Chest*, 99(4):1027-1029, 1991.

SILVERMAN, A.; COOPER, M.D.; MOLLER, J.H., GOOD, R.A. - Syndrome of cyanosis, digital clubbing, and hepatic disease in siblings. *J. Pediatr.*, 72:70-80, 1968.

SNEDECOR, G.W.; COCHRAN, W.G. - Statistical methods. 6 ed. Iowa. Press Ames, 1967.

SNELL, A.M. - The effects of chronic disease of the liver on the composition and physicochemical properties of blood: changes in the serum proteins; reduction in the oxygen saturation of the arterial blood. *Ann. Intern. Med.*, 9:690-711, 1935.

SORBINI, C.A.; GRASSI, V.; SALINAS, E.; MUEISAN, G. - Arterial oxygen tension in relation to age in healthy subjects. *Respiration* 25:3-13, 1968.

STANLEY, N.N.; ACKRILL, P.; WOOD, J. - Lung perfusion scanning in hepatic cirrhosis. *B. Med. J.*, 4:639-643, 1972.

STANLEY, N.N.; WILLIAMS, A.J.; DEWAR, C.A. - Hypoxia and hydrothoraces in a case of liver cirrhosis: correlation of physiological,

radiographic, scintigraphic and pathological findings. *Thorax*, 32: 457-462, 1977.

STARZL, T.E.; GROTH, C.G.; BRETTSCHEIDER, L.; MOON, J.B.; FULGINITI, V.A.; COTTON, E.K., e col. - Extended survival in 3 cases of orthotopic homotransplantation of human liver. *Surgery*, 63:549-63, 1968 ( Abstract).

STOLLER, J.K.; MOODIE, D.; SCHIAVONE, W.A.; VOGT, D.; BROUGHAN, T.; WINKELMAN E. - Reduction of intrapulmonary shunt and resolution of digital clubbing associated with primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology*, 11:54-58, 1990.

TAJUDDIN, M.J. - Unexplained hypoxemia in liver disease: The hepatopulmonary syndrome. *J. Crit. Illness*, 9:934-947, 1994.

THORENS, J.B.; JUNOD, A.F. - Hypoxaemia and liver cirrhosis: a new argument in favour of a "diffusion-perfusion defect". *Eur. Respir. Journal*, 5:754-756, 1992.

VALLANCE, P.; MONCADA, S.; - Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide ? *Lancet*, 337:776-778, 1991.

VAN THIEL, D.H.; SCHADE, R.R.; GAVALER, J.B.; SHAW, B.W.Jr.; IWATSUKI, S.; STARZL, T.E. - Medical aspects of liver transplantation. *Hepatology*, 4(suppl 1):79-83, 1984.

VERGNON, J.M.; DE BONADONA, J.F.; RIFFAT, J.; FOURNEL, P.; DEFOUR-DECOUSUS, M.; TABIB, A.; BOUCHERON, S.; EMONOT, A. - Techniques d'exploration des shunts arterio-veineux pulmonaires au

cours des cirrhoses hépatiques. A propos de deux observations. *Rev. Mal. Respir.*, 3:145-152, 1986.

WERNZE, H.; TITTOR, W.; GOERIG, M. - Release of prostanoids into the portal and hepatic vein in patients with chronic liver disease. *Hepatology*, 6:911; 1986.

WEST, J.B. - Respiratory Physiology - the essentials. 4th ed. Williams & Wilkins, 1990.

WOLFE, J.D.; TASHKIN, D.P.; HOLLY, F.E.; BRACHMAN, M.B.; GENOVESI, M.G. - Hypoxemia of cirrhosis: detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. *Am. J. Med.*, 63:746-754, 1977.