

# Incidência e sobrevida de pacientes transplantados secundário à Síndrome Hepatopulmonar no Brasil

**Palavras-Chave:** Síndrome Hepatopulmonar, Transplante de Fígado, Taxa de Sobrevida.

**Autoras:**

**Letícia Peres de Souza, PUC CAMPINAS**

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin (Orientadora), Gastrocentro – UNICAMP**

**Dr<sup>a</sup> Simone Reges Perales (Co-orientadora), Gastrocentro - UNICAMP**

---

## INTRODUÇÃO:

A Síndrome Hepatopulmonar (SHP) é uma complicação grave das doenças hepáticas avançadas, caracterizada pela tríade composta por oxigenação arterial anormal, dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP) e presença de doença hepática crônica ou hipertensão portal (Aragon Pinto et al., 2021). Embora afete predominantemente indivíduos com cirrose e hipertensão portal, a SHP também pode ocorrer em contextos menos comuns, como hipertensão portal não cirrótica, insuficiência hepática aguda, hepatite crônica e anomalias vasculares congênitas (Aragon Pinto et al., 2021).

Sua fisiopatologia envolve a dilatação dos vasos pulmonares, tanto pré quanto pós-capilares, o que permite o desvio de sangue venoso para a circulação arterial pulmonar sem a adequada oxigenação. Esse mecanismo resulta em hipoxemia por desequilíbrio ventilação/perfusão (V/Q), limitação da difusão e presença de shunts intrapulmonares (Ferreira, Zollinger & Bittencourt, 2008; Krowka, 2020; Rodríguez-Roisin et al., 2004).

As alterações na hematose tendem a acompanhar o grau de DVIP, iniciando-se com um aumento do gradiente alveolar-arterial de oxigênio (AaO<sub>2</sub>) — ainda sem hipoxemia — e podendo evoluir para hipoxemia significativa e comprometimento da difusão nos estágios mais avançados (Aragon Pinto et al., 2021). Para classificar a gravidade da SHP, Rodríguez-Roisin et al. (2004) propuseram uma divisão com base na PaO<sub>2</sub> em ar ambiente: leve ( $\geq 80$  mmHg), moderada (60–79 mmHg), grave (50–59 mmHg) e muito grave ( $< 50$  mmHg). Essa estratificação é essencial para avaliar o prognóstico, o risco cirúrgico e os critérios de priorização no transplante hepático (Aragon Pinto et al., 2021; International Liver Transplant Society, s.d.).

Clinicamente, a SHP pode se manifestar por dispneia, platipneia, ortodeoxia, fadiga, baqueteamento digital, cianose e telangiectasias (Martínez et al., 2001). No entanto, seu diagnóstico pode ser dificultado pela semelhança com outras doenças cardiopulmonares, como DPOC, asma e fibroses pulmonares, além do desconhecimento dos critérios diagnósticos (Bommena et al., 2021; Fallon & Abrams, 2000). Os principais exames utilizados para triagem de DVIP são a ecocardiografia transtorácica com contraste (CE-TTE) e a cintilografia pulmonar com albumina macroagregada marcada com tecnécio-99m (99mTc-MAA), sendo a CE-TTE mais sensível nos casos iniciais (Aragon Pinto et al., 2021).

Atualmente, o único tratamento definitivo para a SHP é o transplante hepático (TH), que pode reverter completamente a condição e melhorar a sobrevida (Aragon Pinto et al., 2021). No Brasil, pacientes com SHP grave (PaO<sub>2</sub>  $< 60$  mmHg) recebem prioridade na lista de transplantes, com pontuação mínima de 20 no escore MELD (Ferreira, Zollinger & Bittencourt, 2008; Krowka & Cortese, 1994). A oxigenoterapia também pode ser utilizada nos casos mais graves para mitigar os efeitos da hipoxemia crônica (Raevens, Boret & Fallon, 2022). A prevalência da SHP entre pacientes em avaliação para TH varia entre 11% e 32%, com DVIP sendo identificada em até 45% dos casos (Ferreira, Zollinger & Bittencourt, 2008; Raevens, Boret & Fallon, 2022).

Diante da relevância clínica da SHP e seu impacto na qualidade de vida, este estudo retrospectivo foi conduzido com o objetivo de analisar os desfechos de pacientes submetidos a TH no contexto da SHP, utilizando dados do

Sistema Nacional de Transplantes. A pesquisa visa caracterizar o perfil epidemiológico, avaliar a taxa de sobrevida e explorar possíveis correlações clínicas que possam orientar estratégias de manejo e alocação de órgãos.

