

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

**José Leonardo Faustini Pereira**

**Capacidade de Exercício em Cirróticos  
com e sem Síndrome Hepatopulmonar**

**UFCSPA**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre**

**Porto Alegre**

**2014**

**José Leonardo Faustini Pereira**

# **Capacidade de exercício em Cirróticos com e sem Síndrome Hepatopulmonar**

Dissertação/Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Dr. Cláudio Augusto Marroni

Co-orientadora: Dr. Eduardo Garcia

**Porto Alegre**

**2014**

#### Catálogo na Publicação

Faustini, José Leonardo

Capacidade de exercício em cirróticos com e sem  
síndrome hepatopulmonar / José Leonardo Faustini. --  
2014.

49 f. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de  
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2014.

Orientador(a): Cláudio Augusto Marroni ;  
coorientador(a): Eduardo Garcia.

1. Doença hepática. 2. Síndrome hepatopulmonar. 3.  
Capacidade de exercício. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados  
fornecidos pelo(a) autor(a).

## AGRADECIMENTOS

Concluir esse trabalho foi difícil, porém mais difícil foi o caminho que percorri para chegar até ele. E isso só foi possível graças a algumas pessoas que, ao longo desse tempo colaboraram das mais diversas formas. Para elas gostaria de manifestar meu mais sincero agradecimento:

Minha família, que esteve ao meu lado desde o começo dessa caminhada, algumas vezes apontando a direção, outras apoiando minhas decisões.

Minha namorada, por ter dividido comigo as principais alegrias e angústias da vida de mestrando.

Aos Professores Dr. Cláudio Augusto Marroni e Dr. Eduardo Garcia por orientarem o desenvolvimento desse trabalho.

Ao meu colega Lucas Galant, pelo companheirismo e ensinamentos.

Às secretárias do Programa de Pós-Graduação, em especial, Luciana Spencer, por toda competência e incansável dedicação para resolver todas as questões relacionadas a este mestrado.

Aos demais colegas e professores do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, pela agradável convivência e pelos inúmeros conhecimentos transmitidos.

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| 1 – Cirrose .....                                   | 13 |
| 1.1 - Etiologia .....                               | 14 |
| 1.2 - Vírus da Hepatite C (VHC) .....               | 14 |
| 1.3 - Cirrose Alcoólica (CA) .....                  | 14 |
| 2 - Alterações Metabólicas .....                    | 15 |
| 3 - Síndrome Hepatopulmonar .....                   | 16 |
| 3.1 - Histórico .....                               | 16 |
| 3.2 - Epidemiologia .....                           | 17 |
| 3.3 - Fisiopatogenia .....                          | 18 |
| 3.4 - Manifestações Clínicas .....                  | 19 |
| 3.5 – Diagnóstico .....                             | 20 |
| 4 – Mensuração da Condição Funcional .....          | 25 |
| 5 – Mensuração da Força Muscular Respiratória ..... | 25 |
| 6 – Mensuração da Capacidade de Exercício .....     | 26 |
| 7 – Aspectos físicos na doença hepática .....       | 27 |
| 8 – Justificativa .....                             | 29 |
| 9 – Objetivos .....                                 | 29 |
| 9.1 – Objetivos Gerais .....                        | 29 |
| 9.2 – Objetivos Específicos .....                   | 30 |
| 10 – Pacientes e Métodos .....                      | 30 |
| 11 – Análise Estatística .....                      | 33 |
| 12 – Resultados .....                               | 33 |
| 13 – Discussão .....                                | 34 |
| 14 – Conclusão .....                                | 35 |
| 15 – Referências Bibliográficas .....               | 36 |
| 16 – Artigo .....                                   | 45 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|   |                      |
|---|----------------------|
| Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono          | DL <sub>CO</sub>     |
| Capacidade Vital Forçada                              | CVF                  |
| Carcinoma Hepatocelular                               | CHC                  |
| Centímetros de Água                                   | cm H <sub>2</sub> O  |
| Cintilografia Pulmonar com Macroagregados de Albumina | Cintilografia MMA    |
| Cirrose Alcoólica                                     | CA                   |
| <i>Child Turcotte Pugh Score</i>                      | CTP                  |
| Consumo de Oxigênio                                   | VO <sub>2</sub>      |
| Consumo Máximo de Oxigênio                            | VO <sub>2</sub> máx  |
| Dilatações Vasculares Intrapulmonares                 | DVIP                 |
| Ecocardiografia com Contraste                         | ECC                  |
| Endotelina-1  | ET <sub>1</sub>      |
| Enzima Óxido Nítrico Síntase Induzida                 | iNOS                 |
| Enzima Óxido Nítrico Síntase Endotelial               | eNOS                 |
| Fator de Necrose Tumoral Alfa                         | TNF $\alpha$         |
| Gradiente Alvéolo Arterial de Oxigênio                | P(A-a)O <sub>2</sub> |

|  |                      |
|--|----------------------|
| Limiar Anaeróbio                         | LA                   |
| <i>Model for End Stage Liver Disease</i> | MELD                 |
| Milímetros de Mercúrio                   | mm Hg                |
| Óxido Nítrico                            | ON                   |
| Pico de Consumo de Oxigênio              | VO <sub>2</sub> pico |
| Pressão Expiratória Máxima               | PE <sub>máx</sub>    |
| Pressão Inspiratória Máxima              | PI <sub>máx</sub>    |
| Pressão Parcial de Oxigênio              | PaO <sub>2</sub>     |
| Provas de Função Pulmonar                | PFP                  |
| Receptor Endotelina B                    | ET <sub>B</sub>      |
| Relação Ventilação/Perfusão              | V <sub>A</sub> /Q    |
| Saturação de Oxigênio                    | Sat O <sub>2</sub>   |
| Síndrome Hepatopulmonar                  | SHP                  |
| Teste de Caminhada dos Seis Minutos      | TC6M                 |
| Teste Ergométrico                        | TE                   |
| Transplante Hepático                     | TxH                  |
| Vírus da Hepatite B                      | VHB                  |
| Vírus da Hepatite C                      | VHC                  |

|  |                  |
|--|------------------|
| Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo | VEF <sub>1</sub> |
|--|------------------|

## LISTA DE FIGURAS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>FIGURA 1 (Referencial Teórico)</b> - Fluxograma para investigação diagnóstica da SHP, <i>Abrams, et al</i> , 1998   | Página 24 |
| <b>FIGURA 2 (Referencial Teórico)</b> - Fluxograma demonstrando as adaptações musculares devidas à doença hepática e suas consequências, <i>Galant, et al</i> , 2011 | Página 28 |
| <b>FIGURA 1 (Artigo)</b> – Correlação entre o pico de consumo de oxigênio e a pressão inspiratória máxima nos grupos com e sem síndrome hepatopulmonar               | Página 59 |
| <b>FIGURA 2 (Artigo)</b> – Correlação entre o teste de caminhada dos seis minutos e a pressão inspiratória máxima nos grupos com e sem síndrome hepatopulmonar       | Página 59 |
| <b>FIGURA 3 (Artigo)</b> - Correlação entre o pico de consumo de oxigênio e a pressão expiratória máxima nos grupos com e sem síndrome hepatopulmonar                | Página 60 |
| <b>FIGURA 4 (Artigo)</b> - Correlação entre o teste de caminhada dos seis minutos e a pressão expiratória máxima nos grupos com e sem síndrome hepatopulmonar        | Página 60 |

## LISTA DE TABELAS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>TABELA 1 (Referencial Teórico)</b> – Critério diagnóstico e estadiamento para a Síndrome Hepatopulmonar, <i>Aguillar-Porres, et al, 2012</i> <sup>32</sup>  | Página 21 |
| <b>TABELA 1 (Artigo)</b> – Dados clínicos e antropométricos da população.  | Página 57 |
| <b>TABELA 2 (Artigo)</b> – Comparação das variáveis ecocardiográficas, gasométricas e de provas de função pulmonar entre os grupos com e sem síndrome hepatopulmonar.  | Página 58 |
| <b>TABELA 3 (Artigo)</b> – Comparação do pico de consumo de oxigênio, distância percorrida no teste de caminhada dos seis minutos e força muscular respiratória entre os grupos com e sem síndrome hepatopulmonar. | Página 58 |

## RESUMO

**Introdução** – A Síndrome Hepatopulmonar (SHP) é caracterizada por uma tríade clínica que envolve: Doença hepática e/ou hipertensão portal, presença de dilatações vasculares intrapulmonares, e anormalidades da oxigenação arterial. Tais condições podem contribuir para uma piora da força muscular, capacidade de exercício e funcionalidade dessa população.

**Objetivo** – Comparar a capacidade de exercício, condição funcional e força muscular respiratória de indivíduos cirróticos com diagnóstico de SHP e de indivíduos cirróticos sem esse mesmo diagnóstico. **Métodos** - Estudo transversal com amostra de conveniência, composta por 178 pacientes (92 com SHP e 86 sem SHP) que possuíam o diagnóstico de cirrose hepática por etiologia alcoólica ou pelo vírus VHC. Para verificar a capacidade de exercício utilizamos o Pico de Consumo de Oxigênio ( $VO_{2pico}$ ), para a funcionalidade o Teste de Caminhada dos Seis Minutos (TC6M) e para a força da musculatura respiratória a Manovacuometria. Na análise estatística foram utilizados os testes de *Kolmogorov-Smirnov* e o teste *t* de *Student*. Os dados foram analisados no programa estatístico *SPSS* 16.00 sendo considerado significativo  $p < 0,05$ . **Resultados** – O grupo com diagnóstico de SHP apresentou menor  $VO_{2pico}$  ( $14,2 \pm 2,3$  vs  $17,6 \pm 2,6$ )  $p < 0,001$ , distância percorrida no TC6M ( $340,8 \pm 50,9$  vs  $416,5 \pm 91,4$ )  $p < 0,001$ , pressão inspiratória máxima ( $-49,1 \pm 9,8$  vs  $-74,2 \pm 13,9$ )  $p = 0,001$ , e pressão expiratória máxima ( $60,1 \pm 12,2$  vs  $76,8 \pm 14,7$ )  $p = 0,001$ . **Conclusão** – O grupo de pacientes cirróticos com diagnóstico de SHP apresentou menor  $VO_{2pico}$ , distância percorrida no TC6M e força muscular respiratória do que os indivíduos cirróticos sem o diagnóstico de SHP.

Palavras-Chave: Síndrome Hepatopulmonar, Condição Funcional, Capacidade de exercício.

## ABSTRACT

**Introduction** – Hepatopulmonary syndrome (HPS) is characterized by a clinical triad of liver disease and/or portal hypertension, intrapulmonary vascular dilatation and abnormal arterial oxygenation. These conditions can worsen muscle strength, exercise capacity and functionality in the affected population. **Objective** – The objective of this study was to compare exercise capacity, functional condition and respiratory muscle strength in cirrhotic patients diagnosed with HPS and cirrhotic patients without this diagnosis. **Methods** - This cross-sectional study used a convenience sample consisting of 178 patients (92 patients with HPS and 86 patients without HPS) with a diagnosis of liver cirrhosis caused by either alcohol consumption or the hepatitis C virus (HCV). Peak oxygen consumption ( $VO_2$  peak) was used to verify exercise capacity, the six-minute walk test (6MWT) was used to test functionality, and manovacuometry was used to evaluate the strength of the respiratory muscles. The Kolmogorov-Smirnov test and Student's t-test were used for the statistical analysis. The data were analyzed using SPSS 16.00, and  $p < 0.05$  was considered significant. **Results** – The group of patients with the diagnosis of HPS exhibited a lower  $VO_2$  peak ( $14.2 \pm 2.3$  vs.  $17.6 \pm 2.6$ ,  $p < 0.001$ ), shorter distance walked in the 6MWT ( $340.8 \pm 50.9$  vs.  $416.5 \pm 91.4$ ,  $p < 0.001$ ), lower maximal inspiratory pressure ( $-49.1 \pm 9.8$  vs.  $-74.2 \pm 13.9$ ,  $p = 0.001$ ) and lower maximum expiratory pressure ( $60.1 \pm 12.2$  vs.  $76.8 \pm 14.7$ ,  $p = 0.001$ ). **Conclusion** – The group of cirrhotic patients diagnosed with HPS exhibited lower values for  $VO_2$  peak, distance walked in the 6MWT and respiratory muscle strength than the cirrhotic patients not diagnosed with HPS.

Keywords: Hepatopulmonary Syndrome, Functional Condition and Exercise Capacity

## 1- CIRROSE

A cirrose hepática é caracterizada pela substituição difusa da estrutura hepática normal por nódulos de estrutura anormal circundados por fibrose, e é o estágio final comum de uma série de processos patológicos hepáticos de diversas causas<sup>1</sup>.

É considerada uma das principais causas de doença hepática, sendo responsável por aproximadamente 1,1% de mortes anuais neste grupo. No início da década passada foi a 14<sup>a</sup> causa de morte a nível mundial, e acredita-se que até o final dessa década alcançará a 12<sup>a</sup> posição<sup>2</sup>. No que diz respeito à forma de apresentação, estudos apontam que em pacientes compensados, geralmente assintomáticos, a taxa de mortalidade varia de 1 a 3,4%, enquanto que naqueles descompensados, com presença de sangramento visceral, ascite, encefalopatia e síndrome hepatorenal, varia de 20 a 57%<sup>3</sup>.

Embora existam muitas pesquisas em relação ao desenvolvimento da fibrose hepática, sua etiopatogênese ainda não foi precisamente esclarecida. Alguns dados demonstram que a célula-chave na produção da fibrose no fígado é a célula estrelada de Ito, localizada no espaço de Disse. Ela é uma armazenadora de gordura e de vitamina A que, sob a ação de citocinas fibrogênicas, diferencia-se em miofibroblasto e fibroblasto, engajando-se na ativa síntese dos elementos da matriz (colágenos, elastina, proteoglicanos e proteínas de constituição). O depósito de colágeno no espaço de Disse interfere nas funções metabólicas dos hepatócitos, levando a uma disfunção e redução na atividade da síntese proteica<sup>4</sup>.

Entre as principais consequências clínicas da cirrose, encontramos a insuficiência hepática, a hipertensão portal, devido o aumento da resistência intra-hepática e a formação do carcinoma hepatocelular (CHC). Todas as alterações circulatórias verificadas estão diretamente ligadas às alterações hepáticas e vasculares relacionadas à hipertensão portal<sup>5</sup>.

### 1.1- ETIOLOGIA

Existem causas bem definidas para a cirrose, e estas já estão correlacionadas com consequente desenvolvimento da cirrose hepática. Sabe-se que, a infecção crônica pelos Vírus da Hepatite B (VHB) e C (VHC) e o consumo do álcool são os agentes etiológicos mais prevalentes. As duas últimas são as causas mais comuns no mundo ocidental, enquanto que a primeira prevalece em muitas partes da Ásia e África<sup>6</sup>.

### 1.2- VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)

É uma das principais causas de doença hepática no mundo<sup>7</sup>. Dados sugerem que sua prevalência mundial seja de 2,2 a 3%, o que representaria 130 a 170 milhões de infectados<sup>8,9</sup>.

