

Síndrome hepatopulmonar

Hepatopulmonary syndrome

PALMIRENO P. FERREIRA¹, CLÁUDIO CELESTINO ZOLLINGER², PAULO LISBOA BITTENCOURT³

Unidade Gastroenterologia e Hepatologia, Hospital Português, Salvador, Bahia

INTRODUÇÃO

A síndrome hepatopulmonar (SHP) é definida como uma tríade clínica caracterizada por: 1) doença hepática, 2) alteração da troca gasosa pulmonar caracterizada por elevação do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (AaO₂) com ou sem hipoxemia; e 3) dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP)⁽¹⁻²⁾.

A maioria dos pacientes com SHP tem cirrose hepática complicada por hipertensão portal (HP) e suas manifestações clínicas cardinais: ascite, esplenomegalia e varizes de esôfago. No entanto, SHP já foi descrita em pacientes com HPNC, atribuída à esclerose hepatoportal⁽³⁾ e à esquistossomose hepatoesplênica⁽⁴⁾ e em portadores de hepatite crônica viral sem cirrose hepática⁽⁵⁾. A síndrome também já foi descrita em crianças e neonatos com malformações vasculares congênitas, em que o fluxo venoso hepático não alcança a circulação pulmonar⁽⁶⁾. No entanto, com exceção dessas malformações congênitas de ocorrência excepcional, a SHP manifesta-se em pacientes com doença hepática, preponderantemente naqueles com DCPF complicada por HP.

As alterações hemogasométricas encontradas em portadores de síndrome hepatopulmonar refletem a presença de *shunt* intrapulmonar secundário a dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP), sendo caracterizadas por alargamento do AaO₂ e/ou hipoxemia. As alterações de troca gasosa são diretamente proporcionais ao grau de DVIP. Em estágios iniciais, encontra-se alargamento do AaO₂ sem hipoxemia, observando-se, à evolução da doença, hipoxemia progressiva e redução na difusão gasosa mensurada pela capacidade de difusão do monóxido de carbono⁽⁷⁻⁸⁾. Inicialmente, considerava-se obrigatória a presença de hipoxemia para diagnóstico de SHP. Atualmente, a presença de alargamento do AaO₂ é considerado como critério hemogasométrico

para identificação da síndrome, independentemente dos valores da PaO₂⁽²⁾.

A presença de DVIP (acima de 15µm) pode ser evidenciada por ecocardiograma contrastado com microbolhas (60 a 90µm) ou por ^{99m}TcMAA com partículas variando entre 10 e 90µm. Elas podem ocorrer na ausência de alteração hemogasométrica⁽⁹⁻¹¹⁾.

EPIDEMIOLOGIA

A freqüência de DVIP e de SHP em pacientes cirróticos é variável, a depender da metodologia empregada para sua detecção e do grau de comprometimento da função hepática. Na literatura médica, a prevalência de DVIP e SHP varia entre 19% e 45% e 11% e 32%, respectivamente^(3,9-16) (tabela 1). É importante salientar que freqüências mais elevadas de SHP foram observadas em pacientes com DCPF, que foram avaliados de acordo com os critérios atuais para diagnóstico de SHP (DVIP + AaO₂ > 15mmHg)⁽¹²⁻¹³⁾. No nosso meio, estudos realizados na Universidade Federal do Paraná⁽¹⁴⁾, na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto⁽¹⁰⁾ e no Hospital Português de Salvador, Bahia⁽¹⁶⁾, demonstraram prevalência de SHP em 13%, 16% e 15%, respectivamente.

A SHP pode acometer adultos e crianças e não apresenta associação com fatores clínico-demográficos tais como idade, sexo, tabagismo e com a etiologia da cirrose hepática⁽⁹⁻¹⁶⁾. É mais freqüente em pacientes com cirrose que naqueles com HPNC⁽³⁾. A ocorrência de SHP em pacientes cirróticos foi mais freqüentemente associada à de achados de dispnéia, platpnéia, baqueteamento digital e aranhas vasculares^(10,12-14,16). A síndrome foi também, recentemente, associada a maior gravidade de doença hepática⁽¹³⁾ e a maior mortalidade a longo prazo de cirróticos em lista de transplante hepático (TH)⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Por outro lado, maior mortalidade após TH foi observada