METODOLOGIA:

Trata-se de um estudo retrospectivo, envolvendo todos os pacientes adultos ≥ 18 anos submetidos a transplante hepático por Síndrome Hepatopulmonar grave no Brasil, no período de 2012 a 2023. A população elegível foi composta por 65 indivíduos que atenderam aos critérios diagnósticos de SHP: presença de doença hepática avançada, hipoxemia (PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg em ar ambiente) e dilatações vasculares intrapulmonares confirmadas.

O único critério de exclusão adotado foi a idade inferior a 18 anos, o que resultou na exclusão de 9 pacientes. O banco de dados utilizado para as análises estatísticas do presente estudo foi fornecido prospectivamente pelo Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Os dados coletados foram organizados e submetidos a planilhas do Microsoft Excel®, onde foram realizadas análises estatísticas descritivas e a construção de gráficos para facilitar a visualização e apoiar a interpretação dos resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram identificados 74 transplantes hepáticos realizados em decorrência de SHP no Brasil durante o período estudado, sendo 65 pacientes incluídos na análise final após aplicação dos critérios de elegibilidade.

A análise do perfil epidemiológico (Tabela 1) revelou predominância do sexo masculino (63,08%) e de pacientes com idade entre 46 e 59 anos. O diagnóstico subjacente mais frequente foi a cirrose alcoólica (20,00%), seguido por outras etiologias hepáticas como hepatites virais, cirrose criptogênica e doenças metabólicas (80,00%) (Tabela 2). Todos os pacientes apresentavam SHP classificada como grave.

**Tabela 1.** Perfil epidemiológico dos transplantes de fígado no Brasil secundários a SHP na população com idade maior ou igual a 18 anos realizados entre 2012 e 2023.

| Variáveis                                                  | n       | %     |
|------------------------------------------------------------|---------|-------|
| Sexo                                                       |         |       |
| Masculino                                                  | 41      | 63,08 |
| Feminino                                                   | 24      | 36,92 |
| Faixa etária                                               |         |       |
| 18-30 anos                                                 | 8       | 12,31 |
| 31-45 anos                                                 | 12      | 18,46 |
| 46-59 anos                                                 | 32      | 49,23 |
| 60 anos ou mais                                            | 13      | 20,00 |
| Raça                                                       |         |       |
| Branca                                                     | 31      | 47,69 |
| Parda                                                      | 30      | 46,15 |
| Negra                                                      | 4       | 6,15  |
| Estado                                                     |         |       |
| SC, CR, RJ                                                 | 11 cada | 16,92 |
| RS                                                         | 9       | 13,85 |
| PE, MG                                                     | 8 cada  | 12,31 |
| DF                                                         | 4       | 6,15  |
| PR                                                         | 2       | 3,08  |
| BA                                                         | 1       | 1,54  |
| Tipo Sanguíneo (ABO)                                       |         |       |
| O                                                          | 37      | 56,92 |
| A                                                          | 19      | 29,23 |
| B                                                          | 7       | 10,77 |
| AB                                                         | 2       | 3,08  |
| Evolução                                                   |         |       |
| Sobrevivente                                               | 39      | 60,00 |
| Óbito                                                      | 26      | 40,00 |
| Doença alcoólica do fígado                                 |         |       |
| Sim                                                        | 13      | 20,00 |
| Não                                                        | 52      | 80,00 |
| Tempo de Sobrevida (meses) Mediana: 12,2 (IQR: 3,0 - 73,0) |         |       |

Fonte: Elaborada pelos autores.

**Tabela 2.** Diagnóstico de base dos receptores de fígado no período de 2012 a 2023 que evoluíram para SHP grave com neessidade de transplante hepático.

| Diagnóstico                                                  | n  | %     |
|--------------------------------------------------------------|----|-------|
| Síndrome Hepatopulmonar                                      | 17 | 26,15 |
| Cirrose alcoólica                                            | 13 | 20,00 |
| Cirrose Criptogênica                                         | 12 | 18,46 |
| Cirrose decorrente da infecção pelo vírus da hepatite B ou C | 10 | 15,38 |
| Outros                                                       | 6  | 9,23  |
| Hepatite Autoimune                                           | 2  | 3,08  |
| Colangite esclerosante primária                              | 2  | 3,08  |
| Cirrose biliar secundária                                    | 1  | 1,54  |
| Cirrose por doença gordurosa hepática não alcoólica          | 1  | 1,54  |
| Doenças metabólicas com indicação de transplante             | 1  | 1,54  |

Fonte: elaborada pelos autores.