No Brasil, ainda não foi estabelecida sua real prevalência, estima-se que 1% a 2% da população em geral esteja infectada com o VHC. Entre 1996 e 2006, houve prevalência de distribuição de 52,5% na Região Sudeste, 31,9% na Região Sul, 6,5% na Região Centro-Oeste, 6,2% na Região Nordeste e 2,9% na Região Norte. Com relação à faixa etária, apresenta uma concentração de casos em adultos com idade entre 40 a 59 anos. Isso pode ser explicado pela característica clínica da doença, que praticamente tem curso assintomático e padrão de evolução longo<sup>10,11</sup>.

As alterações hepáticas da cirrose determinam um prejuízo na síntese de substratos energéticos para o tecido muscular. Os filamentos de actina e miosina sofrem um processo adaptativo e perdem seus componentes contráteis, levando à hipotrofia muscular. Acredita-se ainda, que o VHC possa influenciar na composição bioquímica das lipoproteínas e até mesmo modificar o metabolismo lipídico. Isso limita o funcionamento muscular, e prejudica o dia-a-dia dos indivíduos<sup>12</sup>.

### 1.3- CIRROSE ALCOÓLICA (CA)

A ingestão de álcool em excesso é uma das causas mais frequentes de cirrose nos países desenvolvidos, e representa um grande problema de saúde pública. Tem sido muito investigado ao longo dos anos, e entre 1970 e 2006 se evidenciou forte associação entre o consumo alcoólico abusivo e a mortalidade por cirrose na Europa<sup>13</sup>.

No Brasil, os dados de 2007 do Iº Levantamento Nacional sobre os padrões de consumo de álcool, constataram que jovens entre 18-24 anos apresentaram um maior percentual de dependência alcoólica (15%), seguidos pelas faixas etárias de 24-34 anos (9%), 35-44 anos (7%), 45-59 anos (7%) e 60 ou mais (3%)<sup>14</sup>.

A evolução da CA ocorre em três etapas: um estágio inicial, a esteatose ( depósito excessivo de gordura nas células hepáticas), um estágio secundário de necrose e inflamação (esteato hepatite), e um estágio final, quando há alteração da arquitetura normal do fígado, através da formação de nódulos decorrentes de fibrose, que levam ao aumento da resistência intra-hepática, hipertensão portal e insuficiência hepática<sup>15</sup>.

A hepatotoxicidade do álcool está diretamente relacionada com o seu metabolismo que ocorre em grande parte no fígado, no entanto, é difícil definir um limiar tóxico de consumo para que isso ocorra. Estima-se que valores acima de 80g/dia para homens e 60 g/dia para mulheres sejam suficientes para produzir esse resultado, após um período médio de 5 a 10 anos<sup>16,17</sup>.

A ação direta do álcool sobre o tecido muscular já está bem elucidada e caracterizada pela redução de fascículos, variação do diâmetro a atrofia de fibras, aumento no número dos núcleos subsarcolemais, aumento do tecido conjuntivo intersticial e substituição de fibras destruídas por tecido adiposo<sup>18,19</sup>.

## 2- ALTERAÇÕES METABÓLICAS

O fígado é responsável por inúmeras vias bioquímicas na produção, modificação, utilização de nutrientes e de outras substâncias metabolicamente importantes<sup>20</sup>. Embora o alcoolismo seja muito relevante, devido a desvios metabólicos, aumento de gasto energético e formação de espécies reativas de oxigênio, é possível perceber que, não é somente na cirrose alcoólica que os índices de desnutrição permanecem elevados e com importante valor prognóstico<sup>21,22</sup>.

A desnutrição proteico-calórica, que tem como característica a depleção dos estoques de gordura e/ou massa muscular, é ocasionada por uma reduzida ingestão de substrato energético, tais como carboidratos e gorduras<sup>23</sup>. Embora existam estudos demonstrando que, em pacientes alcoólatras e com hepatite grave, exista uma frequência de 87% e 55%, de anorexia e náusea, respectivamente, a má digestão e absorção por enteropatia e deficiências pancreática e biliar contribuem para isso<sup>24,25,26</sup>.

Além disso, a redução da síntese de glicogênio hepático e muscular leva a uma menor oxidação de glicose, que por sua vez aumenta a utilização da gordura como principal substrato energético<sup>27</sup>. A consequência disso é a hipoglicemia ou a intolerância à glicose, a primeira geralmente observada na doença hepática aguda e grave, e a segunda na doença hepática crônica e cirrose<sup>28</sup>.

A desnutrição proteica tem sido demonstrada com maior frequência do que a energética. Fato que ocorre devido à participação do fígado no metabolismo das proteínas plasmáticas e de uma série de aminoácidos, e pode ser confirmada pelas depleções das proteínas estruturais plasmáticas, mudança no perfil dos aminoácidos e imunossupressão<sup>29</sup>.

Embora a redução da massa proteica somática tenha sido demonstrada por indicadores antropométricos e bioquímicos, como a excreção urinária de 3-metilhistidina, e de creatinina, não existe consenso entre os pesquisadores quanto à presença de hipermetabolismo proteico nesses pacientes<sup>30</sup>.

### 3- SÍNDROME HEPATOPULMONAR

A Síndrome Hepatopulmonar (SHP) é caracterizada por uma tríade que envolve doença hepática e/ou hipertensão portal, Dilatações Vasculares Intrapulmonares (DVIP) e anormalidades da oxigenação arterial (pressão parcial do oxigênio (PaO<sub>2</sub>)) menor que 70 milímetros de mercúrio (mm Hg) ou gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (P(A-a)O<sub>2</sub>) maior que 20 mm Hg em ar ambiente<sup>31,32</sup>.

#### 3.1- HISTÓRICO

O primeiro relato descrito na literatura que envolve alguma associação entre doença hepática e doença pulmonar é o de uma mulher de 37 anos com cirrose, cianose e hipocratismo digital, atribuídos à sífilis, no ano de 1884<sup>33,34</sup>. Posteriormente, vários outros relatos foram publicados, no entanto, sem abordagem dos possíveis mecanismos fisiopatogênicos envolvidos.

Em 1956, Rydell *et al* foram os primeiros a evidenciar a fisiopatogenia de uma redução da saturação de oxigênio arterial como complicação progressiva da falência hepática. Em seu caso, um jovem de 17 anos apresentava hepatoesplenomegalia, ascite e icterícia que eram complicados por uma comunicação artério-venosa intrapulmonar, que foi calculada como 40% do débito cardíaco, quando o esperado é até 5%. Obtiveram ainda uma saturação de hemoglobina de 73%, que corresponde a 43% de PaO<sub>2</sub>. Na autópsia, foram visualizadas comunicações diretas entre artérias e veias pulmonares, assim como comunicações artério-venosas dilatadas na periferia dos pulmões<sup>35</sup>.

No entanto, apenas em 1977 Kennedy *et al.* descreveram a associação de grave hipoxemia com presença de DVIP na vigência de disfunção hepática, e sugeriram a nomenclatura de SHP, em analogia a já conhecida Síndrome Hepatorrenal, acreditando que ambas apresentavam semelhante mecanismo etiopatogênico<sup>36</sup>.

### 3.2- EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da SHP varia de acordo com a população estudada e com os critérios usados para definir a desoxigenação arterial às DVIP.

Alguns estudos demonstram que a SHP está presente em 10% a 30% dos pacientes que aguardam na lista de espera para o transplante hepático (TxH), mas somente em 1% dos cirróticos que não estão na lista de espera para esse procedimento<sup>37,38,39,40,41</sup>.

No que diz respeito à população brasileira, Lima *et al.* demonstrou frequência de 13% em seus pacientes que aguardavam o TxH, valor este que corrobora com os demais encontrados na literatura<sup>42</sup>.

A SHP pode ocorrer tanto na doença hepática crônica como na aguda, mas está mais associada à primeira, e a etiologia não parece estar diretamente ligada com a sua prevalência, tendo em vista que esta já foi descrita em casos de hipertensão portal não decorrente de cirrose. Este dado sugere que a hipertensão portal é o mecanismo fundamental ligado à patogenia da síndrome<sup>43,44</sup>.

A presença de shunts intrapulmonares e/ou anormalidades na oxigenação são as alterações mais comuns, ocorrendo em 25%-65% dos pacientes que aguardam o TxH e em 5% dos que não o aguardam<sup>38,45</sup>.

A maioria dos estudos não encontrou associação entre a SHP e a gravidade da doença hepática, mensurada através do *Child Turcotte Pugh Score* (CTP) ou pelo *Model for End Stage Liver Disease* (MELD)<sup>37,46,47</sup>. No entanto, há relatos de insuficiência hepática mais avançada nos pacientes com SHP, principalmente naqueles que apresentam hipoxemia<sup>37,48,49</sup>.

### 3.3- FISIOPATOGENIA

Todos os estudos evidenciam um desarranjo estrutural na microcirculação pulmonar que permite a passagem de sangue venoso misto para as veias pulmonares. Desta forma, o principal marcador da SHP é a vasodilatação intrapulmonar, e a principal anormalidade anatômica presente é a dilatação capilar e pré-capilar da circulação pulmonar, local de trocas gasosas. Os capilares pulmonares que geralmente apresentam diâmetro de 8 a 15  $\mu\text{m}$  podem chegar a 500  $\mu\text{m}$  nos pacientes com SHP<sup>50,51</sup>.

A consequência dessa vasodilatação intrapulmonar é a desoxigenação arterial por três mecanismos: shunt intrapulmonar, desproporção da relação ventilação/perfusão ( $V_A/Q$ ) e limitação da difusão de oxigênio, nomeada por alguns autores como distúrbio difusão-perfusão. O principal mecanismo parece estar relacionado com a menor  $V_A/Q$ , visto que há um aumento da  $\text{PaO}_2$  quando os pacientes respiram a uma concentração de 100% de oxigênio, na maioria dos casos<sup>52</sup>. Sugere-se que baixas relações  $V_A/Q$  (ventilações com excesso de perfusão), sejam mais frequentes em casos leves, enquanto que a presença de shunts intrapulmonares anatômicos, ou seja, perfusão sem ventilação, associados ao desequilíbrio na difusão do oxigênio, ocorram em casos mais graves<sup>53</sup>.

A combinação da dilatação do leito vascular e o alto débito cardíaco, frequente na cirrose, causa o que se chama de defeito difusão-perfusão. Dessa forma a distância que dever ser percorrida pelo oxigênio entre o alvéolo e a região central do capilar fica aumentada, e o tempo de trânsito do fluxo sanguíneo através da vasculatura pulmonar, bem como o tempo disponível para a difusão do oxigênio acaba reduzido. A consequência disso é o decréscimo da oxigenação das hemácias<sup>54</sup>.

A etiologia das DVIP, está relacionada com o aumento do Oxído Nítrico (ON) pulmonar através da enzima ON Sintase, mais especificamente pelas suas isoformas induzida (iNOS) e endotelial (eNOS). Ainda não é totalmente compreendida a ligação entre a insuficiência hepática e a hipertensão portal com aumento na produção de ON,

aparentemente, isso ocorre por um aumento na produção do vasoconstritor Endotelina 1 (ET-1), que por sua vez estimula a produção do receptor Endotelina B (ET<sub>B</sub>) na microcirculação pulmonar, com conseqüente aumento da atividade da eNOS. Além disso, o aumento de mediadores pró-inflamatórios, somado à redução de macrófagos, gera aumento da atividade da iNOS<sup>55</sup>. Isso pode ser ocasionado por translocação bacteriana e endotoxemia sistêmica, muito provavelmente mediada pelo Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )<sup>56,57</sup>.

Outros mecanismos identificados até agora, seja por estudos clínicos ou experimentais, demonstram um aumento da angiogênese pelo aumento da regulação do fator de crescimento endotelial vascular, o aumento da produção de monóxido de carbono e dos níveis de estrogênio e progesterona. Dados experimentais tem valorizado o importante papel da angiogênese exacerbada na patogênese da SHP<sup>58</sup>.

### 3.4- MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As características clínicas da SHP são muito variadas e na maioria dos casos não são sua exclusividade. A maioria dos pacientes apresenta complicações hepáticas antes das pulmonares, mas existem casos em que sintomas respiratórios surgem anos antes da doença hepática<sup>59,60</sup>.

A dispneia geralmente é insidiosa, e pode ser agravada pelo exercício. A dispneia e a dessaturação na posição de ortostase (Platipnéia e Ortodeoxia) são bastante comuns<sup>61,62,63</sup>. A justificativa para esse fato, é que existe um predomínio de DVIP nos terços inferiores dos pulmões, que por ação da gravidade tornam-se mais perfundidos e com menos trocas gasosas, comprometendo os mecanismos normais de oxigenação<sup>64</sup>.

No exame físico, destacam-se o hipocratismo digital e a cianose. Embora não seja uma exclusividade da SHP, estudos demonstraram haver uma correlação entre a existência de hipocratismo digital e DVIP. Outro achado que tem sido associado à SHP são as aranhas vasculares<sup>65</sup>.

Aparentemente, não existe relação entre a frequência da SHP com fatores clínicos demográficos. Isto sugere que outros métodos diagnósticos, não clínicos, sejam usados para o rastreamento da síndrome.

### 3.5- DIAGNÓSTICO

Quando um paciente com doença hepática apresenta manifestações clínicas da SHP, as avaliações da oxigenação arterial e dilatação pulmonar passam a ser necessárias. A existência de doença pulmonar concomitante também deve ser investigada através de provas de função pulmonar (PFP) e exames de imagem, e é importante considerar que a SHP pode coexistir com outras doenças pulmonares e cardíacas, exacerbando os sintomas e a hipoxemia<sup>32</sup>.

As radiografias de tórax geralmente são normais nos pacientes com SHP, e funcionam como uma triagem para a presença de doenças parenquimatosas pulmonares e de derrames pleurais que podem contribuir para a hipoxemia. Podem apresentar padrão nodular reticular, principalmente nas bases pulmonares, o que é sugestivo de doença intersticial<sup>66</sup>.

A tomografia computadorizada de tórax pode evidenciar espessamento pleural e dilatação de vasos pulmonares, mas não acresce maior esclarecimento na identificação da SHP, assim como a ressonância magnética do tórax<sup>67</sup>.

### PARÂMETROS GASOMÉTRICOS

A análise dos gases sanguíneos é o padrão áureo para identificar desoxigenação arterial e classificar a SHP de acordo com o grau de hipoxemia. As gasometrias obtidas em repouso podem evidenciar hipoxemia, definida por  $\text{PaO}_2 < 70$  mm Hg, ou saturação de oxigênio (Sat O<sub>2</sub>) menor ou igual a 92%, sendo que a  $\text{PaO}_2$  pode diminuir na posição ortostática<sup>65,68,69</sup>.