1. Chefe do Serviço de Fisioterapia do Hospital Português, Salvador (BA), Brasil.

2. Vice-Coordenador da Unidade Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Português, Salvador (BA), Brasil.

3. Coordenador da Unidade Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Português, Salvador (BA), Brasil.

Endereço para correspondência – Paulo Lisboa Bittencourt, Rua Professor Clementino Fraga, 220/1.901 – 40170-050 – Salvador, BA, Brasil. Tel./fax: (71) 3203-3456. E-mail: plbbr@uol.com.br

Recebido em: 29/12/2007 – Aprovado para publicação em: 29/1/2008

em pacientes transplantados de fígado com SHP em vários, mas não em todos os estudos^(17-18,20-21) que correlacionaram SHP com mortalidade pós-TH.

PATOLOGIA

As principais alterações vasculares observadas na SHP consistem no achado de dilatações difusas ou localizadas de vasos pré e pós-capilares justaalveolares de 15-500µm, localizadas preferencialmente em terços inferiores e médios pulmonares⁽²²⁾. São também descritas comunicações arteriovenosas pré-capilares pleurais e pulmonares⁽²³⁻²⁴⁾. Essas alterações são diferentes daquelas encontradas na hipertensão portopulmonar (HPP), afecção pulmonar distinta que acomete cerca de 3% a 4% dos pacientes portadores de DCPF e HPNC. Na HPP, observam-se proliferação e/ou espessamento da camada íntima de arteríolas pulmonares associadas à fibrose e hipertrofia muscular da sua camada média. Essas alterações são

responsáveis pelo desenvolvimento de hipertensão pulmonar (pressão média em artéria pulmonar > 25mmHg) e pelas manifestações de *cor pulmonale*. As principais características clínicas e anatomopatológicas da SHP e da HPP estão sumarizadas na tabela 2.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da SHP ainda não está claramente elucidada, sendo objeto atual de intensa investigação⁽²⁾. O achado da síndrome em pacientes com cirrose hepática com e sem HP, em indivíduos com HP sem cirrose hepática e em crianças com malformações congênitas, nas quais o fluxo sanguíneo hepático não alcança os pulmões, sugere que mediadores produzidos ou metabolizados pelo fígado possam ser os responsáveis pelas DVIP observadas na SHP. Dois modelos experimentais, o modelo da ligação do ducto biliar comum (CBDL) e o modelo

TABELA 1
Prevalência de DVIP e SHP em diferentes casuísticas publicadas na literatura médica

Autor	Periódico	Local	n	Prevalência de DVIP	Prevalência de SHP	Critério para SHP
Gupta*	Am J Gastroenterol 2001	Índia	54	19%	11%	DVIP + PaO ₂ < 70mmHg
Abrams	Gastroenterology 1995	EUA	40	38%	18%	DVIP + PaO ₂ < 70mmHg e/ou AaO ₂ > 20mmHg
Schenk	Gut 2002	Áustria	98	34%	32%	DVIP + AaO ₂ ≥ 15mmHg
Schenk	Gastroenterology 2003	Áustria	111	-	24%	DVIP + AaO ₂ ≥ 15mmHg
Martinez	J Hepatol 2001	Espanha	80	-	18%	DVIP + AaO ₂ ≥ 15mmHg
Parolin	Arq Gastroenterol 2002	Brasil	54	-	13%	DVIP + PaO ₂ < 70mmHg
Lima	Mayo Clin Proc 2004	Brasil	56	45%	16%	DVIP + PaO ₂ < 70mmHg e/ou AaO ₂ > 20mmHg
Ferreira	Arq Gastroenterol 2008	Brasil	130	17%	15%	DVIP + AaO ₂ ≥ 15mmHg
Anand*	Indian J Gastroenterol 2001	Índia	138	27%	18%	-

Adaptado de^(3,9-16); * Incluiu pacientes com HPNC; DVIP = Dilatação vascular intrapulmonar; AaO₂ = Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio; PaO₂ = Pressão arterial de oxigênio.