No que se refere à distribuição de gênero, a mediana de tempo de sobrevida (TSV) entre os homens foi de 24,37 meses, enquanto entre as mulheres foi de 12,17 meses. As taxas de sobrevida também foram semelhantes entre os sexos: 51,22% entre homens (21 de 41 vivos) e 50,00% entre mulheres (12 de 24 vivos), sem diferença estatisticamente significativa ( $p \approx 0,85$ ). Esses achados sugerem que o gênero não influenciou de forma relevante os desfechos de sobrevida neste grupo.

Em relação à distribuição racial, a maioria dos pacientes era branca (47,69%) ou parda (46,15%), com menor representação de pacientes negros (6,15%). A análise do TSV mediano mostrou diferenças marcantes: pacientes pardos apresentaram sobrevida mediana de 48,7 meses, enquanto brancos tiveram 24,37 meses e negros, 9,08 meses. A diferença entre pardos e negros apresentou significância estatística ( $p$  estimado  $\leq 0,05$ ), sugerindo disparidades raciais, conforme descrito na literatura (Racial Differences in Organ Donation, PMC, 2010). No entanto, a reduzida amostra de pacientes negros limita a robustez dessa análise, ainda que a tendência observada seja preocupante.

Quanto ao diagnóstico de base, pacientes com cirrose alcoólica apresentaram TSV mediano de 24,37 meses, contra 48,7 meses nos demais diagnósticos. As taxas de sobrevivência foram similares (53,85% vs. 55,77%), mas a diferença na mediana de sobrevida sugere que a cirrose alcoólica pode estar associada a pior prognóstico, possivelmente relacionado à recorrência do consumo de álcool, conforme apontado por estudos recentes sobre o manejo do transtorno por uso de álcool (Management of Alcohol Use Disorder, Nature Reviews, 2021).

A idade média dos pacientes foi de 51,15 anos ( $DP \approx 11,5$ ; faixa etária: 19 a 68 anos). A correlação entre idade e TSV foi fraca ( $r = 0,12$ ), sem significância estatística ( $p > 0,05$ ), indicando que a idade, isoladamente, não influenciou os desfechos de sobrevida neste estudo.

A análise por região geográfica mostrou maior número de transplantes relacionados à SHP na Região Sul do Brasil. Contudo, a ausência de dados do estado de São Paulo representa uma importante limitação, pois essa unidade federativa concentra alguns dos maiores centros transplantadores do país. É possível que essa lacuna tenha levado à subestimação de diversos indicadores, especialmente no que diz respeito à frequência e aos resultados pós-transplante.

Outra limitação relevante foi o tamanho reduzido da amostra ( $n = 65$ ), o que restringe a generalização dos resultados e reduz o poder estatístico para a detecção de associações mais sutis. A escassez de dados clínicos complementares, como comorbidades, adesão terapêutica e complicações pós-operatórias, também limita a compreensão integral dos fatores que influenciam os desfechos.

Ainda assim, os resultados sugerem que fatores como raça e diagnóstico de base estão associados a diferenças significativas na sobrevida após o TH em pacientes com SHP, o que reforça a necessidade de políticas públicas voltadas à equidade no acesso e acompanhamento desses pacientes.

## CONCLUSÕES:

Este estudo demonstrou que a raça e o diagnóstico hepático subjacente influenciam de forma significativa os desfechos pós-transplante hepático em pacientes com SHP. Em especial, observou-se melhor sobrevida mediana em pacientes de raça parda e naqueles com diagnósticos distintos da cirrose alcoólica, enquanto pacientes negros e com cirrose de etiologia alcoólica apresentaram os piores resultados.

Esses achados destacam a necessidade de abordagens individualizadas no acompanhamento desses pacientes, incluindo suporte psicossocial intensificado para indivíduos com histórico de alcoolismo e estratégias específicas para populações racialmente vulneráveis. A incorporação de variáveis demográficas e clínicas nos critérios de alocação de órgãos pode ser uma ferramenta adicional para promover maior equidade nos resultados dos transplantes hepáticos.

Contudo, é importante ressaltar as limitações do presente estudo, especialmente o número reduzido de pacientes e a ausência de dados do estado de São Paulo. Tais fatores limitam a extrapolação dos achados e indicam a necessidade de estudos futuros com amostras mais amplas, dados clínicos detalhados e análises multivariadas para validar as associações identificadas e aprofundar a compreensão dos determinantes prognósticos na SHP.