No entanto, embora seja o principal marcador prognóstico da SHP, somente a utilização da  $\text{PaO}_2$  pode subestimar o verdadeiro grau de hipoxemia, que pode estar mascarado devido a hiperventilação e circulação hiperdinâmica presentes nesses pacientes. Dessa forma, o Gradiente Alvéolo-Arterial de Oxigênio  $\text{P(A-a)O}_2$  é o principal parâmetro para o diagnóstico precoce da síndrome. A força tarefa da Sociedade Respiratória Europeia, recomenda uma  $\text{P(A-a)O}_2 \geq 15$  mm Hg para o diagnóstico, e a utilização da  $\text{PaO}_2$  para classificar a gravidade, conforme a tabela abaixo<sup>32,70</sup>.

TABELA 1. Critério diagnóstico e estadiamento para a Síndrome Hepatopulmonar.

|              | P(A-a)O <sub>2</sub> (mmHg) | PaO <sub>2</sub> (mmHg) |
|--------------|-----------------------------|-------------------------|
| Leve         | ≥15                         | ≥80                     |
| Moderada     | ≥15                         | ≥ 60 e < 80             |
| Severa       | ≥15                         | ≥50 e < 60              |
| Muito Severa | ≥15                         | <50                     |

P(A-a)O<sub>2</sub>: Gradiente Alvéolo Arterial de Oxigênio, PaO<sub>2</sub>: Pressão Arterial de Oxigênio, mmHg: Milímetros de Mercúrio. *Aguillar-Porres, et al, 2012*<sup>32</sup>

No entanto, utilizando um P(A-a)O<sub>2</sub> ≥ 15 mm Hg como critério para SHP, pode-se obter uma frequência relativamente alta de diagnóstico falso positivo. Estudos também vêm demonstrando que um P(A-a)O<sub>2</sub> ≥ 20 mm Hg melhora a precisão diagnóstica<sup>49</sup>.

No estudo de LIMA et al. , o P(A-a)O<sub>2</sub> ≥ 20 mm Hg mostrou-se mais efetivo no rastreamento da SHP em pacientes cirróticos quando comparado à PaO<sub>2</sub>, e a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL<sub>CO</sub>), com precisão diagnóstica de 91%. A PaO<sub>2</sub> < 70 mm Hg estava presente em somente um paciente, o que comprova sua baixa sensibilidade para o diagnóstico. Apesar disso, é importante salientar que foram encontrados menores valores de PaO<sub>2</sub> nos indivíduos com SHP, quando comparados com aqueles sem síndrome, e menores níveis de PaO<sub>2</sub> nos pacientes com maiores graus de DVIP<sup>42</sup>.

A suplementação de oxigênio a 100% auxilia na classificação da SHP. As DVIP não são necessariamente shunts verdadeiros, e podem responder a isso. Na predominância de dilatações pré-capilares difusas associada a uma resposta quase normal da PaO<sub>2</sub> (>400 mm Hg), estaremos diante de SHP tipo I. Quando estivermos diante de alterações, como as malformações arteriovenosas, com resposta inadequada à suplementação do oxigênio, teremos a SHP tipo II. Valores acima de 500 mm Hg, após a suplementação de oxigênio, excluem a hipótese de shunt intrapulmonar verdadeiro; resposta moderada (> 300) não exclui essa possibilidade como causa da hipoxemia;

valores abaixo de 100 mm Hg levam a suspeita de shunt intracardíaco e intrapulmonar verdadeiro. Existe uma predominância de casos de SHP do tipo I, o que fortalece a hipótese de uma anormalidade de difusão-perfusão, devido à dilatação do leito capilar, e alto débito cardíaco, que dificultam a oxigenação das hemácias e prejudicam as trocas gasosas. Indivíduos com baixa resposta à suplementação de oxigênio devem ser encaminhados para uma angiografia, a fim de determinar a presença da SHP tipo II<sup>31,42,71,72</sup>.

### ECOCARDIOGRAFIA COM CONTRASTE

A ecocardiografia com contraste (ECC) tem sido o método diagnóstico mais utilizado para identificar as DVIP. Nesta avaliação, uma solução salina agitada é usada como contraste, injetada na circulação através da veia antecubital. O leito capilar normal possui um diâmetro de 8 a 15µm e, conseqüentemente, as microbolhas formadas pela solução injetada, que possuem um diâmetro de 60 a 90 µm e não conseguem ultrapassar essa barreira, acabam sendo filtradas pelo leito capilar pulmonar e aparecem somente nas câmaras cardíacas direitas. No entanto, com a presença de DVIP ou shunt intracardíaco, essas microbolhas conseguem chegar até as câmaras cardíacas esquerdas. O tempo que elas levam para aparecer no lado esquerdo do coração, determina o tipo e a intensidade da alteração. Nos pacientes com SHP, as DVIP ficam caracterizadas pelo aparecimento das microbolhas no lado cardíaco esquerdo, entre o terceiro e sexto batimento cardíaco, enquanto que no shunt intracardíaco isso ocorre até o terceiro batimento<sup>32,73</sup>.

A ecocardiografia transesofágica pode aumentar a sensibilidade para a detecção das DVIP em relação à ECC, pois melhora a visualização do coração e, conseqüentemente, identificar o shunt intracardíaco<sup>74</sup>. Um estudo recente, com um pequeno número de pacientes, propôs a realização desse método na posição vertical, a fim de aumentar a sensibilidade do teste<sup>75</sup>. No entanto, por ser um método invasivo, não é aconselhado, visto que pacientes cirróticos com hipertensão portal frequentemente apresentam varizes esofágicas, que podem sangrar com a introdução as cegas do transdutor do ecocardiógrafo.

A ECC positiva, que indica a presença de DVIP, pode estar presente em 40% dos pacientes cirróticos sem anormalidades nas trocas gasosas<sup>76</sup>. Isto indica que uma leve vasodilatação intrapulmonar, insuficiente para alterar as trocas gasosas, é comum nessa população. No caso de uma doença pulmonar concomitante, a positividade da ECC passa a não ser suficiente para firmar o diagnóstico de SHP pois, tanto as DVIP quanto o processo pulmonar de base, podem ser os responsáveis pelas anormalidades das trocas gasosas. Nessa situação a cintilografia pulmonar auxilia na diferenciação.

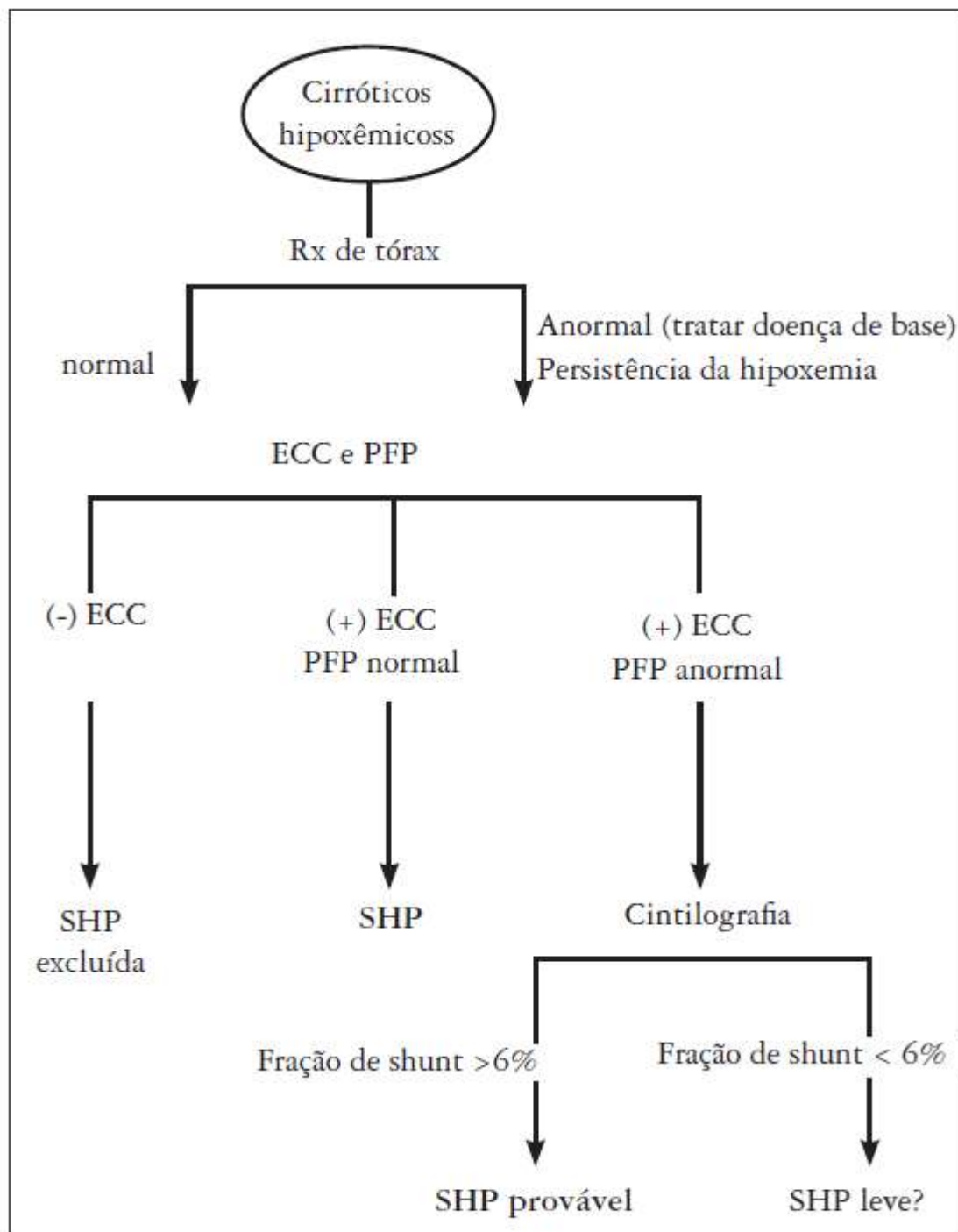
#### CINTILOGRAFIA PULMONAR COM MACROAGREGADOS DE ALBUMINA

A cintilografia pulmonar com macroagregados de albumina (Cintilografia MMA) é outro método diagnóstico útil para a detecção de DVIP. A maioria dos macroagregados possui diâmetro de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , maior do que o leito capilar normal, e, portanto, deveriam ficar impactados na microcirculação intrapulmonar. A positividade da Cintilografia MMA, caracterizada por uma presença maior que 6% dos macroagregados, tanto nos rins quanto no cérebro, sugere DVIP e shunt intracardíaco<sup>77</sup>.

ABRAMS *et al.*, demonstraram em seu estudo que valores acima de 6% foram observados em todos os pacientes com  $\text{PaO}_2 < 60$  mm Hg, e que este ponto de corte teve uma sensibilidade de 84% e uma especificidade de 100% para o diagnóstico de SHP<sup>76</sup>. Este mesmo autor encontrou uma correlação entre a fração de shunt determinada pela cintilografia, tanto com a  $\text{PaO}_2$ , quanto com o  $\text{P(A-a)O}_2$ , sugerindo que este método pode avaliar de forma quantitativa a gravidade das DVIP<sup>78</sup>.

Embora não seja totalmente necessária sua utilização, a grande vantagem desse método em relação à ECC é uma maior especificidade para diagnosticar a SHP na coexistência de doença pulmonar intrínseca. Cintilografia MMA positiva, em pacientes com alterações radiográficas, e de PFP, sugere uma contribuição da SHP nas anormalidades das trocas gasosas. O resultado negativo, não exclui a possibilidade de SHP, mas indica que as vasodilatações não tem um papel importante nessas alterações<sup>78</sup>.

FIGURA 1



Fluxograma para investigação diagnóstica da SHP, *Abrams, et al, 1998*<sup>76</sup>.

#### 4- MENSURAÇÃO DA CONDIÇÃO FUNCIONAL

A corrida de 12 minutos foi inicialmente padronizada por *Cooper* e, posteriormente, foi adaptada para uma caminhada de 12 minutos, visando avaliar a capacidade física de pacientes com bronquite crônica<sup>79</sup>. Desde então, os testes de caminhada vêm sendo utilizados de forma frequente para avaliar diferentes modalidades de tratamento<sup>80</sup>.

Em 1976 o Teste de Caminhada dos Seis Minutos (TC6M) foi introduzido como uma medida de capacidade funcional em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>81</sup>. A partir dos anos 80 houve um importante crescimento na utilização do TC6M na prática clínica, sendo inclusive observado que a distância percorrida é uma variável independente, indicativa de morbidade e mortalidade, nos pacientes com insuficiência cardíaca classes funcionais II e III<sup>82</sup>.

Sugere-se que o TC6M representa um tipo de esforço semelhante ao das atividades diárias, sendo assim, um indicador de capacidade física global e de mobilidade<sup>83,84</sup>.

#### 5- MENSURAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA

Desde 1969 a força muscular respiratória é mensurada de uma forma quantitativa, através de um manômetro/ manovacuômetro, que registra as pressões respiratórias máximas em cmH<sub>2</sub>O<sup>85</sup>. Para isso leva-se em conta a pressão respiratória estática máxima que é gerada na boca após uma inspiração e uma expiração completas, ou seja, a pressão inspiratória máxima (P<sub>Imáx</sub>) e a pressão expiratória máxima (P<sub>Emáx</sub>)<sup>86</sup>.

Camelo Jr. e Neder foram os primeiros autores que, por meio de uma análise de regressão múltipla, desenvolveram equações preditivas, do tipo sexo e idade dependentes, para as pressões respiratórias máximas, na população brasileira<sup>87,88</sup>.

Os valores preditivos de Neder *et al*, para P<sub>Imáx</sub> e P<sub>Emáx</sub> na população brasileira são os seguintes:

### **PI<sub>máx</sub>**

Homens:  $y = -0,80 (\text{idade}) + 155,3$ ; erro-padrão da estimativa = 17,3.

Mulheres:  $y = -0,49 (\text{idade}) + 110,4$ ; erro-padrão da estimativa = 9,1.

### **PE<sub>máx</sub>**

Homens:  $y = -0,81 (\text{idade}) + 165,3$ ; erro-padrão da estimativa = 15,6.

Mulheres:  $y = -0,61 (\text{idade}) + 115,6$ ; erro-padrão da estimativa = 11,2.

## 6- MENSURAÇÃO DA CAPACIDADE DE EXERCÍCIO

O teste ergométrico (TE) é universalmente aceito como útil na determinação prognóstica, na avaliação da resposta terapêutica e de tolerância ao esforço, especialmente em pacientes cardíacos e pulmonares. O termo “teste de exercício” tem sido descrito por alguns especialistas da área para substituir o termo “teste ergométrico”, que é entendido como limitado para descrever o exame<sup>89</sup>.

Utilizando um cicloergômetro como ferramenta, o TE foi introduzido pela primeira vez no Brasil em 1960, tendo como população alvo pacientes cardiopatas. No entanto, apenas em 1972 ele passou a ser utilizado na prática clínica como rotina de diversos serviços. Em 1978 foi publicado o primeiro livro sobre Ergometria no país<sup>90</sup>.

