

SÍNDROME HEPATOPULMONAR

The hepatopulmonary syndrome

Lucas Souto **NACIF**, Wellington **ANDRAUS**, Rafael Soares **PINHEIRO**,
Liliana **DUCATTI**, Luciana BP **HADDAD**, Luiz Carneiro **D'ALBUQUERQUE**

Trabalho realizado na Disciplina de Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo, Laboratório de Investigações Médicas (LIM 37), Departamento de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

RESUMO - Introdução: A síndrome hepatopulmonar (SHP) tem sido reconhecida como importante complicação vascular nos pulmões desenvolvendo hipoxemia sistêmica em pacientes com cirrose e hipertensão portal. Ela é formada pela presença de anormalidade na oxigenação arterial induzida por dilatações vasculares intrapulmonares com a doença hepática e está presente em 4-32% dos pacientes com cirrose. Aumenta a mortalidade no cenário de cirrose podendo influenciar na frequência e gravidade. Inicialmente, a hipoxemia nos pacientes com esta síndrome responde à suplementação com baixo fluxo de oxigênio; mas, ao longo do tempo, há necessidade de maior suplementação de oxigênio. O transplante de fígado é a única opção terapêutica eficaz para a resolução. **Objetivo:** Atualizar conhecimentos sobre a síndrome hepatopulmonar, suas manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. **Método:** Foi realizada revisão da literatura com busca eletrônica realizada no Medline-PubMed em inglês cruzando-se os descritores "síndrome hepatopulmonar", "transplante de fígado" e "cirurgia". A pesquisa foi concluída em setembro de 2013. **Resultados:** Síndrome hepatopulmonar é classicamente definida por alteração no gradiente alvéolo-arterial (AaPO₂) em ar ambiente (>15 mmHg, ou >20 mmHg em pacientes >64 anos de idade) com ou sem hipoxemia resultante da vasodilatação intrapulmonar na presença de disfunção hepática ou hipertensão portal. As manifestações clínicas, diagnóstico, classificação e tratamento são variados. **Conclusão:** A avaliação da gravidade da síndrome hepatopulmonar é importante meio de predição de sobrevivência e determinação do tempo e riscos para o transplante de fígado. O tratamento consiste em oxigênio suplementar e o transplante continua sendo a única terapêutica eficaz.

DESCRIPTORIOS - Síndrome hepatopulmonar.
Transplante de fígado. Cirurgia.

Correspondência:
Lucas Souto Nacif
E-mail: lucasnacif@usp.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 10/09/2013
Aceito para publicação: 25/02/2014

HEADINGS - Hepatopulmonary syndrome.
Liver transplantation. Surgery.

ABSTRACT - Introduction: The hepatopulmonary syndrome has been acknowledged as an important vascular complication in lungs developing systemic hypoxemia in patients with cirrhosis and portal hypertension. It is formed by arterial oxygenation abnormalities induced from intrapulmonary vascular dilatations with liver disease. It is present in 4-32% of patients with cirrhosis. It increases mortality in the setting of cirrhosis and may influence the frequency and severity. Initially the hypoxemia responds to low-flow supplemental oxygen, but over time, the need for oxygen supplementation is necessary. The liver transplantation is the only effective therapeutic option for its resolution. **Aim:** To update clinical manifestation, diagnosis and treatment of this entity. **Method:** A literature review was performed on management of hepatopulmonary syndrome. The electronic search was held of the Medline-PubMed, in English crossing the headings "hepatopulmonary syndrome", "liver transplantation" and "surgery". The search was completed in September 2013. **Results:** Hepatopulmonary syndrome is classically defined by a widened alveolar-arterial oxygen gradient (AaPO₂) on room air (>15 mmHg, or >20 mmHg in patients >64 years of age) with or without hypoxemia resulting from intrapulmonary vasodilatation in the presence of hepatic dysfunction or portal hypertension. Clinical manifestation, diagnosis, classification, treatments and outcomes are varied. **Conclusion:** The severity of hepatopulmonary syndrome is an important survival predictor and determine the improvement, the time and risks for liver transplantation. The liver transplantation still remains the only effective therapeutic.