TABELA 2
Características da síndrome hepatopulmonar e da hipertensão portopulmonar

	Síndrome hepatopulmonar	Hipertensão portopulmonar
Definição	DCPF e/ou HPNC + aumento do AaO ₂ ± hipoxemia + DVIP	DCPF e/ou HPNC + mPAP > 25mmHg + mPCP < 15mmHg
Patologia	Vasodilatação capilar e pré-capilar e/ou comunicações arteriovenosas	Hiperplasia e/ou hipertrofia e fibrose de arteríolas pulmonares
Sintomas	Dispnéia progressiva	Dispnéia progressiva, dor torácica, síncope e edemas
Exame físico	Cianose, baqueteamento digital	Cianose rara, B2 pronunciada
PaO ₂	Hipoxemia variável, ortodeóxia	Hipoxemia ausente ou mínima
Ecocardiografia	<i>Shunt</i> com estudo contrastado com microbolhas	Pressão aumentada no ventrículo direito (RVsys) durante sístole Insuficiência tricúspide

Adaptado de Herve *et al.*, 1998⁽²³⁾.
DCPF = Doença crônica parenquimatosa do fígado; HPNC = Hipertensão portal não cirrótica; AaO₂ = Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio; DVIP = Dilatações vasculares intrapulmonares; mPAP = Pressão arterial média; mPCP = Pressão capilar pulmonar média; RVsys = Resistência vascular sistêmica.

da ligação parcial da veia porta em ratos⁽²⁵⁻²⁶⁾, têm demonstrado a presença e o potencial papel do óxido nítrico (ON), principal mediador da vasodilatação esplâncnica e da circulação hiperdinâmica na cirrose hepática, na patogênese da SHP experimental. Essa observação é corroborada pela identificação de níveis mais elevados de ON em pacientes cirróticos com SHP⁽²⁷⁻²⁹⁾. Visto ser a SHP resultante do alargamento do AaO₂, associado ou não a hipoxemia, e da ocorrência de DVIP, é importante a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos associados às alterações hemogasométricas e à presença de DVIP.

Alargamento do gradiente AaO₂, hipóxia e ortodeóxia na síndrome hepatopulmonar

As alterações hemogasométricas observadas na SHP são secundárias a dilatações pré e pós-capilares que permitem ao sangue venoso misto alcançar diretamente as veias pulmonares. Essa vasodilatação pulmonar está associada à diminuição do tônus vascular pulmonar com alargamento do diâmetro dos capilares e à deterioração do reflexo de vasoconstricção por hipóxia, fazendo com que o diâmetro dos capilares, cujo valor normal é de 8 a 15µm, possa alcançar valores de até 500µm em pacientes portadores de SHP⁽³⁰⁻³¹⁾.

De acordo com Rodriguez-Roisin *et al.*⁽²⁾, existem três fatores intrapulmonares associados ao alargamento do AaO₂ e à hipoxemia arterial nos pacientes portadores de SHP: 1) desequilíbrio da ventilação-perfusão alveolar (V/Q); 2) aumento do curto-circuito intrapulmonar pela presença de *shunts* intrapulmonares; 3) deterioração da difusão do oxigênio, que reflete um defeito da difusão-perfusão do oxigênio, induzida por vasodilatação intrapulmonar mesmo em parênquima pulmonar normal.

A falha ou perda da capacidade natural dos vasos pulmonares para responder a condições de hipóxia e o prejuízo na síntese ou no metabolismo de substâncias vasoativas pulmonares são postulados como hipóteses para explicar essas alterações. O principal mecanismo responsável pelo alargamento do AaO₂ e pela hipóxia na SHP é o desequilíbrio V/Q, em que se observa aumento exacerbado da perfusão alveolar, secundário à presença de DVIP com ventilação alveolar adequada.

A presença de curtos-circuitos pulmonares – onde se encontram unidades alveolares não ventiladas, com perfusão normal ou aumentada, por perda do reflexo de vasoconstricção hipóxica e redução na difusão de oxigênio – é um mecanismo adicional associado à SHP. A limitação na difusão do oxigênio do gás alveolar para o capilar sanguíneo não é decorrente do espessamento da membrana alvéolo-capilar, como ocorre em doenças intersticiais pulmonares, mas, sim, de defeito na difusão e perfusão^(8,32). A presença de leito vascular dilatado, aliado a débito cardíaco aumentado, característico da circulação hiperdinâmica do cirrótico, promove au-

mento da distância a ser percorrida pela molécula de oxigênio presente no alvéolo até a parte central do capilar. Isso é agravado pelo estado circulatório hiperdinâmico, que reduz o tempo de trânsito da hemácia dentro do capilar pulmonar, dificultando a difusão do oxigênio para a mesma⁽²²⁾.