Nas últimas décadas houve um grande avanço no conhecimento da fisiopatologia do exercício, não só em pacientes cardiopatas, mas também em outras populações, e a realização do TE mostrou-se útil na avaliação objetiva da capacidade de exercício e na avaliação de sintomas como dispneia e fadiga, sendo de fundamental importância na aceitação de pacientes para lista de espera de transplantes de coração e pulmão. A Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão recomenda que pacientes com consumo de pico de oxigênio ( $VO_{2pico}$ ) menor do que 14 ml/kg sejam aceitos em lista de transplante<sup>91</sup>.

Classicamente, o Consumo de Oxigênio ( $VO_2$ ) tem sido expresso em unidades de volume (ml ou L) em relação à massa corpórea (Kg). O máximo de consumo de

oxigênio ( $VO_2$ máx) é considerado apenas quando não há aumento ou ocorre um acréscimo inferior a 150 ml/min ou 2,1ml/kg em decorrência do aumento na intensidade do exercício, no entanto, é possível que esse conceito de valores não se aplique quando é utilizado um protocolo de rampa com pequenos e sucessivos incrementos de carga ou intensidade de esforço. O alcance de  $VO_2$ máx é dependente do protocolo e/ou ergômetro utilizado, e muitas vezes também de uma capacidade de adaptação do paciente. Estudos relatam que apenas metade dos indivíduos consegue atingir esse valor, e dessa forma, muitos especialistas utilizam o termo  $VO_2$ pico para o maior valor observado no teste, onde os critérios do  $VO_2$ máx não são preenchidos<sup>92,93</sup>.

Os protocolos utilizados para a realização do teste são variados. O protocolo de *Bruce* é o mais utilizado, e apresenta aumentos progressivos da velocidade e inclinação. O incremento do trabalho não é linear, com grandes e súbitos aumentos entre os estágios, o que o faz, preferencialmente, ser indicado para o estabelecimento do diagnóstico e avaliação física de indivíduos que tenham algum grau de condicionamento. Para pessoas com menor capacidade ou mais idosas, sugere-se o protocolo de *Bruce* modificado, sugerido por *Scheffield*, que estabelece no primeiro estágio uma mesma velocidade de 2,7 km/h, mas sem inclinação nos três primeiros minutos. No segundo estágio mantém-se a velocidade, com inclinação de 5%, e a partir do terceiro estágio os protocolos se equivalem<sup>89</sup>.

## 7- ASPECTOS FÍSICOS NA DOENÇA HEPÁTICA

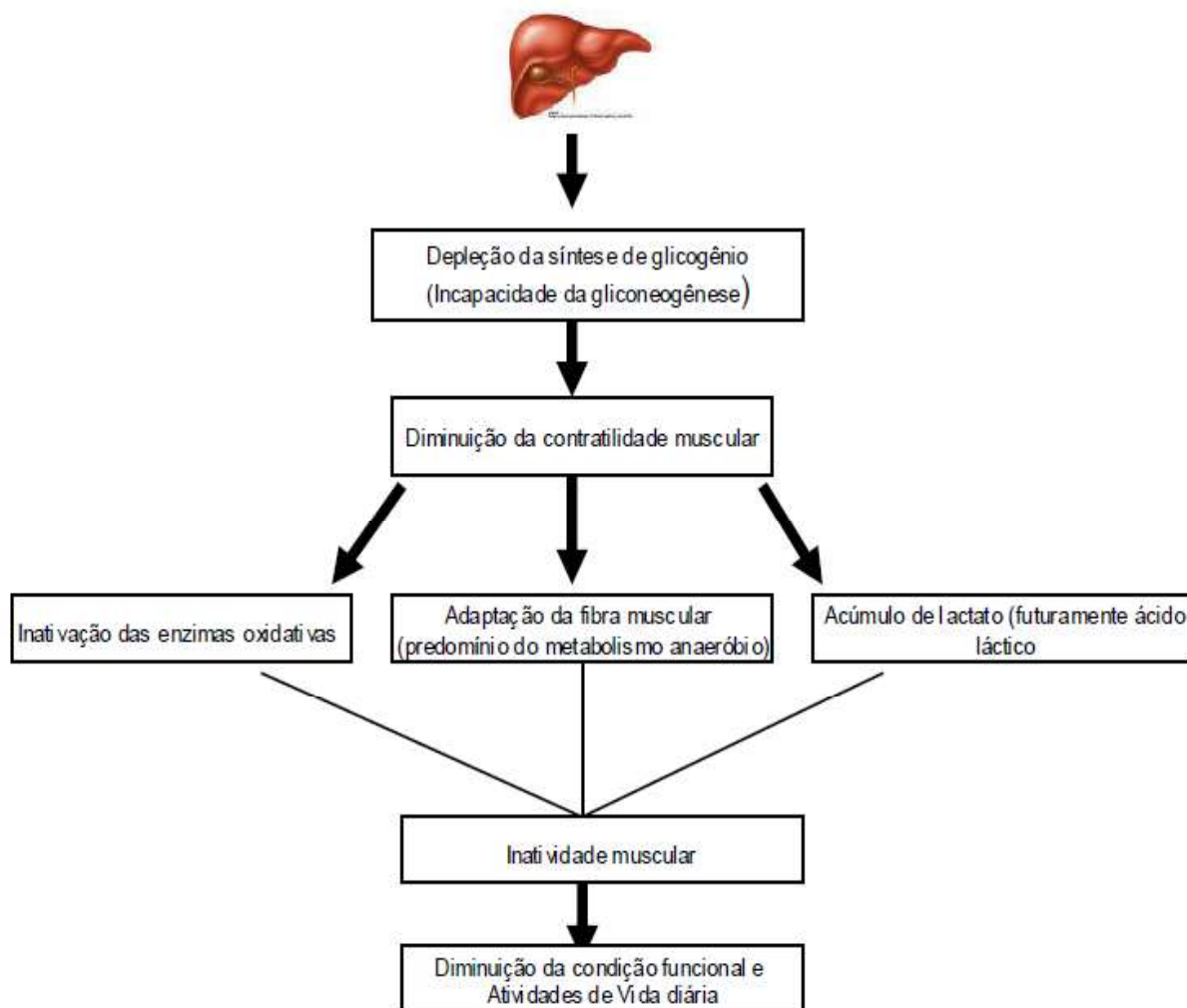
Por atingir o paciente de uma forma global, tratar a doença hepática tornou-se complicado. O TxH comprovadamente possibilita uma maior sobrevida desses indivíduos, e ainda um menor gasto com o tratamento<sup>94,95,96</sup>.

Tais dados fizeram com que a procura pelo procedimento cirúrgico para a solução da doença hepática aumentasse significativamente. Dessa forma muitos candidatos passam um longo período na lista de espera, o que favorece o aparecimento de novas complicações, que por sua vez pioram sua funcionalidade.

A síntese proteica deficiente, e a redução do fornecimento de substratos energéticos, levam a um estado de caquexia muito frequente nesses pacientes, que geralmente é suficiente para ocasionar uma importante inatividade física, induzindo

alterações musculares significativas, que pioram ainda mais a condição funcional e podem persistir mesmo após a realização do TxH.

FIGURA 2



Fluxograma demonstrando as adaptações musculares devidas à doença hepática e suas consequências, *Galant, et al, 2011*<sup>103</sup>.

## 8- JUSTIFICATIVA

Atualmente, com uma média de 60 transplantes hepáticos por ano, a Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, através do Hospital Dom Vicente Scherer, tornou-se referência nacional nesse ramo de saúde.

Alguns estudos tem abordado a condição funcional, a capacidade de exercício e força muscular respiratória de pacientes que aguardam na lista de espera para esse procedimento, e os resultados vem demonstrando um prejuízo, que pode interferir no curso da doença, e reduzir a sobrevida após o transplante<sup>101,102,105</sup>. No entanto, muito pouco tem sido visto sobre a influência da Síndrome Hepatopulmonar nesse processo, o que torna necessária uma investigação que permita compreender melhor o quanto essa complicação interfere nos aspectos físicos desses pacientes.

## 9- OBJETIVOS

### 9.1- OBJETIVOS GERAIS

- 1) Avaliar e comparar a condição funcional de pacientes cirróticos na lista de espera do transplante hepático com diagnóstico de Síndrome Hepatopulmonar com aqueles que aguardam o mesmo procedimento e não possuem o diagnóstico de Síndrome Hepatopulmonar.
- 2) Avaliar e comparar capacidade de exercício de pacientes cirróticos na lista de espera do transplante hepático com diagnóstico de Síndrome Hepatopulmonar com aqueles que aguardam o mesmo procedimento e não possuem o diagnóstico de Síndrome Hepatopulmonar.
- 3) Avaliar e comparar a força muscular respiratória de pacientes cirróticos na lista de espera do transplante hepático com diagnóstico de Síndrome Hepatopulmonar com aqueles que aguardam o mesmo procedimento e não possuem o diagnóstico de Síndrome Hepatopulmonar.

## 9.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Correlacionar a distância percorrida no teste de caminhada dos seis minutos com a força muscular respiratória no grupo com diagnóstico de Síndrome Hepatopulmonar, e no grupo sem esse diagnóstico.
- 2) Correlacionar o consumo de pico de oxigênio com a força muscular respiratória no grupo com diagnóstico de Síndrome Hepatopulmonar, e no grupo sem esse diagnóstico.

## 10- PACIENTES E MÉTODOS

Estudo transversal, com amostra de conveniência, composta por 178 pacientes de um único centro (92 com SHP e 86 sem SHP), com o diagnóstico de cirrose por VHC ou por álcool, devido a maior frequência destas situações no centro de estudo, e como forma de homogeneizar a amostra. Todos estavam sob acompanhamento do Ambulatório de Transplante Hepático do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia, de Porto Alegre, Rio Grande do Sul – Brasil, e estavam na lista de espera para o TxH. Os critérios de exclusão adotados foram, distúrbio ventilatório obstrutivo, (Índice de *Tiffeneau* menor que 0,70 e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) menor que 80% do predito), distúrbio ventilatório restritivo (Capacidade vital forçada (CVF) menor que 70% do predito), encefalopatia hepática (grau II, III e IV), doenças neuromusculares degenerativas, instabilidade hemodinâmica grave, presença de shunt intracardíaco, e presença de CHC. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do complexo hospitalar em questão sob o parecer 331.068.

## SÍNDROME HEPATO PULMONAR – DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SHP foi realizado obedecendo critérios pré-estabelecidos. Os pacientes cirróticos eram submetidos a uma ECC, onde era injetada solução salina agitada através da veia antecubital na circulação. As microbolhas resultantes desse processo apresentam diâmetro de 60 a 90  $\mu\text{m}$ , maiores que o leito capilar normal que tem diâmetro de 8 a 15  $\mu\text{m}$ , e dessa forma devem opacificar apenas as câmaras cardíacas direitas. No entanto, com a perda da barreira anatômica consequente à presença de dilatação do leito capilar intrapulmonar as microbolhas conseguem atingir as câmaras esquerdas entre 3 a 6 ciclos após o seu aparecimento à direita. Associados à ECC eram avaliados os parâmetros gasométricos, especialmente o  $P(A-a)O_2$ , já que a análise isolada da  $PaO_2$  pode subestimar o verdadeiro grau de hipoxemia, e definimos ser necessário um  $P(A-a)O_2$  maior que 20  $\text{cmH}_2\text{O}$ , pela maior acurácia.<sup>31,32</sup>.

## CONSUMO DE PICO DE OXIGÊNIO

Para avaliar a capacidade de exercício utilizou-se o  $VO_{2\text{pico}}$ . Nele, cada paciente foi monitorizado com um eletrocardiógrafo Dixtal, de três canais, acoplado a um osciloscópio. Inicialmente, obtivemos um registro do ritmo na derivação que corresponde à D2 durante 15 minutos, com o paciente em repouso. Posteriormente obtivemos, simultaneamente, o registro do ritmo cardíaco (derivação D2) e do traçado eletrocardiográfico (derivações correspondente à V1, aVF, CM5) do paciente em esforço durante 15 minutos. Foi utilizado o protocolo de Bruce modificado com análise de trocas gasosas. A interrupção do exercício era realizada caso os pacientes apresentassem sintomas que impedissem a continuidade e/ou representassem risco, tais como aparecimento de arritmias ventriculares complexas e distúrbios de condução intraventriculares e/ou atrioventriculares, ou mesmo bradiarritmias. Foram considerados na análise apenas os testes em que os pacientes atingiram limiar anaeróbio (LA), de modo a garantir que todos tivessem alcançado um nível submáximo de exercício. O LA foi expresso em relação ao  $V_{O_2}$  em  $\text{ml}\cdot\text{min}$  (STPD), sendo identificado pelo valor de  $V_{O_2}$  em que a taxa de troca respiratória ( $R=V_{CO_2}/V_{O_2}$ ) era igual ou maior que um e continuasse aumentando nos ciclos respiratórios subsequentes. Foi especialmente valorizada a análise das arritmias presentes, como o número total de extra-sístoles.

ventriculares, o número de pares de extra-sístoles ventriculares e o número de episódios de taquicardia ventricular sustentada e não-sustentada, em repouso e durante o esforço<sup>97</sup>.

#### TESTE DE CAMINHADA DOS SEIS MINUTOS (TC6M)

No que diz respeito à condição funcional, utilizamos o TC6M. Este foi realizado num corredor, reto, plano, com trinta metros de comprimento, sendo que o mesmo não possuía nenhum tipo de obstáculo. Antes de iniciar o teste todos os pacientes foram instruídos pelo avaliador e, durante, receberam estímulo verbal padronizado a cada minuto de caminhada, para que percorressem a maior distância possível. No final do teste foi mensurada a distância percorrida. Os pacientes foram monitorados através da frequência respiratória, frequência cardíaca e saturação periférica de oxigênio, utilizando um oxímetro Nonin (9500, Estados Unidos). A sensação de dispnéia e de fadiga nos membros inferiores foi avaliada através da escala de Borg modificada (escala 0-10), de acordo com a *American Thoracic Society* (ATS). Todas as variáveis, exceto a distância percorrida, foram coletadas antes e após o término do teste<sup>98</sup>.

#### FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA

Para mensurar a força dos músculos respiratórios foi utilizado um manovacuômetro digital MVD 500 da marca Globalmed<sup>®</sup>, calibrado antes de cada coleta de dados. Para avaliação da P<sub>Imáx</sub>, solicitamos ao paciente que realizasse uma expiração máxima, até o volume residual e, após o posicionamento adequado do equipamento na boca, que realizasse uma inspiração forçada máxima. Para avaliar a P<sub>Emáx</sub>, foi solicitado ao paciente que iniciasse a manobra a partir da capacidade pulmonar total, que foi seguida por uma expiração forçada máxima. Para a realização das manobras o equipamento esteve adequadamente posicionado na boca do paciente. Utilizamos uma presilha nasal para evitar o escape aéreo, e havia no manovacuômetro orifício de fuga. Foi necessária a sustentação da manobra por pelo menos um segundo, e um tempo total da mesma de, no mínimo, dois segundos, onde verificamos a pressão de pico. Os resultados foram obtidos após a realização de cinco manobras, com intervalo

de, no mínimo, um minuto entre elas, obtendo-se no mínimo três manobras aceitáveis, ou seja, que os valores não diferissem entre si por mais de 10%. Registramos então a pressão mais elevada em centímetros de água (cmH<sub>2</sub>O), e utilizamos os valores de normalidade preconizados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia<sup>99</sup>.