INTRODUÇÃO

A síndrome hepatopulmonar (SHP) tem sido reconhecida como importante complicação vascular nos pulmões desenvolvendo hipoxemia sistêmica em pacientes com cirrose e hipertensão portal. É formada por uma tríade clínica de anormalidades na oxigenação arterial induzida por dilatações vasculares intrapulmonares com a doença hepática. Está presente em 4-32% dos pacientes com cirrose^{14,19}, sendo observada mais comumente em pacientes com meia-idade e em ambos os sexos¹⁷. A sua fisiopatogenia ainda não está bem definida, mas especula-se que há combinação de fatores, tais como desequilíbrio na resposta dos receptores de endotelina, remodelação microvascular pulmonar e predisposição genética, levando à dilatação vascular intrapulmonar e translocação bacteriana^{1, 10, 12, 14, 19}.

SHP aumenta a mortalidade no cenário dos pacientes com cirrose e pode influenciar a frequência e a gravidade. Inicialmente, a hipoxemia nos pacientes com esta síndrome responde à suplementação de oxigênio em baixo fluxo, mas ao longo do tempo, a necessidade de suplementação de oxigênio aumenta. Atualmente, nenhuma intervenção farmacológica mostrou alterar significativamente e melhorar a oxigenação arterial e alterar o curso da SHP. Assim, o transplante hepático é a única opção terapêutica eficaz para a resolução^{13, 14, 17, 19}.

O objetivo desta revisão é de atualização sobre a SHP, suas manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

MÉTODOS

Identificação e seleção dos estudos

Esta busca eletrônica foi realizada no Medline-PubMed, em Inglês. A pesquisa foi realizada através do PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) e utilizado termos (Mesh-term) hepatopulmonary syndrome, liver transplantation and surgery.

Definição

Os achados diagnósticos da SHP incluem presença de doença hepática ou hipertensão portal, elevado valor gradiente alvéolo-arterial ajustada para a idade (AaPO₂), e a evidência de vasodilatação intrapulmonar^{1,2,3,14,17,19}. Ela é classicamente definida por aumento do gradiente alvéolo-arterial (AaPO₂) em ar ambiente (>15mmHg, ou > 20mmHg em pacientes >64 anos de idade) com ou sem hipoxemia resultante da vasodilatação intrapulmonar na presença de disfunção hepática ou hipertensão portal^{4,17,18}. Na coexistência de doença cardíaca ou pulmonar, o estabelecimento do diagnóstico de SHP pode ser difícil¹⁹.

As manifestações clínicas

As manifestações clínicas envolvem o quadro respiratório associado com doença hepática crônica. O início insidioso de dispneia, em particular aos esforços, é a queixa mais comum, mas não é específico. Outros sintomas podem estar presentes como platipneia e ortodeoxia^{5,6}. Aranhas vasculares são comumente relatadas, mas são vistas com frequência em pacientes cirróticos sem SHP. Finalmente, o baqueteamento digital e cianose de extremidades, quando presentes no ambiente de doença hepática ou hipertensão portal, deve levantar a suspeita². A maioria dos pacientes com SHP é assintomática, particularmente sendo diagnosticada durante a avaliação para o transplante de fígado. Alguns casos desenvolvem o início insidioso de dispneia^{4,8}.

Diagnóstico

O inicial depende da presença de doença do fígado ou de hipertensão portal, valor elevado no gradiente de oxigênio alveolar-arterial ajustado à idade (AaPO₂), e a evidência de vasodilatação intrapulmonar⁷. SHP pode normalmente ser diagnosticada a partir de testes não-invasivos. O diagnóstico é suspeitado em base na história e exame físico, gasometria arterial deve ser realizada em ar ambiente pela oximetria de pulso^{2,4}. Elevado gradiente alveolar-arterial e diminuição da gasometria arterial ocorre devido à dilatação da vasculatura pulmonar levando ao shunt com anormalidade na ventilação e perfusão¹⁷.