A ortodeóxia, caracterizada por redução na PaO₂ superior a 5% com a mudança de decúbito dorsal para ortostase, é secundária à acentuação do *shunt* intrapulmonar associado à maior perfusão em posição ortostática das porções inferiores dos pulmões, onde se localizam preponderantemente as DVIP⁽³³⁾.

As alterações na difusão alvéolo-capilar são habitualmente mensuradas pela técnica de difusão de monóxido de carbono⁽³³⁾, sendo observadas tardiamente na evolução da SHP. Nas fases iniciais da síndrome, observa-se apenas alargamento do AaO₂ com ou sem hipoxemia, secundário à presença de desequilíbrio V/Q e *shunt* intrapulmonar discreto, inferior a 10%. Na presença de SHP grave com hipoxemia acentuada, pode-se observar a presença dos três mecanismos atuantes. Hiperventilação é um mecanismo freqüentemente observado para compensação da hipoxemia verificada na SHP, podendo contribuir ainda mais para alargamento do AaO₂^(2,22).

Etiopatogenia da DVIP

O principal mecanismo responsável pelas alterações hemogasométricas na SHP é o desequilíbrio V/Q associado à presença de DVIP. A fisiopatogenia das DVIP não é conhecida, mas acredita-se na presença de desequilíbrio na concentração de mediadores vasoconstritores e vasodilatadores sistêmicos (tabela 3) na circulação pulmonar, devido à presença de *shunts* portossistêmicos ou à diminuição de sua metabolização dada a insuficiência hepatocelular, atribuída à cirrose⁽⁹⁾. Os principais mediadores associados à SHP são o ON e a endotelina-1 (ET-1)^(2,34), os mesmos associados ao desenvolvi-

TABELA 3
Mediadores responsáveis pelas dilatações vasculares intrapulmonares

Substâncias vasodilatadoras pulmonares	Substâncias vasoconstritoras pulmonares
Óxido nítrico	Endotelina-1
Fator natriurético atrial	Tirosina
Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina	Serotonina
Neurocinina A	Prostaglandinas
Peptídeo vasoativo intestinal	Angiotensina I
Substância P	
Fator ativador de plaquetas	
Glucagon	

Adaptado de Krowka e Cortese, 1996⁽⁶⁰⁾.

to da vasodilatação esplâncnica e ao aumento do tônus vascular intra-hepático, observados em cirróticos com síndrome de hipertensão portal e circulação hiperdinâmica⁽³⁵⁻³⁶⁾. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos associados à hipertensão portal e ao desenvolvimento da circulação hiperdinâmica é crucial para o entendimento da SHP.

Fisiopatologia da hipertensão portal e da circulação hiperdinâmica na cirrose hepática

A hipertensão portal na cirrose hepática é resultante do aumento na resistência intra-hepática ao fluxo portal, determinada por alterações estruturais (fibrose hepática e cirrose) e dinâmicas (tônus vascular intra-hepático), e do aumento no fluxo sanguíneo proveniente do sistema venoso portal⁽³⁶⁻³⁸⁾.

O aumento na resistência intra-hepática ao fluxo sanguíneo portal é decorrente da distorção da arquitetura hepática observada na cirrose pela fibrose, capilarização sinusoidal e presença de nódulos regenerativos e por alterações dinâmicas associadas a aumento no tônus vasomotor sinusoidal, associado ao desequilíbrio entre fatores vasodilatadores e vasoconstritores, tais como redução na produção intra-hepática de ON (mediador vasodilatador) e aumento na síntese de ET-1 (mediador vasoconstritor), que são importantes mediadores na ativação das células estreladas^(36,38). A ativação dessas células está associada à fibrogênese, à capilarização dos sinusóides hepáticos e ao aumento no tônus vasomotor sinusoidal⁽³⁹⁾.