## 11- ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para verificar a normalidade da amostra foi utilizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Para a comparação dos grupos em relação ao desempenho no TC6M, VO<sub>2</sub>pico, PImáx e PEmáx foi utilizado o Teste t de *Student*. E para correlacionar o TC6M e VO<sub>2</sub>pico com a PImáx e com a PEmáx foi utilizado a correlação de *Pearson*.

Os dados foram analisados no programa SPSS 16.0, e o nível de significância adotado foi de 5%, sendo considerado significativo  $p < 0,05$ .

## 12- RESULTADOS

Não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no que diz respeito à idade, altura, peso, pontuação no MELD, classificação de acordo com o CTP, etiologia da cirrose e tabagismo.

Os pacientes do grupo com diagnóstico de SHP apresentaram uma menor PaO<sub>2</sub> ( $68,9 \pm 9,3$  vs  $88,1 \pm 10,1$ )  $p = 0,01$ , e um maior P(A-a)O<sub>2</sub> ( $23,9 \pm 1,72$  vs  $13,4 \pm 1,65$ )  $p = 0,01$ . As demais diferenças não foram estatisticamente significativas.

O grupo com diagnóstico de SHP apresentou menor VO<sub>2</sub>pico ( $14,2 \pm 2,3$  vs  $17,6 \pm 2,6$ )  $p < 0,001$ , distância percorrida no TC6M ( $340,8 \pm 50,9$  vs  $416,5 \pm 91,4$ )  $p < 0,001$ , PImáx ( $-49,1 \pm 9,8$  vs  $-74,2 \pm 13,9$ )  $p = 0,001$ , PEmáx ( $60,1 \pm 12,2$  vs  $76,8 \pm 14,7$ )  $p = 0,001$ . Também observamos que os dois grupos tiveram um desempenho abaixo do predito para o VO<sub>2</sub>pico, TC6M e força muscular respiratória.

Dentro do grupo com diagnóstico de SHP houve correlação entre o VO<sub>2</sub>pico e a PImáx ( $r = 0,88$  e  $p = 0,001$ ), TC6M e a PImáx ( $r = 0,93$  e  $p = 0,001$ ), VO<sub>2</sub>pico e a PEmáx ( $r = 0,81$  e  $p = 0,001$ ), e TC6M e a PEmáx ( $r = 0,87$  e  $p = 0,001$ ).

No grupo sem diagnóstico de SHP houve correlação entre o VO<sub>2</sub>pico e a PImáx ( $r = 0,63$  e  $p = 0,001$ ), o TC6M e a PImáx ( $r = 0,57$  e  $p = 0,001$ ), o VO<sub>2</sub>pico e a PEmáx ( $r = 0,58$  e  $p = 0,001$ ), e o TC6M e a PEmáx ( $r = 0,45$  e  $p = 0,001$ ).

### 13- DISCUSSÃO

Muitos estudos vêm demonstrando o impacto da doença hepática na capacidade de exercício, condição funcional e até mesmo na força muscular respiratória. Dharancy *et al*, verificaram que, em candidatos ao TxH o  $VO_2$ pico era normal em apenas 11,9% dos casos, e que, aqueles indivíduos que apresentavam valores menores do que 60% do predito tinham um mortalidade maior do que aqueles com valores maiores ou iguais a 60% do predito<sup>100</sup>. Da mesma forma, Galant *et al*. verificaram que indivíduos com cirrose alcoólica com um  $VO_2$ pico menor que 14 ml/Kg apresentavam uma mortalidade de 60% em três anos, enquanto que, aqueles com  $VO_2$ pico acima desse valor apresentavam mortalidade de 20% nesse mesmo período<sup>101</sup>.

No que diz respeito à condição funcional, os resultados também demonstram um prejuízo para os indivíduos cirróticos. Carey *et al.*, verificaram que candidatos ao transplante hepático que caminhavam menos de 250 metros no TC6M, apresentavam uma mortalidade maior do que aqueles que caminhavam mais do que 350 metros<sup>102</sup>. Além disso, o avanço da doença hepática, com piora clínica dos pacientes, evidenciada pelo CTP, interfere na distância percorrida no TC6M<sup>103</sup>.

Embora ainda não existam estudos especificando de que forma a doença hepática atinge a musculatura respiratória, seja através de um mecanismo global, que envolve depleção da síntese de glicogênio, diminuição da contratilidade muscular, com consequente adaptação de fibras musculares e maior acúmulo de lactato, causando dano na musculatura, ou ainda por uma ascite refratária que pode prejudicar a relação comprimento/tensão do músculo diafragma, sabe-se que esse prejuízo existe<sup>104</sup>. Carvalho *et al*. verificaram que indivíduos com maior mortalidade na lista de espera para o transplante hepático apresentavam uma  $PI_{máx}$  menor que o grupo controle<sup>105</sup>. A piora clínica desses pacientes também se reflete na piora da força muscular respiratória, e existe correlação entre ela, a capacidade de exercício e a condição funcional, o que pode indicar um prejuízo muscular global<sup>103</sup>.

Em nosso estudo, os pacientes cirróticos com diagnóstico de SHP tiveram um pior desempenho no TC6M, um menor pico de consumo de oxigênio e uma menor força muscular respiratória do que os pacientes cirróticos sem SHP. Além disso, verificamos uma associação entre o  $VO_2$  pico com a força muscular respiratória, entre o TC6M e a

força muscular respiratória, e entre o  $VO_2$ pico e o TC6M em ambos os grupos, mas com significância estatística maior nos pacientes com SHP.

Alguns estudos demonstram que a presença da SHP está associada a uma pior qualidade de vida, especialmente no aspecto de saúde geral, um aumento da mortalidade dos pacientes que aguardam o transplante hepático, e uma menor sobrevida após esse procedimento<sup>106,107,108,109</sup>. No entanto a ausência de estudos que avaliem a condição funcional, a capacidade de exercício e a força muscular respiratória de pacientes com SHP limita a discussão dos nossos achados.

Nossos dados sugerem que a SHP pode sim, através das alterações de oxigenação e troca gasosa, afetar a capacidade de exercício, a funcionalidade, e esse pode ser um aspecto negativo no curso da espera para o TxH, contribuindo para a menor sobrevida apresentada por esses pacientes em outros estudos. Isso reforça a ideia de que, talvez seja necessária a elaboração de um programa de reabilitação mais específico para essa população, que possibilite reduzir a inatividade física, e melhorar os resultados pós-transplante.

#### 14- CONCLUSÃO

O grupo de pacientes cirróticos com diagnóstico de SHP apresentou um pior desempenho no TC6M, um menor  $VO_2$ pico e uma menor força muscular respiratória do que o grupo cirrótico sem diagnóstico de SHP.

Houve uma correlação entre a distância percorrida no TC6M e a força muscular respiratória em ambos os grupos, mas com maior força de associação no grupo com diagnóstico de SHP.

Houve uma correlação entre o  $VO_2$ pico e a força muscular respiratória em ambos os grupos, mas com maior força de associação no grupo com diagnóstico de SHP.

## 15- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet*. 2009;371: 838–851.
- 2) García-Fulgueiras A, García-Pina R, Morant C, García-Ortuzar V, Génova R, Alvarez E. Hepatitis C and hepatitis B-related mortality in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 ;21:895-901.
- 3) D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44:217-31.
- 4) Wells RG. Cellular sources of extracellular matrix in hepatic fibrosis. *Clin liver Dis*. 2008; 12:759-68.
- 5) Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol*. 2004;40:860-7.
- 6) Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:558-67.
- 7) Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet*. 2003; 362:2095-100.
- 8) González-Candelas F, López-Labrador FX, Bracho MA. Viruses.Recombination in hepatitis C virus. *Viruses*. 2011;3:2006-24.
- 9) Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health*. 2009;22:9-34.
- 10) SBH. Relatório do Grupo de Estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. *GED*. 1999;18:53-58.
- 11) PNHV – Programa Nacional de Hepatites Virais - [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=27220](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=27220) Acesso: Janeiro 2014.
- 12) Epstein SK, Ciubotaru RL, Zilberberg MD, Kaplan LM, Jacoby C, Freeman R, Kaplan MM. Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1998;43:1701–1707.

- 13) Chae HB. Alcoholic liver disease. *Korean J Gastroenterol.* 2009;53:275-82.
- 14) Mincis M. Hepatite Alcoólica. In: In: Mattos AA, Dantas-Correa EB, editors. *Tratado de Hepatologia.* Rio de Janeiro: Rubio; 2010. p.357-369
- 15) Tilg H, Day CP. Management strategies in alcoholic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4:24-34.
- 16) Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, Moretti M, Pozzato G, Chayes ZW, et al. Gender Differences in Pharmacokinetics of Alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25:502-507.
- 17) Osna NA, Thomes PG, Jr TM. Involvement of autophagy in alcoholic liver injury and hepatitis C pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2011;28:2507-14.
- 18) Ekblom K, Hed R, Kirstein L, Åström K-E. Muscular affections in chronic alcoholism. *Arch Neurol.* 1964;10:449-458.
- 19) Fernández-Solà J, Nicolás JM, Fatjó F, García G, Sacanella E, Estruch R, Tobías E, Badia E, Urbano-Márquez A. Evidence of apoptosis in chronic alcoholic skeletal myopathy. *Hum Pathol.* 2003;34:1247-52.
- 20) Abad-Lacruz A, Cabre E, Gonzalez-Huix F, Fernandes-Banares F, Esteve M, Planas R, Llovet JM, Quer JC, Gassull MA. Routine tests of renal function, alcoholism, and nutrition improve the prognostic accuracy of Child-Pugh score in nonbleeding advanced cirrhotics. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:382-7.
- 21) Bories PN, Campillo B. One-month regular oral nutrition alcoholic cirrhotic patients. Changes of nutritional status, hepatic function and serum lipid pattern. *Br J Nutr.* 1994;72:937-804.
- 22) Campillo B, Richardet JF, Scherman E, Bories PN. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study assessing nutritional status. *Nutrition.* 2003;19:515-21.
- 23) Figueiredo FAF, Perz RM, Kondo M. Effect of liver cirrhosis on body composition: evidence of significant depletion even in mild disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:209-16.
- 24) Achord JL. Malnutrition and the role of nutritional support in alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1987;82:1-7.

- 25) Rypins EB, Henderson JM, Fulenwider JT, Moffitt S, Galambos JT, Warren WD, Rudman D. A tracer method for measuring rate of urea synthesis in normal and cirrhotic subjects. *Gastroenterology*. 1980;78:1419-31.
- 26) McCullough AJ, Mullen KD, Smanik EJ, Tabbaa M, Szauter K. Nutritional therapy and liver disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1989;18:619-43.
- 27) Merli M, Riggio O, Romiti A, Ariosto F, Mango L, Pinto G, Savioli M, Capocaccia L. Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. *Hepatology* 1990;12:106-12.
- 28) Petrides AS, Defronzo RA. Glucose metabolism in cirrhosis: a review with some perspectives for the future. *Diabetes Metab Ver*. 1989;5:691-709.
- 29) Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1257-66.
- 30) Alberino F, Gatta A, Amodio P. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001;17:445-50.
- 31) Lima B, Martinelli A, França AVC. Síndrome Hepatopulmonar: Patogenia, diagnóstico e tratamento. *Arq Gastroenterol* 2004;41:250-258.
- 32) Aguillar-Porres M, Altamirano JT, Delgadillo-Torre A, Charlton MR, Duarte-Rojo A. Portopulmonary Hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinican-oriented overview. *European Respiratory Review* 2012;21: 223-233.
- 33) Flückiger M. Vorkommen von trommelschagel formigen Fingerendphalangen ohne chronische Veranderugen an der Lungen oder am Herzen. *Wien Med Wochenschr* 1884;34:1457.
- 34) Garcia E. Alterações na função pulmonar secundárias a cirrose hepática (Dissertação). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1995
- 35) Rydell R, Hoffbauer FW. Multiple pulmonary artriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. *Am J Med* 1956;221:450-460.
- 36) Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977;72:305-309.
- 37) Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125: 1042-1052.

- 38) Arguedas MR, Singh H, Faulk DK. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:749-754.
- 39) Deibert P, Allgaier HP, Loesch S. Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease: role of pulse oximetry. *BMC Gastroenterol* 2006;6:15.
- 40) Abrams GA, Fallon MB. The hepatopulmonary syndrome. *Clin Liver Dis* 1997;1:185-97.
- 41) Saab S, Han ST, Martin P. Liver transplantation. Selection, listing criteria, and preoperative management. *Clin Liver Dis* 2000;4:513-32.
- 42) Lima B. Prevalência da síndrome hepatopulmonar em cirróticos candidatos a transplante de fígado [dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2003.
- 43) Krowka MJ. Caveats concerning hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2001;34:756-758.
- 44) Babbs C, Warnes TW, Haboubi NY. Non-cirrhotic portal hypertension with hypoxaemia. *Gut* 1998;29:129-131.
- 45) Lenci I, Alvior A, Manzia TM. Saline contrast echocardiography in patients with hepatopulmonary syndrome awaiting liver transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:89-94.
- 46) Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology* 2008;135:1168-1175.
- 47) Kochar R, Nevah Rubin MI, Fallon MB. Pulmonary complications of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:34-39.
- 48) Vachiéry F, Moreau R, Hadengue A. Hypoxemia in patients with cirrhosis: relationship with liver failure and hemodynamic alterations. *J Hepatol* 1997;27:492-495.
- 49) Schenk P, Fuhrmann V, Madl C. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002;51:853-859.
- 50) Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:1-13.

- 51) Chiesa A, Ciappi G, Baldi L, Chiandussi L. Role of various causes of arterial desaturation in liver cirrhosis. *Clin Sci* 1969;37:803-14.
- 52) Rodriguez-Roisin R, Agustí AG, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992;47:897-902.
- 53) Agustí AG, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Mastai R, Wagner PD, Bosch J. Pulmonary hemodynamics and gas exchange during exercise in liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:485-491.
- 54) Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: what are we learning from interventional radiology, liver transplantation, and other disorders? *Gastroenterology* 1995;109:1009-1013.
- 55) Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotics rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:879-875.
- 56) Rabiller A, Nunes H, Lebrec D. Prevention of gram negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:514-517.
- 57) Thenappan T, Goel A, Marsboom G. A central role for CD68<sup>+</sup> macrophages in hepatopulmonary syndrome. Reversal by macrophage depletion. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1080-1091.
- 58) Zhang J, Luo B, Tang L. Pulmonary angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2009;136:1070-1080.
- 59) Krowka MJ. Caveats concerning hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2001;34:756-758.
- 60) De Oliveira ML, Moraes MF, Pinheiro MA, Da Graca JP, Abecasis P. Hepatopulmonary syndrome. *Acta Medica Portuguesa* 1997;10:844-848.
- 61) Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:35-48.
- 62) Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clin Proc* 1987;62:164-173.
- 63) Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:521-529.