A gasometria arterial revela elevada AaPO₂ ajustada por idade, com ou sem hipoxemia. Com a detecção de anomalias de trocas gasosas, deve-se realizar radiografia de tórax e testes de função pulmonar para avaliação da presença de outras anormalidades pulmonares. A ecocardiografia transtorácica com contraste de microbolhas é o teste de triagem preferido para determinação de vasodilatação intrapulmonar. A angiografia pulmonar, cintilografia pulmonar com macroagregados de albumina e tomografia computadorizada de tórax podem ser úteis em algumas situações específicas^{9,11,14,16,19}.

Classificação

A Sociedade Europeia de Pneumologia propôs classificação que usa a pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂) para estratificar a gravidade da SHP: PaO₂ <50 mmHg indica muito grave; PaO₂ entre 50 e 60 mmHg sugere grave; e PaO₂ entre 60 e <80 mmHg corresponde à SHP moderada¹⁷.

Krowka et al.⁷ demonstraram dois padrões angiográficos: tipo I, ou difuso, vasos normais ou anormalidades arteriais aranhas vasculares difusas finas; e tipo II, ou focais, mais raro, semelhante com as comunicações arteriovenosas focais (Figura 1). Pacientes com tipo I avançado ou tipo II, podem apresentar resposta pobre à suplementação de oxigênio⁷.

Classificação ERS Task Force ¹⁷	Pressão parcial de oxigênio (PaO ₂)
Muito Grave	<50mmHg
Grave	≥50 PaO ₂ <60mmHg
Moderada	≥60 PaO ₂ <80mmHg
Krowka MJ et al. 1992 ⁷	Padrões angiográficos
Tipo I	Difuso, vasos normais ou anormalidade aranha vascular difusa fina.
Tipo II	Focal, mais infrequente, similar comunicação arteriovenosa focal.

FIGURA 1 – Classificações da síndrome hepatopulmonar

Tratamento

A suplementação de oxigênio mantém a base da terapia para pacientes com PaO₂ <60 mmHg ou com dessaturação de oxigênio induzida pelo exercício^{8,16}. O shunt porto-sistêmico intra-hepática transjugular (TIPS) obteve utilidade limítrofe na SHP e precisa de mais estudos clínicos para determinar a sua eficácia¹⁵. Atualmente não há terapia medicamentosa eficaz para o tratamento da SHP.

Na Figura 2 descreve-se o algoritmo terapêutico da SHP proposto pelo ERS Task Force¹⁷.

O transplante de fígado é a única terapia eficaz estabelecida com resolução completa^{4,8}. A resolução total ou melhora significativa na troca de gases no pós-transplante de fígado, é observada em mais de 85% dos pacientes, e a normalização da hipoxemia arterial após ele é variável e pode ser superior a um ano^{4,19}.

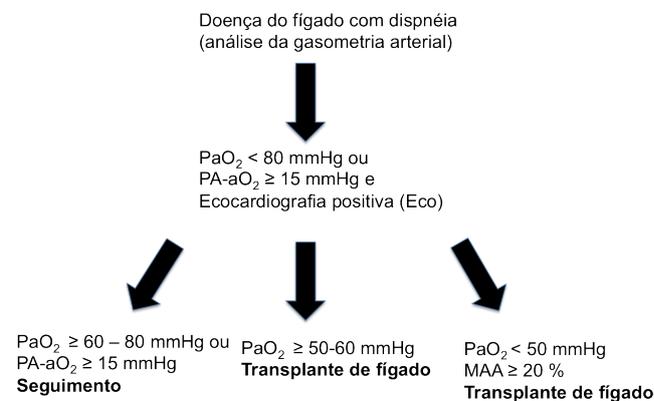


FIGURA 2 – Algoritmo terapêutico da SHP

Desfechos

As causas de morte são principalmente devido às complicações de disfunção hepatocelular e hipertensão portal, e correlacionados com a gravidade da hipoxemia. A mortalidade permanece maior nos pacientes com SHP após o ajuste para a gravidade da doença hepática subjacente e após a exclusão de pacientes submetidos ao transplante de fígado durante o seguimento^{6,11,14,19}.

Mortalidade após o transplante de fígado também parece ser maior em pacientes com SHP, em comparação com aqueles sem. Os preditores mais fortes de mortalidade pós-transplante eram o achado no pré-operatório PaO₂ <50 mmHg ou em combinação com uma fração 20% shunt de macroagregados de albumina^{3,8}. Um estudo prospectivo mostrou que aqueles pacientes com SHP grave (PaO₂ <50 mmHg) tiveram aumento importante na mortalidade no pós-transplante de fígado³.