O aumento no fluxo sanguíneo portal está associado à vasodilatação esplâncnica, secundária preponderantemente ao aumento na produção esplâncnica de ON de causa ignorada⁽³⁷⁾.

A hipertensão portal está associada à formação de colaterais portossistêmicos quando a pressão venosa portal aumenta para valores maiores do que 10mmHg⁽³⁶⁾. Substâncias provenientes do sistema venoso porta, tais como amônia, serotonina, triptofano, ácidos graxos de cadeia curta, fenóis e falsos neurotransmissores, podem ganhar acesso à circulação sistêmica sem metabolização hepática por esses colaterais portossistêmicos e desencadear encefalopatia hepática, uma das causas de descompensação da cirrose hepática⁽⁴⁰⁾.

A fisiopatologia da hipertensão portopulmonar (HPP), outra complicação pulmonar da DCPF, foi também associada ao mesmo mecanismo envolvendo o acesso à circulação sistêmica e pulmonar de outras substâncias provenientes do sistema venoso porta, tais como fatores angiogênicos, endotoxina, glucagon, peptídeo intestinal vasoativo, substância P e serotonina⁽²²⁾.

Os colaterais portossistêmicos podem formar ple-xos venosos varicosos, principalmente em transição esofagogástrica, passíveis de sangramento, particularmente quando a pressão venosa portal atinge níveis superiores a 12mmHg.

A vasodilatação esplâncnica, com a evolução natural da doença, associa-se à vasodilatação arterial sistêmica, levando à ocorrência das seguintes alterações hemodinâmicas: 1) diminuição da resistência vascular sistêmica; 2) aumento no índice cardíaco; 3) aumento no volume plasmático, 4) aumento no fluxo sanguíneo esplâncnico; e 5) redução na pressão arterial média, com diminuição no volume circulatório efetivo com retenção de sódio e água pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento no nível de catecolaminas circulantes e secreção não osmótica de hormônio anti-diurético^(35,41).

A hipertensão portal associada à circulação hiperdinâmica e à insuficiência hepatocelular é responsável pelas principais manifestações clínicas da cirrose hepática descompensada, tais como ascite, síndrome hepatorenal, encefalopatia hepática, infecções, hemorragia digestiva varicosa e SHP. A ascite é decorrente do aumento do volume circulatório total por retenção de sódio e água e seu acúmulo na cavidade abdominal. A síndrome hepatorenal é uma das conseqüências finais da disfunção circulatória observada em cirróticos em fase avançada, atribuída à vasodilatação arterial esplâncnica e sistêmica progressivas, com diminuição do volume circulatório efetivo e vasoconstrição das arteríolas renais em resposta à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e ao aumento nos níveis de catecolaminas circulantes no intuito de restauração da homeostase. Hiponatremia dilucional é freqüente por secreção não osmótica de hormônio antidiurético^(35,41). As infecções ocorrem por diminuição na síntese hepática de opsoninas e fatores do complemento, assim como também pela redução na atividade do sistema retículo-endotelial hepático na cirrose⁽⁴²⁾.

Fisiopatologia da SHP e sua correlação com cirrose hepática, hipertensão portal e circulação hiperdinâmica

A maioria dos pacientes cirróticos apresenta circulação hiperdinâmica caracterizada por vasodilatação esplâncnica e sistêmica e aumento do débito cardíaco, caracterizado hemodinamicamente por redução na resistência arterial periférica e elevação do índice cardíaco (IC) associada à pressão de enchimento ventricular normal ou reduzida. Aproximadamente 30% a 50% dos pacientes cirróticos com circulação hiperdinâmica apresentam diminuição na resistência vascular pulmonar (RVP)^(22,43-44), sendo esta redução proporcional à gravidade da doença hepática⁽²⁾.

A redução da RVP tem sido atribuída à ação de substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras presentes tanto na circulação pulmonar quanto na esplâncnica de pacientes cirróticos. Como referido anteriormente, os principais mediadores envolvidos, o ON e a ET-1, são, respectivamente, os principais mediadores associados à vasodilatação esplâncnica

e ao aumento na resistência vascular intra-hepática, observados nos pacientes com hipertensão portal e circulação hiperdinâmica. Vários autores têm demonstrado aumento na concentração de óxido nítrico na circulação pulmonar ou em vias aéreas de pacientes com SHP, assim como também em modelos experimentais da síndrome^(27,45-46). O ON é um potente vasodilatador sintetizado a partir da L-arginina por uma família de sintetases do ON (NOS).