- 64) Riegler JL, Lang KA, Johnson SP, Westerman JH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:978-983.
- 65) Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Is severe hypoxaemia due to hepatic disease an indication for liver transplantation? A new therapeutic approach [editorial]. *Eur Respir J* 1994;7:839-842.
- 66) Koksall D, Kacar S, Koksall AS. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2002;40:77-83.
- 67) Lee KN, Lee HJ, Shin HH, Webb WR. Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. *Radiology* 1999;211:549-553.
- 68) Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:35-48.
- 69) Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clin Proc* 1987;62:164-173.
- 70) Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P. Pulmonary-Hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861-880.
- 71) Krowka MJ. Pulmonary manifestations of chronic liver disease. *Clin Pulm Med* 2000;7:24-29.
- 72) Davis II HH, Schwartz DJ, Lefranch SS, Susman N, Schainker BA. Alveolar-capillary oxygen disequilibrium in hepatic cirrhosis. *Chest* 1978;73:507-511.
- 73) Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:1283-1288.
- 74) Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Trepo C, Ducerf C. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest* 1997;11:1236-1240.

- 75) Lenci I, Alviator A, Manzia TM. Saline contrast echocardiography in patients with hepatopulmonary syndrome awaiting liver transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:89-94.
- 76) Abrams GA, Fallon MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sativum* (garlic). *J Clin Gastroenterol* 1998;27:232-235.
- 77) Wolfe JD, Tashkin DP, Holly FE, Brachman MB, Genovesi MG. Hypoxemia of cirrhosis: detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. *Am J Med* 1977;63:746-754.
- 78) Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, Krowka MJ, Fallon MB. Use of macroaggregate albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998;114:305-310.
- 79) Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake. *JAMA*. 1968;203:201-204.
- 80) Knox AJ, Morrison JFJ, Muers MF. Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airways disease. *Thorax*. 1988;43:388-392.
- 81) McGavin CR, Gupta SP, Michard GRJ. Twelve minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1976; 1: 822-823
- 82) Bittner V, Weiner DH, Yusuf S et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute Walk Test in patients with Left ventricular Dysfunction: Substudy of Left Ventricular Dysfunction (results of the SOLVD trial). *JAMA*. 1993;27:1702- 1707.
- 83) Carreira MA, Franciosa VC, Candia AM. Diferenças entre portadores de Insuficiência Cardíaca de etiologia isquêmica e não isquêmica ao esforço: Teste de seis Minutos versus teste ergométrico. *Rev SOCERJ* 1999,12:22-31
- 84) Lord RS, Menz HB. Physiologic, psychologic, and health predictors of 6-minute walk performance in older people. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83:907-911.
- 85) Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99:696-702.
- 86) Mangelsdorff G, Borzone G, Leiva A, Martínez A, Lisboa C. Strength of inspiratory muscles in chronic heart failure and chronic pulmonary obstructive disease [Article in Spanish]. *Rev Med Chil*. 2001;129:51-59.

- 87) Camelo Jr JS, Terra Filho J, Manço JC. Pressões respiratórias máximas em adultos normais. *J Pneumol.* 1985;11:181-184.
- 88) Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32:719-727.
- 89) Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla RE, Albuquerque PF, Serra SM *et al*/ Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:1-26.
- 90) Duarte GM. Teste ergométrico: Bases fisiopatológicas e aplicações clínicas. Rio de Janeiro: Atheneu;1978.
- 91) Fleg JL, Piña IL, Balady GJ, Chaitman BR, Fletcher B, Lavie C. Assessment of functional capacity in clinical e research applications: an advisory form the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, on Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000;102:1591-1597.
- 92) Denadai BS. Consumo máximo de oxigênio: Fatores determinantes e limitantes. *Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde* 1995;1:85-94.
- 93) Noakes TD. Lore of running. Champaing: Human Kinects 1991;804.
- 94) Carrithers RL. Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:122-35
- 95) Dickson RC, Wright RM, Bacchetta MD, Bacchetta MD, Bodiky SE, Caldwell SH, Driscoll CL. Quality of life of hepatitis B and C patients after liver transplantation. *Clin Transplant* 1997;11:282-5.
- 96) Robinson LR, Switala J, Tarter RE, Nicholas JJ. Fuctional Outcome After Liver Transplantation. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 71:426-427.
- 97) American College of Sports Medicine. Guidelines for Exercise Testing and Prescription,5th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995.
- 98) Brooks D, Solway S, Gibbons WJ. ATS statement on six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1287 - 1298.
- 99) Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28.

- 100) Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, Nevriere R, Declerck N, Canva V, Wallaert B, Mathurin P, Pruvot FR. Impact of Impaired Aerobic Capacity on Liver Transplant Candidates. *Transplantation* 2008, 86: 1077-1083.
- 101) Galant LH, Forgiarini Junior LA, Dias AS, Marroni CA. Maximum Oxygen Consumption Predicts Mortality in Patients with Alcoholic Cirrhosis. *Hepato-Gastroenterology* 2013;60:1127-113.
- 102) Carey EJ, Steidley DE, Aqel BA, Byrne TJ, Mekeel KL, Rakela J, Vargas HE, Douglas DD. Six Minute Walk Distance Predicts Mortality in Liver Transplant Candidates. *Liver Transplantation* 2010, 16:1373-1378.
- 103) Faustini JL, Figueredo TCM, Galant LH, Forgiarini Junior LA, Dias AS, Monteiro MB, Marroni CA. Funcional Capacity and Respiratory Muscle Strength of Candidates to Hepatic Transplant. *Rev Bras Med Esporte* 2011, 17: 315-318.
- 104) Galant LH, Forgiarini Junior LA, Dias AS, Marroni CA. Condição Funcional, Força Muscular Respiratória e Qualidade de Vida em Pacientes Cirróticos. *Revista Brasileira de Fisioterapia* 2012, 16: 30-34.
- 105) Carvalho EM, Iserm MRM, Lima PA, Machado CS, Biaagini AP, Massarollo PCB. Força muscular e mortalidade na lista de espera de transplante de fígado. *Rev Bras Fisioter* 2008;12:235-40.
- 106) Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *Clin Chest Med* 2005;26:587-597.
- 107) Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125:1042-1052.
- 108) Swanson K, Wiesner R, Krowka M. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122-1129.
- 109) Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, Shah VH, Kaplowitz N, Forman L, Wille K, Kawut SM. Impact of Hepatopulmonary Syndrome on Quality of Life and Survival in Liver Transplant Candidates. *Gastroenterology* 2008;135:1168-1175.

## 16- ARTIGO

**CAPACIDADE DE EXERCÍCIO EM CIRRÓTICOS COM E SEM SÍNDROME HEPATOPULMONAR.**

José Leonardo Faustini Pereira, Lucas Homercher Galant, Eduardo Garcia, Cláudio Augusto Marroni.

Programa de Pós Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Rio Grande do Sul – Brasil.

**RESUMO**

**Introdução** – A Síndrome Hepatopulmonar (SHP) é caracterizada por uma tríade clínica que envolve: Doença hepática e/ou hipertensão portal, presença de dilatações vasculares intrapulmonares, e anormalidades da oxigenação arterial. Tais condições podem contribuir para uma piora da força muscular, capacidade de exercício e funcionalidade dessa população.

**Objetivo** – Comparar a capacidade de exercício, condição funcional e força muscular respiratória de indivíduos cirróticos com diagnóstico de SHP e de indivíduos cirróticos sem esse mesmo diagnóstico.

**Métodos** - Estudo transversal com amostra de conveniência, composta por 178 pacientes (92 com SHP e 86 sem SHP) que possuíam o diagnóstico de cirrose hepática por etiologia alcoólica ou pelo vírus VHC. Para verificar a capacidade de exercício utilizamos o Pico de Consumo de Oxigênio ( $VO_{2pico}$ ), para a funcionalidade o Teste de Caminhada dos Seis Minutos (TC6M) e para a força da musculatura respiratória a Manovacuometria. Na análise estatística foram utilizados os testes de *Kolmogorov-Smirnov* e o teste *t* de *Student*. Os dados foram analisados no programa estatístico *SPSS* 16.00 sendo considerado significativo  $p < 0,05$ .

**Resultados** – O grupo com diagnóstico de SHP apresentou menor  $VO_2$ pico ( $14,2\pm 2,3$  vs  $17,6\pm 2,6$ )  $p<0,001$ , distância percorrida no TC6M ( $340,8\pm 50,9$  vs  $416,5\pm 91,4$ )  $p<0,001$ , pressão inspiratória máxima ( $-49,1\pm 9,8$  vs  $-74,2\pm 13,9$ )  $p=0,001$ , e pressão expiratória máxima ( $60,1\pm 12,2$  vs  $76,8\pm 14,7$ )  $p=0,001$ .

**Conclusão** – O grupo de pacientes cirróticos com diagnóstico de SHP apresentou menor  $VO_2$ pico, distância percorrida no TC6M e força muscular respiratória do que os indivíduos cirróticos sem o diagnóstico de SHP.

## INTRODUÇÃO

A cirrose hepática é caracterizada pela substituição difusa da estrutura hepática normal por nódulos de estrutura anormal circundados por fibrose, e está presente no estado final de uma série de processos patológicos hepáticos decorrentes de diversas causas<sup>1</sup>. Entre suas complicações estão as alterações metabólicas associadas à desnutrição dos pacientes, que perdem grande quantidade de massa muscular, apresentando, assim, alterações na funcionalidade e um quadro de inatividade física. A associação de todos estes fatores influencia negativamente nas Atividades de Vida Diária (AVD) e na qualidade de vida dessa população<sup>2,3,4,5</sup>.

O tratamento do paciente cirrótico complicado é complexo e deve ser amplo, com pouca perspectiva de longa sobrevivência. O transplante hepático (TxH), comprovadamente, possibilita uma maior sobrevida desses pacientes, e ainda um menor gasto com o tratamento<sup>6,7,8</sup>. Dessa forma, muitos candidatos passam um longo período na lista de espera, o que favorece o aparecimento de novas complicações, que por sua vez pioram a funcionalidade destes pacientes.

Embora seja controversa a existência de uma associação com a gravidade da doença hepática adjacente, a Síndrome Hepatopulmonar (SHP), caracterizada por uma tríade clínica que envolve doença hepática e/ou hipertensão portal, presença de dilatações vasculares intrapulmonares, e anormalidades da oxigenação arterial, é uma das complicações associadas à cirrose, com prevalência de 16 a 24 %, e apresenta sinais e sintomas muito inespecíficos<sup>9,10,11,12,13</sup>.

A escassez de estudos abordando aspectos físicos na SHP tem dificultado a identificação do seu impacto na história natural da doença hepática. Alterações na oxigenação e troca gasosa podem contribuir pra uma piora na funcionalidade e consequentemente na qualidade de vida desses pacientes.

Desta forma o objetivo deste estudo é avaliar e comparar a distância percorrida no Teste de caminhada dos seis minutos (TC6M), o Consumo de pico de oxigênio ( $VO_2$ pico), e a força muscular respiratória de pacientes cirróticos que aguardam na lista do TxH com diagnóstico de SHP, com pacientes cirróticos que também aguardam este procedimento mas que não apresentam o diagnóstico de SHP, e verificar a existência de alguma associação entre a distância percorrida no TC6M e o  $VO_2$ pico com a força muscular respiratória nos pacientes cirróticos.

#### PACIENTES E MÉTODOS

Estudo transversal, com amostra de conveniência, composta por 178 pacientes de um único centro (92 com SHP e 86 sem SHP), com o diagnóstico de cirrose pelo vírus da hepatite C (VHC) ou pelo álcool, devido a maior frequência destas situações no centro em estudo, e como forma de homogeneizar a amostra. Todos estavam sob acompanhamento do Ambulatório de Transplante Hepático do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia, de Porto Alegre, Rio Grande do Sul – Brasil, e estavam na lista de espera para o TxH. Os critérios de exclusão adotados foram, déficit ventilatório obstrutivo, definido por um índice de *Tiffeneau* menor que 0,70 e volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) menor que 80% do predito, déficit ventilatório restritivo, definido por uma capacidade vital forçada (CVF) menor que 70% do predito, encefalopatia hepática grave (grau III e IV), doenças neuromusculares degenerativas, instabilidade hemodinâmica grave, presença de shunt intracardiaco, e presença de Carcinoma Hepatocelular (CHC). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do complexo hospitalar em questão sob o parecer 331.068.

## SÍNDROME HEPATO PULMONAR – DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SHP foi realizado obedecendo critérios pré-estabelecidos. Os pacientes cirróticos eram submetidos a uma Ecocardiografia com contraste (ECC) onde era injetada solução salina agitada através da veia antecubital na circulação. As microbolhas resultantes desse processo apresentam diâmetro de 60 a 90  $\mu\text{m}$ , maiores que o leito capilar normal que tem diâmetro de 8 a 15 $\mu\text{m}$ , e dessa forma devem opacificar apenas as câmaras cardíacas direitas. No entanto, com a perda da barreira anatômica consequente à presença de dilatação do leito capilar intrapulmonar as microbolhas conseguem atingir as câmaras esquerdas entre 3 a 6 ciclos após o seu aparecimento à direita. Associados à ECC eram avaliados os parâmetros gasométricos, especialmente o Gradiente Alvéolo – Arterial de Oxigênio ( $P(A-a)O_2$ ), já que a análise isolada da pressão arterial de oxigênio ( $PaO_2$ ) pode subestimar o verdadeiro grau de hipoxemia. Definimos então ser necessário um  $P(A-a)O_2$  maior que 20  $\text{cmH}_2\text{O}$ , devido a sua melhor acurácia em estudos prévios<sup>14,15</sup>.

## CONSUMO DE OXIGÊNIO

Para avaliar a capacidade de exercício utilizou-se o  $VO_2$  pico. Nele, cada paciente foi monitorizado com um eletrocardiógrafo Dixtal, de três canais, acoplado a um osciloscópio. Inicialmente, obtivemos um registro do ritmo na derivação que corresponde à D2 durante 15 minutos, com o paciente em repouso. Posteriormente obtivemos, simultaneamente, o registro do ritmo cardíaco (derivação D2) e do traçado eletrocardiográfico (derivações correspondente à V1, aVF, CM5) do paciente em esforço durante 15 minutos. Foi utilizado o protocolo de Bruce modificado com análise de troca gasosa. A interrupção do exercício era realizada caso os pacientes apresentassem sintomas que impedissem a continuidade e/ou representassem risco, tais como aparecimento de arritmias ventriculares complexas e distúrbios de condução intraventriculares e/ou atrioventriculares, ou mesmo bradiarritmias. Foram considerados na análise apenas os testes em que os pacientes atingiram limiar anaeróbio (LA), de modo a garantir que todos tivessem alcançado um nível submáximo de exercício. O LA foi expresso em relação ao  $VO_2$  em  $\text{ml}\cdot\text{min}$  (STPD), sendo identificado pelo valor de  $VO_2$  em que a taxa de troca respiratória ( $R=V_{CO_2}/V_{O_2}$ ) era igual ou maior que um e

continuasse aumentando nos ciclos respiratórios subsequentes. Foi especialmente valorizada a análise das arritmias presentes, como o número total de extra-sístoles ventriculares, o número de pares de extra-sístoles ventriculares e o número de episódios de taquicardia ventricular sustentada e não-sustentada, em repouso e durante o esforço<sup>16</sup>.