A SHP aumenta a mortalidade, e nos casos avançados pode apresentar piores resultados com transplante de fígado. Portanto, os centros de todo o mundo podem obter prioridade para o transplante hepático em pacientes com SHP e hipoxemia significativa. O escore MELD não abrange os casos de SHP e não altera a sobrevida em lista de espera para transplante de fígado, com isso afetando e diminuindo a qualidade de vida^{3,4,6,8}. O transplante de fígado tem sido considerado como a única terapia estabelecida para reverter a vasodilatação intrapulmonar, mas a mortalidade pós-operatória ainda é elevada em pacientes com pressão parcial de oxigênio inferior a 50 mmHg. Melhor compreensão do mecanismo fisiopatológico subjacente da SHP ajudará a orientar melhor o seu tratamento^{1,2,17,18}.

CONCLUSÃO

A gravidade da SHP é importante preditor para determinar a sobrevivência, o melhor tempo e riscos para o transplante de fígado. O transplante de fígado continua sendo a única terapêutica eficaz.

REFERÊNCIAS

- Fallon MB: Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease: hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2005, 39(4 Suppl 2):S138-142.
- Fallon MB, Abrams GA: Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000, 32(4 Pt 1):859-865.
- Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, Shah VH, Kaplowitz N, Forman L, Wille K et al: Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology* 2008, 135(4):1168-1175.
- Fallon MB, Zhang J: The lung in liver disease: old problem, new concepts. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2013, 124:250-262.
- Gómez FP, Martínez-Pallí G, Barberà JA, Roca J, Navasa M, Rodríguez-Roisin R: Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2004, 40(3):660-666.
- Hemprich U, Papadakos PJ, Lachmann B: Respiratory failure and hypoxemia in the cirrhotic patient including hepatopulmonary syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010, 23(2):133-138.
- Krowka MJ, Dickson ER, Wiesner RH, Krom RA, Atkinson B, Cortese DA: A prospective study of pulmonary function and gas exchange following liver transplantation. *Chest* 1992, 102(4):1161-1166.
- Krowka MJ, Fallon MB: Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome (HPS): what is the MESSAGE? *Am J Transplant* 2008, 8(5):911-912.
- Lima BL, Franca AV, Pazin-Filho A, Araujo WM, Martinez JA, Maciel BC, Simoes MV, Terra-Filho J, Martinelli AL: Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004, 79(1):42-48.
- Luo B, Tang L, Wang Z, Zhang J, Ling Y, Feng W, Sun JZ, Stockard CR, Frost AR, Chen YF et al: Cholangiocyte endothelin 1 and transforming growth factor beta1 production in rat experimental hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2005, 129(2):682-695.
- Machicao VI, Fallon MB: Hepatopulmonary syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2012, 33(1):11-16.
- Nacif LS, Andraus W, Kubrusly MS, Molan N, Chaib E, D'Albuquerque LA: Myeloperoxidase activity is increased in hepatopulmonary syndrome in rats. *Arq Bras Cir Dig*. 2013 Nov-Dec;26(4):293-5.
- Nacif LS, Andraus W, Sartori K, Benites CM, Santos VR, Rocha-Filho JA, D'Albuquerque LC: Hypoxia among patients on the liver-transplant waiting list. *Arq Bras Cir Dig*. 2014 Mar;27(1):56-8.
- Palma DT, Fallon MB: The hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2006, 45(4):617-625.
- Paramesh AS, Husain SZ, Shneider B, Guller J, Tokat I, Gondolesi GE, Moyer S, Emre S: Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: case report and review of literature. *Pediatr Transplant* 2003, 7(2):157-162.
- Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ: Hepatopulmonary syndrome - a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008, 358(22):2378-2387.
- Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB, Committee ETFP-HVDPS: Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004, 24(5):861-880.
- Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C: Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003, 125(4):1042-1052.
- Zhang J, Fallon MB: Hepatopulmonary syndrome: update on pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012, 9(9):539-549.