Existem três isoformas de NOS, duas formas constitutivas, presentes em neurônios e células endoteliais (eNOS), e uma forma indutível (iNOS), presente em células mononucleares, células endoteliais e células musculares lisas. A síntese de iNOS é induzida por citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina (IL)-1, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa. Existe controvérsia acerca da contribuição das três isoformas da NOS na produção aumentada de ON na circulação pulmonar de pacientes com SHP⁽²⁾. Recentemente, maior produção hepática de endotelina-1 foi associada a maior produção de ON⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾. No modelo experimental de ligação do ducto biliar, maior produção hepática de ET-1 e liberação continuada de baixos níveis desse vasoconstritor em circulação pulmonar foram associadas a aumento na atividade da eNOS e aumento na expressão do receptor pulmonar da ET-1, o receptor ETB⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾. O aumento na expressão desse receptor parece modular maior produção pulmonar de ON mediado pela ET-1⁽⁵⁰⁾.

A maior produção pulmonar de óxido nítrico, associado ou não a maior produção hepática de ET-1, vem sendo imputada como um dos principais fatores associados à remodelação da circulação pulmonar e ao desenvolvimento de DVIP^(2,49).

Por outro lado, aumento nos níveis de progesterona e estradiol, provavelmente secundários a menor metabolização desses hormônios pelo fígado cirrótico, também foi encontrado em portadores de SHP⁽²⁾. Esses achados são provavelmente responsáveis pela associação entre SHP e aranhas vasculares, que ocorrem em grande parte dos indivíduos cirróticos com SHP⁽⁵⁰⁾.

QUADRO CLÍNICO

As principais manifestações da SHP são dispnéia e platipnéia, associadas à ortodeóxia e fadiga, além dos achados clínicos de cianose, hipocratismo digital e aranhas vasculares⁽¹²⁾. No entanto, a maioria dos pacientes acometidos não apresenta sintomas e apenas 5% a 13% deles têm hipoxemia clinicamente evidente⁽⁵¹⁾. Devido às suas características clínicas inespecíficas, a SHP não é facilmente identificada, a menos que seja adequadamente investigada⁽²²⁾. A dispnéia é considerada o sintoma pulmonar mais freqüente e se associa à presença de hipoxemia. É geralmente insidiosa e pode ser agravada pelo exercício⁽⁵²⁾. A presença da platipnéia (definida como aumento da dispnéia induzida pela mu-

dança do decúbito supino para posição ortostática), assim como a ortodeóxia (caracterizada pela dessaturação arterial do oxigênio quando o paciente sai da posição supina para ortostase, com diminuição da $\text{PaO}_2 \geq 5\%$ ou $\geq 4\text{mmHg}$), são comuns^(33,53). A ortodeóxia é característica, porém não patognomônica, da SHP⁽²⁾. Presenças de aranhas vasculares, hipocratismo digital e de cianose labial e ungueal são observadas na SHP avançada; todavia, esses não são sinais específicos^(16,43,54).

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico da SHP foi classicamente associado à presença de 1) alargamento do AaO_2 acima de 20mmHg e/ou hipoxemia caracterizada por $\text{PaO}_2 < 70\text{mmHg}$; 2) doença hepática caracterizada por DCPF e/ou HPNC; e 3) DVIP evidenciada por EC ou 99mTcMAA⁽⁵⁵⁾. Recentemente, os critérios diagnósticos da SHP foram revisados⁽²⁾, passando a ser valorizados para diagnóstico os seguintes parâmetros: 1) alargamento do AaO_2 maior ou igual a 15mmHg ou $\geq 20\text{mmHg}$ em indivíduos acima de 64 anos; 2) doença hepática; e 3) DVIP evidenciada por EC.