#### TESTE DE CAMINHADA DOS SEIS MINUTOS (TC6M)

No que diz respeito à condição funcional, utilizamos o TC6M. Este foi realizado num corredor, reto, plano, com trinta metros de comprimento, sendo que o mesmo não possuía nenhum tipo de obstáculo. Antes de iniciar o teste todos os pacientes foram instruídos pelo avaliador, e durante o mesmo, receberam estímulo verbal padronizado a cada minuto de caminhada, para que percorressem a maior distância possível. No final do teste foi mensurada a distância percorrida. Os pacientes foram monitorados através da frequência respiratória, frequência cardíaca e saturação periférica de oxigênio, utilizando um oxímetro Nonin (9500, Estados Unidos). A sensação de dispnéia e de fadiga nos membros inferiores foi avaliada através da escala de Borg modificada (escala 0-10), de acordo com a *American Thoracic Society* (ATS). Todas as variáveis, exceto a distância percorrida, foram coletadas antes e após o término do teste<sup>17</sup>.

#### FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA

Para mensurar a força dos músculos respiratórios foi utilizado um manovacuômetro digital MVD 500 da marca Globalmed<sup>®</sup>, calibrado antes de cada coleta de dados. Para avaliação da Pressão Inspiratória Máxima (PI<sub>máx</sub>), solicitamos ao paciente que realizasse uma expiração máxima, até o volume residual (VR), e após o posicionamento adequado do equipamento na boca que realizasse uma inspiração forçada máxima. Para avaliar a Pressão Expiratória Máxima (PE<sub>máx</sub>), foi solicitado ao paciente que iniciasse a manobra a partir da capacidade pulmonar total, que foi seguida por uma expiração forçada máxima. Para a realização das manobras o equipamento esteve adequadamente posicionado na boca do paciente. Utilizamos uma presilha nasal para evitar o escape aéreo, e havia no manovacuômetro orifício de fuga. Foi necessária a sustentação da manobra por pelo menos um segundo, e um tempo total da mesma de no

mínimo dois segundos, onde verificamos a pressão de pico. Os resultados foram obtidos após a realização de cinco manobras, com intervalo de, no mínimo, um minuto entre elas, obtendo-se no mínimo três manobras aceitáveis, ou seja, que os valores não diferissem entre si por mais de 10%. Registramos então a pressão mais elevada em centímetros de água (cmH<sub>2</sub>O), e utilizamos os valores de normalidade preconizados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia<sup>18,19</sup>.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para verificar a normalidade da amostra foi utilizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Para a comparação dos grupos em relação ao desempenho no TC6M, VO<sub>2</sub>pico, PImáx e PEmáx foi utilizado o Teste t de *Student*. E para correlacionar o TC6M e VO<sub>2</sub>pico com a PImáx e com a PEmáx foi utilizado a correlação de *Pearson*.

Os dados foram analisados no programa SPSS 16.0, e o nível de significância adotado foi de 5%, sendo considerado significativo  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

As características clínicas e antropométricas da população estão descritas na TABELA 1. Não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no que diz respeito à idade, altura, peso, pontuação no *Model for End Stage Liver Disease* (MELD), classificação de acordo com o *Child Pugh Score*, etiologia da cirrose e tabagismo.

A TABELA 2 apresenta a comparação entre os dois grupos no que diz respeito às variáveis ecocardiográficas, gasométricas e de provas de função pulmonar. Os pacientes do grupo com diagnóstico de SHP apresentaram uma menor PaO<sub>2</sub> (68,9±9,3 vs 88,1±10,1)  $p=0,01$ , e um maior P(A-a)O<sub>2</sub> (23,9±1,72 vs 13,4±1,65)  $p=0,01$ . As demais diferenças não foram estatisticamente significativas.

Na TABELA 3, apresentamos a comparação do VO<sub>2</sub>pico, TC6M e a força muscular respiratória, entre os grupos. O grupo com diagnóstico de SHP apresentou menor VO<sub>2</sub>pico (14,2±2,3 vs 17,6±2,6)  $p < 0,001$ , distância percorrida no TC6M (340,8±50,9 vs 416,5±91,4)  $p < 0,001$ , PImáx (-49,1±9,8 vs -74,2±13,9)  $p=0,001$ , PEmáx

(60,1±12,2 vs 76,8±14,7) p=0,001. Também observamos que os dois grupos tiveram um desempenho abaixo do predito para o VO<sub>2</sub>pico, TC6M e força muscular respiratória.

Dentro do grupo com diagnóstico de SHP houve correlação entre o VO<sub>2</sub>pico e a PImáx (r=0,88 e p=0,001) – FIGURA 1, TC6M e a PImáx ( r=0,93 e p=0,001) – FIGURA 2, VO<sub>2</sub>pico e a PEmáx ( r=0,81 e p=0,001) – FIGURA 3, e TC6M e a PEmáx ( r=0,87 e p=0,001) – FIGURA 4.

No grupo sem diagnóstico de SHP houve correlação entre o VO<sub>2</sub>pico e a PImáx (r=0,63 e p=0,001) – FIGURA 1, o TC6M e a PImáx (r=0,57 e p=0,001) – FIGURA 2, o VO<sub>2</sub>pico e a PEmáx (r=0,58 e p=0,001) – FIGURA 3 e o TC6M e a PEmáx ( r=0,45 e p=0,001) – FIGURA 4.

## DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que aborda o impacto da SHP na capacidade de exercício, condição funcional e força muscular respiratória de candidatos ao transplante hepático.

Muitos pesquisadores vêm demonstrando o impacto da doença hepática na capacidade de exercício, condição funcional e até mesmo na força muscular respiratória. Dharancy *et al*, verificou que, em candidatos ao transplante hepático o VO<sub>2</sub>máx era normal em apenas 11,9% dos casos, e que, aqueles pacientes que apresentavam valores menores do que 60% do predito, tinham um mortalidade maior do que aqueles com valores maiores ou iguais a 60% do predito<sup>20</sup>. Da mesma forma, Galant *et al*. verificou que indivíduos com cirrose alcoólica com um VO<sub>2</sub>máx menor que 14 ml/Kg apresentavam uma mortalidade de 60% em três anos, enquanto que, aqueles com VO<sub>2</sub>máx acima desse valor apresentavam mortalidade de 20% nesse mesmo período<sup>21</sup>.

No que diz respeito à condição funcional, mensurada através do TC6M, os resultados também demonstram um prejuízo para os pacientes cirróticos. Carey *et al.*, verificou que candidatos ao transplante hepático que caminhavam menos de 250 metros no teste, apresentavam uma mortalidade maior do que aqueles que caminhavam mais do que 350 metros<sup>22</sup>. Além disso, em estudos prévios já verificamos que o avanço da doença hepática, com piora clínica dos pacientes, evidenciada pelo *Child Pugh Score*, interfere na distância percorrida no TC6M<sup>23</sup>.

Antecipadamente, sabemos que a correlação entre a distância percorrida no TC6M e o  $VO_2$ pico está bem descrita na literatura.<sup>24,25,26</sup> Desta forma, não julgamos necessário buscar qualquer tipo de associação entre as duas variáveis.

Embora não tenhamos encontrado estudos que especifiquem a forma como a doença hepática atinge a musculatura respiratória, sabe-se que isso ocorre através de um mecanismo global, que envolve depleção da síntese de glicogênio, diminuição da contratilidade muscular, com conseqüente adaptação de fibras musculares e maior acúmulo de lactato, causando dano na musculatura, ou ainda por uma ascite refratária que pode prejudicar a relação comprimento/tensão do músculo diafragma<sup>27</sup>. Carvalho *et al.* verificou que indivíduos com maior mortalidade na lista de espera para o transplante hepático apresentavam uma  $PI_{máx}$  menor que a do grupo controle<sup>28</sup>. Em nossos estudos prévios também vimos que a piora clínica desses pacientes se reflete na piora da força muscular respiratória, e que a correlação entre ela, a capacidade de exercício e a condição funcional pode indicar um prejuízo muscular global<sup>23</sup>.

Estudos prévios já demonstraram uma associação entre a capacidade funcional e a capacidade de exercício com a força muscular respiratória, e tais achados corroboram com os nossos<sup>21,27</sup>. No que diz respeito a essa mesma associação, em pacientes cirróticos com diagnóstico de SHP, nossos resultados foram mais significativos ainda, e não encontramos na literatura dados que permitam discutir este achado.

Nos parece claro que a doença hepática avançada tem papel importante na redução da condição física, e que isso pode interferir negativamente na qualidade de vida dessa população e, conseqüentemente na sobrevida após o transplante. No entanto, quando estratificamos nossa busca por estudos que envolvam a influência da SHP na capacidade de exercício, condição funcional e força muscular respiratória, nada encontramos. Fallon *et al.* comparou pacientes cirróticos com SHP e pacientes cirróticos sem SHP, e verificou, através de um questionário específico, uma pior qualidade de vida, especialmente no aspecto de saúde geral, e uma menor sobrevida pós TxH naqueles que possuíam o diagnóstico de SHP<sup>29</sup>.

Nossos dados sugerem que a SHP pode sim, através das alterações de oxigenação e troca gasosa, afetar a capacidade de exercício, a funcionalidade, e esse pode ser um aspecto negativo no curso da espera para o TxH, contribuindo para a menor sobrevida apresentada por esses pacientes em outros estudos. Isso reforça a ideia de que, talvez seja necessária a elaboração de um programa de reabilitação mais específico para

essa população, que possibilite reduzir a inatividade física, e melhorar os resultados pós-transplante.

Este estudo apresenta algumas limitações, como a não realização de um segundo TC6M para excluir o efeito da aprendizagem e a falta de estudos que permitam discutir melhor os resultados, mas reforça a ideia de que novas investigações são necessárias, visando ampliar o conhecimento sobre os aspectos físicos na doença hepática.

Os pacientes cirróticos com diagnóstico de SHP apresentaram uma menor capacidade de exercício, condição funcional e força muscular respiratória do que aqueles cirróticos sem o diagnóstico de SHP. Encontramos ainda uma correlação positiva entre o TC6M e o  $VO_2$ pico com a força muscular respiratória nos pacientes cirróticos.

## REFERÊNCIAS

1. Lida VH, da Silva TJA, da Silva ASF, da Silva LFF, Alves VAF. Cirrose hepática: Aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo baseado em necrópsias. *J Bras Patol Med Lab* 2005;41:29-36.
2. Younossi ZM, Guyatt. Quality-of-Life Assesments and Chronic Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2006;93:1037-1041.
3. Younossi ZM. Chronic liver disease and health-related quality of life. *Gastroenterology* 2001;120:305-307.
4. Van den Plas SM, Hansen BE, de Boer JB. Generic and disease-specific health related quality of life in non-cirrhotic, cirrhotic and transplanted liver patients: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* 2003; 3: 33
5. Gutteling JJ, de Man RA, Kiwi M, Boparai N, King D. Determinants of quality of life in chronic liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1629-1635
6. Carrithers RL. Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:122-135
7. Dickson RC, Wright RM, Bacchetta MD, Bacchetta MD, Bodiky SE, Caldwell SH, Driscoll CL. Quality of life of hepatitis B and C patients after liver transplantation. *Clin Transplant* 1997;11:282-285.
8. Robinson LR, Switala J, Tarter RE, Nicholas JJ. Fuctional Outcome After Liver Transplantation. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 71:426-427.
9. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-492.
10. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 1283-1288.
11. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary Syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515-521.

12. Garcia E. Alterações na função pulmonar secundárias a cirrose hepática (Dissertação). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1995.
13. Agusti AGN, Roca J, Bosch J, Rodriguez-Roisin R. The lung in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1990;10: 251-257.
14. Aguilar MP, Altamirano JT, Torre-Delgadilho A, Charlton MR, Duarte-Rojo A. Porto Pulmonary Hypertension and Hepatopulmonary syndrome: a clinican-oreiented overview. *Eur Respir Rev* 2012, 21:223-233.
15. Lima B, Martinelli A, França AVC. Síndrome Hepatopulmonar: Patogenia, diagnóstico e tratamento. *Arq Gastroenterol* 2004;41:250-258.
16. American College of Sports Medicine. Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 5th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995.
17. Brooks D, Solway S, Gibbons WJ. ATS Statemant on six minute walk test. *Am J Resp Crit Care Med* 2003;167:1287.
18. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28.
19. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Resp Dis.* 1969;99:696-702.
20. Dharancy S, Lemyze M, Boleslawski E, Neviere R, Declerck N, Canva V, Wallaert B, Mathurin P, Pruvot FR. Impact of Impaired Aerobic Capacity on Liver Transplant Candidates. *Transplantation* 2008, 86:1077-1083.
21. Galant LH, Forgiarini Junior LA, Dias AS, Marroni CA. Maximum Oxygen Consumption Predicts Mortality in Patients with Alcoholic Cirrhosis. *Hepato-Gastroenterology* 2013;60:1127-1130.
22. Carey EJ, Steidley DE, Aqel BA, Byrne TJ, Mekeel KL, Rakela J, Vargas HE, Douglas DD. Six Minute Walk Distance Predicts Mortality in Liver Transplant Candidates. *Liver Transplantation* 2010,16: 1373-1378.
23. Faustini JL, Figueredo TCM, Galant LH, Forgiarini Junior LA, Dias AS, Monteiro MB, Marroni CA. Funcional Capacity and Respiratory Muscle Strenght of Candidates to Hepatic Transplant. *Rev Bras Med Esporte* 2011;17: 315-318.
24. Alameri HF, Sanai FM, Al Dukhayil M, Azzam NA, Al-Swat KA, Hersi AS, Abdo AA. Six minute walk test to asses fuctional capacity in chronic liver disease patients. *World J Gastroenterol* 2007;13:3996-4001

25. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001;119:256-270.
26. Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. *Chest* 1995;108:452-459
27. Galant LH, Forgiarini Junior LA, Dias AS, Marroni CA. Condição Funcional, Força Muscular Respiratória e Qualidade de Vida em Pacientes Cirróticos. *Revista Brasileira de Fisioterapia* 2012;16: 30-34.
28. Carvalho EM, Iserm MRM, Lima PA, Machado CS, Biaagini AP, Massarollo PCB. Força muscular e mortalidade na lista de espera de transplante de fígado. *Rev Bras Fisioter* 2008;12:235-240.
29. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, Shah VH, Kaplowitz N, Forman L, Wille K, Kawut SM. Impact of Hepatopulmonary Syndrome on Quality of Life and Survival in Liver Transplant Candidates. *Gastroenterology* 2008;135:1168-1175.