A geração de evidências mais robustas poderá auxiliar na formulação de políticas públicas que reduzam desigualdades, aprimorem os critérios de priorização para o transplante e promovam melhores desfechos e qualidade de vida aos pacientes com SHP no Brasil.

## BIBLIOGRAFIA

ARAGON PINTO, C. et al. **Outcomes of liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome in the pre and post-MELD eras: a systematic review.** *Respiratory Medicine and Research*, v. 80, p. 100852, 1 nov. 2021.

ARAB, J. P.; IZZY, M.; LEGGIO, L. et al. **Management of alcohol use disorder in patients with cirrhosis in the setting of liver transplantation.** *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 19, p. 45–59, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00527-0>.

BOMMENA, S. et al. **Diagnosis of Hepatopulmonary Syndrome in a Large Integrated Health System.** *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, v. 19, n. 11, p. 2370–2378, nov. 2021.

FALLON, M. B. et al. **Impact of Hepatopulmonary Syndrome on Quality of Life and Survival in Liver Transplant Candidates.** *Gastroenterology*, v. 135, n. 4, p. 1168–1175, out. 2008.

FALLON, M. B.; ABRAMS, G. A. **Pulmonary dysfunction in chronic liver disease.** *Hepatology (Baltimore, Md.)*, v. 32, n. 4 Pt 1, p. 859–865, out. 2000.

FERREIRA, P. P.; ZOLLINGER, C. C.; BITTENCOURT, P. L. **Artigo de revisão.** 2008.

**HEPATOPULMONARY syndrome - Past to present** | *Annals of Hepatology*. Disponível em: <https://www.elsevier.es/en-revista-annals-hepatology-16-articulo-hepatopulmonary-syndrome-past-present-S1665268119319180>. Acesso em: 10 abr. 2024.

**INTERNATIONAL Liver Transplant Society Practice Guidelines:... : Transplantation.** Disponível em: [https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2016/07000/international\\_liver\\_transplant\\_society\\_practice.13.spx](https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2016/07000/international_liver_transplant_society_practice.13.spx). Acesso em: 10 abr. 2024.

KAWUT, S. M. et al. **Impact of hepatopulmonary syndrome in liver transplantation candidates and the role of angiogenesis.** *The European Respiratory Journal*, v. 60, n. 2, p. 2102304, ago. 2022.

KROWKA, M. J. **Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation.** *Clinics in Chest Medicine*, v. 26, n. 4, p. 587–597, dez. 2005.

KROWKA, M. J. **Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: The Pulmonary Vascular Enigmas of Liver Disease.** *Clinical Liver Disease*, v. 15, n. Suppl 1, p. S13–S24, fev. 2020.

KROWKA, M. J.; CORTESE, D. A. **Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations.** *Chest*, v. 105, n. 5, p. 1528–1537, maio 1994.

MARTÍNEZ, G. P. et al. **Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation.** *Journal of Hepatology*, v. 34, n. 5, p. 651–657, maio 2001.

MORVAN, A. et al. **Hepatopulmonary Syndrome and Post-Liver Transplantation Complications: A Case-Control Study.** *International Journal of Organ Transplantation Medicine*, v. 11, n. 4, p. 166–175, 2020.

PILLAY, P.; VAN THIEL, D. H.; GAVALER, J. S.; STARZL, T. E. **Racial differences in organ donation, recipient diseases, and survival following liver transplantation.** *Transplant Proceedings*, v. 21, n. 6, p. 3966–7, dez. 1989. PMID: 2609419; PMCID: PMC2904678.

RAEVEN, S. et al. **Outcome of liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a Eurotransplant experience.** *The European Respiratory Journal*, v. 53, n. 2, p. 1801096, fev. 2019.

RAEVEN, S.; BORET, M.; FALLON, M. B. **Hepatopulmonary syndrome.** *JHEP Reports*, v. 4, n. 9, p. 100527, 4 jul. 2022.

RODRÍGUEZ-ROISIN, R. et al. **Pulmonary–Hepatic vascular Disorders (PHD).** *European Respiratory Journal*, v. 24, n. 5, p. 861–880, 1 nov. 2004.

WIESNER, R. et al. **Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers.** *Gastroenterology*, v. 124, n. 1, p. 91–96, jan. 2003.