As alterações hemogasométricas devem ser obtidas por punção de artéria periférica com o paciente sentado, respirando em ar ambiente na ausência de doença cardiopulmonar associada. Hipoxemia é definida como $\text{PaO}_2 < 70\text{mmHg}$ ⁽⁵⁵⁾ ou, mais recentemente, por $\text{PaO}_2 < 80\text{mmHg}$ ⁽²⁾, sendo empregada como parâmetro de gravidade da síndrome e não como critério diagnóstico da SHP. A hemogasometria permite também o cálculo do AaO_2 pela equação de West *et al.*⁽⁵⁶⁾, de acordo com a seguinte fórmula: $\text{AaO}_2 = (\text{PaO}_2 - \text{PaCO}_2/0,8 - \text{PaO}_2)$ ⁽⁵⁶⁾. O nível de AaO_2 empregado para rastreamento da SHP é igual a ou maior que 15mmHg ou ajustado para idade em maior que ou igual a 20mmHg em indivíduos com idade superior a 64 anos.

A presença de DVIP, de acordo com o novo critério diagnóstico, deve ser investigada por EC. Duas modalidades de EC podem ser usadas para identificação das DVIP e diagnóstico da SHP: EC transtorácico ou EC transesofágico. O EC transesofágico, quando comparado com o transtorácico, apresenta maior sensibilidade para detecção da SHP⁽¹⁵⁾. No entanto, seu custo mais elevado, aliado ao risco potencial de lesão de varizes esofágicas em pacientes cirróticos com hipertensão portal, limita seu emprego para o diagnóstico de DVIP.

Atualmente, o EC transtorácico por injeção de microbolhas é considerado o método padrão-ouro para detecção de DVIP visando diagnóstico da SHP⁽²⁾. O EC com microbolhas é feito pela injeção em veia periférica de 10-20ml de solução salina, após agitação, que promove formação de microbolhas com diâmetro de 90 μm . O aparecimento dessas bolhas no átrio esquerdo após três batimentos cardíacos é indicativo da presença de DVIP, uma vez

que essas bolhas não deveriam obter passagem pelo leito capilar normal em condições normais. Quando a aparição ocorre de forma imediata em câmara esquerda, ou seja, antes do terceiro batimento, deve-se suspeitar da presença de comunicações intracardíacas^(11,54,57).

A ^{99m}TcMAA também permite detecção de DVIP, mas é mais comumente empregada para quantificação de SHP⁽⁵⁸⁾. Este método tem maior especificidade em identificar SHP, quando comparado com o EC, na coexistência de doença pulmonar intrínseca⁽⁵⁷⁾. Na ^{99m}TcMAA, empregam-se macroagregados de albumina com diâmetro superior a 20µm, que deveriam normalmente ficar impactados no leito vascular pulmonar na ausência de DVIP. Captação cerebral superior a 6% indica presença de *shunt*, podendo este ser decorrente de DVIP ou de comunicação intracardíaca⁽²⁾. A ^{99m}TcMAA, quando comparada com o EC, demonstrou menor sensibilidade para o diagnóstico de SHP. Abrams *et al.*⁽⁵⁷⁾ demonstraram presença de DVIP e SHP em 38% e 18% dos pacientes cirróticos quando avaliados por EC, respectivamente. Apenas quatro dos 15 pacientes com DVIP por EC apresentaram ^{99m}TcMAA positiva, considerando valores de *shunt* > 6% e menos da metade dos pacientes com SHP apresentou DVIP evidenciada tanto pelo EC quanto pela ^{99m}TcMAA. Como a ^{99m}TcMAA evidencia geralmente presença de *shunts* maiores, ela tem sido empregada para quantificação da SHP⁽⁵⁸⁾ e para diagnóstico da SHP em pacientes com doença pulmonar intrínseca⁽²⁾.

Para o diagnóstico de SHP, o EC tem o benefício adicional de descartar a presença de *shunts* intracardíacos, avaliar função do ventrículo esquerdo e presença de HPP por mensuração da pressão do ventrículo direito durante sístole⁽²⁾.