## FIGURAS E TABELAS

TABELA 1 – Características antropométricas e clínicas da amostra.

| Variável           | SHP (n=92)  | NSHP (n=86) | <i>p</i> |
|--------------------|-------------|-------------|----------|
| Idade (anos)       | 59,4 ± 7,10 | 57,7 ± 8,20 | 0,9      |
| Altura (cm)        | 169,7 ± 6,4 | 170,5 ± 7,1 | 0,8      |
| Peso (Kg)          | 71,6 ± 10,8 | 70,3 ± 9,7  | 0,9      |
| MELD               | 17,2 ± 2,1  | 17,0 ± 3,0  | 0,9      |
| Tabagismo (n)      | 7           | 11          | 0,8      |
| Child Pugh A (n)   | 40          | 42          | 0,9      |
| Child Pugh B (n)   | 39          | 35          | 0,9      |
| Child Pugh C (n)   | 13          | 9           | 0,8      |
| VHC (n)            | 62          | 59          | 0,8      |
| Cirrose Alcool (n) | 30          | 27          | 0,8      |

SHP: Grupo com Síndrome Hepatopulmonar, NSHP: Grupo sem Síndrome Hepatopulmonar, MELD: Model for End Stage Liver Disease, Child Pugh: Child Pugh Score A, B ou C, VHC: Cirrose pelo Vírus da Hepatite C.

TABELA 2 – Comparação das variáveis ecocardiográficas, gasométricas e de provas de função pulmonar.

| Variável                        | SHP (n=92) | NSHP (n=86) | p    |
|---------------------------------|------------|-------------|------|
| <b>Espirometria</b>             |            |             |      |
| CVF (%do predito)               | 95±17,4    | 97±15,3     | 0,7  |
| VEF <sub>1</sub> (% do predito) | 88±13,3    | 90±14,7     | 0,7  |
| VEF <sub>1</sub> /CVF           | 0,77±0,03  | 0,78±0,05   | 0,8  |
| <b>Ecocardiografia</b>          |            |             |      |
| Dilatação AD                    | 11         | 9           | 0,8  |
| Dilatação VD                    | 13         | 9           | 0,7  |
| Hipertrofia do VD               | 8          | 7           | 0,9  |
| Disfunção VD                    | 2          | 1           | 0,9  |
| Pressão Sistólica VD(mm Hg)     | 38±12      | 35±9        | 0,6  |
| <b>Gasometria</b>               |            |             |      |
| PaO <sub>2</sub> (mm Hg)        | 68,9± 9,3  | 88,1±10,1   | 0,01 |
| P(A-a)O <sub>2</sub> (mm Hg)    | 23,9±1,72  | 13,4±1,65   | 0,01 |

CVF: Capacidade Vital Forçada, VEF<sub>1</sub>: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo, AD: Átrio Direito, VD: Ventrículo Direito, PaO<sub>2</sub>: Pressão Arterial de Oxigênio, P(A-a)O<sub>2</sub>: Gradiente Alvéolo-Arterial de Oxigênio.

TABELA 3 - Comparação do Pico de Consumo de Oxigênio, Teste de Caminhada dos Seis Minutos e Força Muscular Respiratória.

| Variável                                       | SHP (n=92)   | NSHP (n=86)   | p       |
|--|--------------|---------------|---------|
| TC6M (metros)                                  | 340,8 ± 50,9 | 416,5 ± 91,4  | < 0,001 |
| Predito no TC6M (metros)                       | 549,3±71     | 572,3±58      | 0,8     |
| VO <sub>2</sub> pico (ml/kg)                   | 14,2 ± 2,3   | 17,6 ± 2,6    | <0,001  |
| Predito VO <sub>2</sub> pico (ml/Kg)           | 19,7         | 20,3          | 0,8     |
| PI <sub>máx</sub> (cmH <sub>2</sub> O)         | -49,1 ± 9,8  | - 74,2 ± 13,9 | 0,001   |
| Predito PI <sub>máx</sub> (cmH <sub>2</sub> O) | -162±57      | -165±54       | 0,9     |
| PE <sub>máx</sub> (cmH <sub>2</sub> O)         | 60,1 ± 12,25 | 76,8 ± 14,7   | 0,001   |
| Predito PE <sub>máx</sub> (cmH <sub>2</sub> O) | 254±61       | 259±53        | 0,8     |

TC6M: Distância percorrida no teste de caminhada dos seis minutos, VO<sub>2</sub>pico: Pico de consumo de oxigênio, PI<sub>máx</sub>: Pressão Inspiratória Máxima, PE<sub>máx</sub>: Pressão Expiratória Máxima.

FIGURA 1

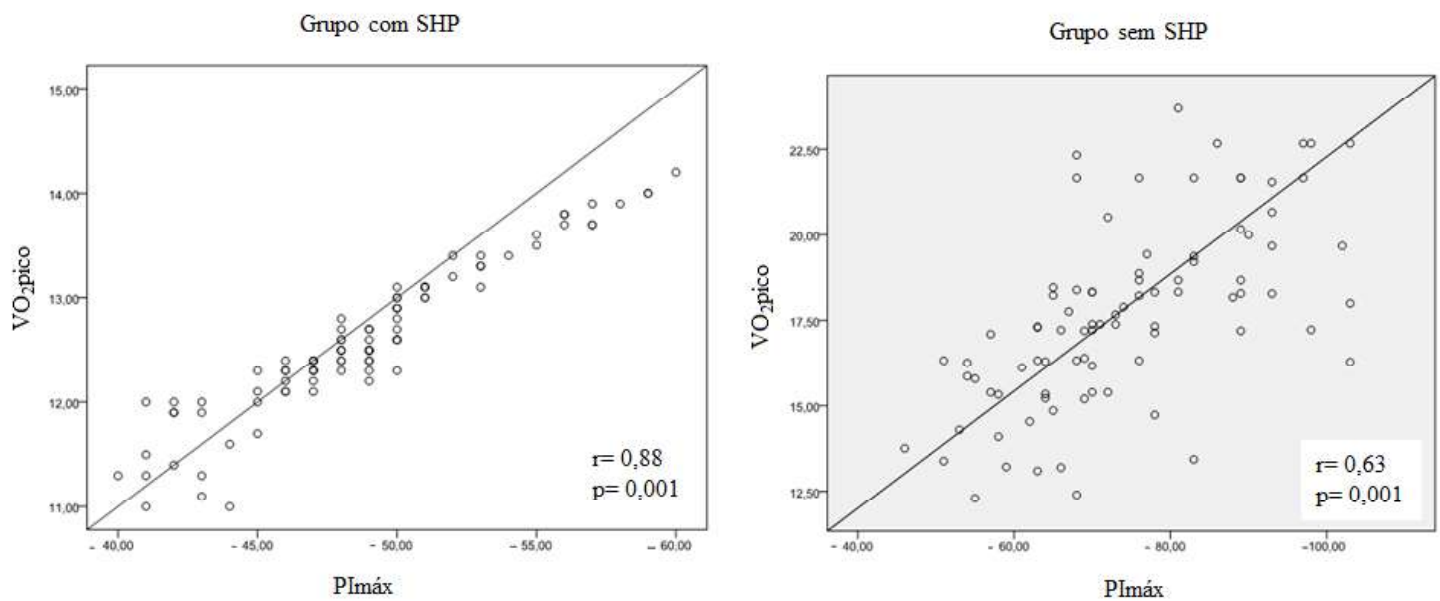


FIGURA 1 – Correlação entre o pico de consumo de oxigênio e a pressão inspiratória máxima nos grupos com e sem SHP

FIGURA 2

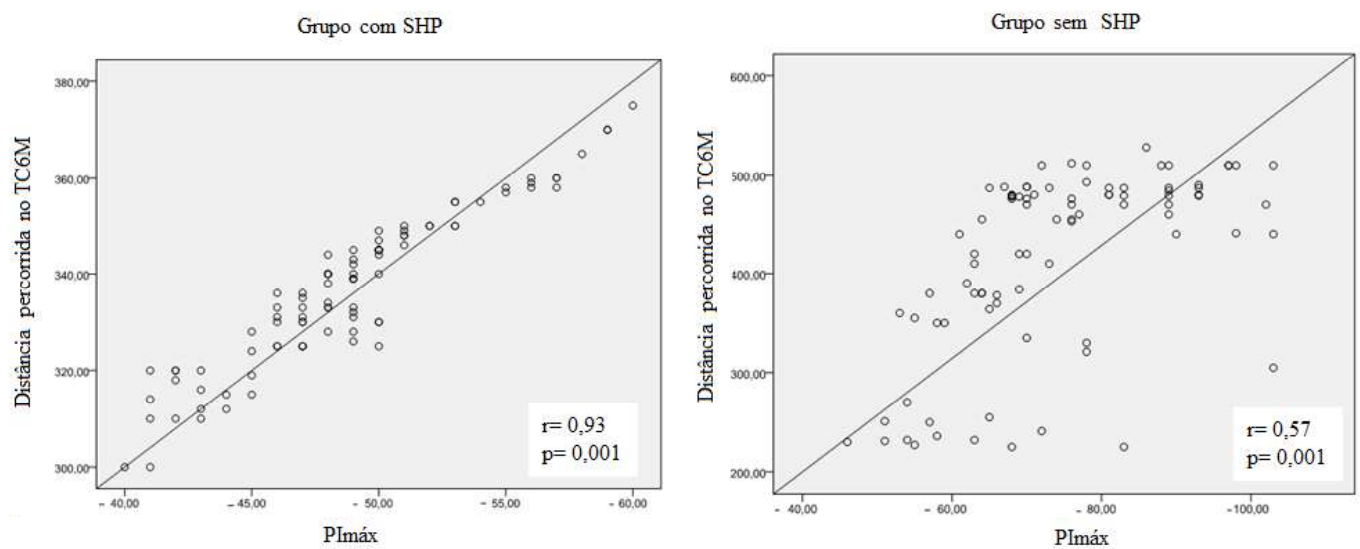


FIGURA 2 – Correlação entre a distância percorrida no teste de caminhada dos seis minutos e a pressão inspiratória máxima nos grupos com e sem SHP

FIGURA 3

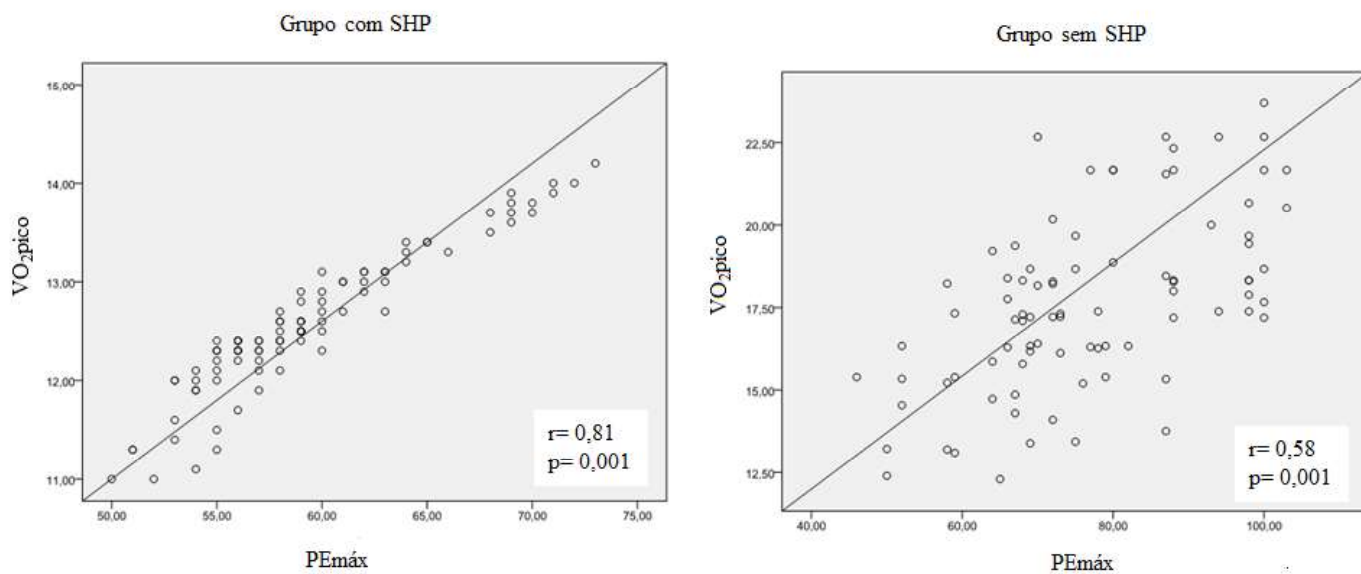


FIGURA 3 – Correlação entre o pico de consumo de oxigênio e a pressão expiratória máxima nos grupos com e sem SHP

FIGURA 4

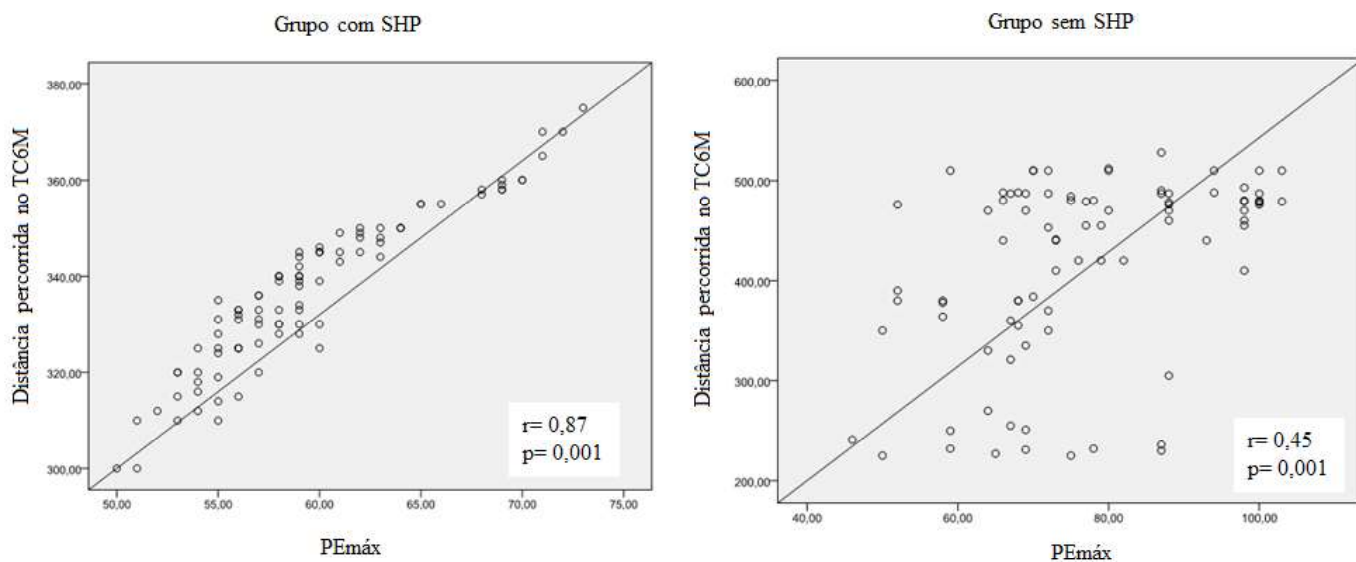


FIGURA 4 – Correlação entre a distância percorrida no teste de caminhada dos seis minutos e a pressão expiratória máxima nos grupos com e sem SHP