A arteriografia pulmonar é o método menos utilizado para detecção de DVIP, pois é invasivo, tem alto custo e baixa sensibilidade; razão pela qual se mostra pouco útil no rastreamento e identificação das alterações vasculares da SHP⁽¹⁰⁾. Porém, serve para delinear as anormalidades vasculares pulmonares, que são empregadas para uma das classificações da doença⁽⁵⁹⁾. A angiografia também é indicada para diferenciar clinicamente a SHP da HPP, pois, em contraste com essa, as medidas hemodinâmicas mostram pressão média da artéria pulmonar de normal a baixa e resistência vascular pulmonar reduzida na SHP⁽⁵⁹⁾.

Atualmente, tem sido recomendado o rastreamento de SHP com EC em todo paciente cirrótico, em lista de transplante de fígado, que apresente na oximetria de pulso saturação de O₂ em ar ambiente inferior a 96%. Utilizando-se esse parâmetro não invasivo e de baixo custo, observam-se sensibilidade e especificidade para detecção de SHP com hipoxemia (PaO₂ < 70mmHg) de, respectivamente, 100% e 88%⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾.

CLASSIFICAÇÃO

Existem três diferentes classificações empregadas para a SHP. Krowka e Cortese⁽⁶²⁾ propuseram a classificação da SHP em dois tipos de acordo com a PaO₂ e com achados angiográficos^(59,62). O tipo I foi caracterizado pela presença de dilatações pré-capilares difusas que apresentam resposta quase normal à administração de oxigênio a 100% (PaO₂ > 400mmHg). Nesse tipo, a hipoxemia poderia ser explicada pela perda da capacidade de resposta vasoconstritora dos vasos pulmonares a condições hipóxicas. No tipo II são encontradas pequenas e localizadas vasodilatações e malformações arteriovenosas, que apresentam pobre resposta à administração de oxigênio a 100%. Esse tipo é menos comum do que o tipo I. Egawa *et al.*⁽⁵⁸⁾ diferenciaram a gravidade da SHP, de acordo com a quantificação do *shunt* intrapulmonar por ^{99m}TcMAA, em leve na presença de fração de *shunt* inferior a 20%; moderada, com fração de *shunt* entre 20% e 40%; e grave, com *shunt* superior a 40%. Recentemente, após reunião de consenso, Rodriguez-Roisin *et al.*⁽²⁾ propuseram classificação para estadiamento da SHP em quatro tipos, de acordo com alterações hemodinâmicas, particularmente a PaO₂ (tabela 4).

TABELA 4
Classificação da SHP de acordo com gravidade

Grau	AaO ₂ mmHg	PaO ₂ mmHg
Leve	15	≥ 80
Moderado	15	< 80 e ≥ 60
Grave	15	< 60 e ≥ 50
Muito grave	15	< 50 ou < 300 com O ₂ a 100%

Fonte: Rodriguez-Roisin *et al.*, 2005⁽²⁾.

* AaO₂ = Gradiente alvéolo arterial de oxigênio; PaO₂ = Pressão arterial de oxigênio.

HISTÓRIA NATURAL

A presença de SHP em portadores de DCPF foi recentemente associada à redução de sobrevida em portadores de DCPF em lista de transplante hepático (TH)⁽¹³⁾. Por outro lado, maior mortalidade após o TH foi também relacionada à presença de SHP⁽¹⁸⁾. Alguns autores correlacionaram sua presença com gravidade de doença hepática, estratificada pela classificação CP⁽¹³⁾ e MELD⁽¹⁶⁾. Esses dados não foram observados em vários estudos^(7,10-12). Arguedas *et al.*⁽¹⁸⁾ associaram maior mortalidade no pós-operatório do TH com as seguintes variáveis: pressão parcial de oxigênio (PaO₂) inferior a 50mmHg e presença de *shunt* quantificado a ^{99m}TcMAA maior do que 20%. A maior mortalidade a médio e longo prazos, observada em portadores de SHP em lista de TH, foi atribuída, na maior parte dos pacientes, à insuficiência hepática ou a complicações de DCPF avançada⁽¹³⁾, enquanto que a maioria dos óbitos dos pacientes com SHP submetidos a TH foi imputada, em grande parte, a causas cardiorrespiratórias⁽¹⁸⁾.

A SHP apresenta evolução progressiva com queda gradual na PaO_2 nos pacientes acometidos de cerca de aproximadamente 5mmHg por ano⁽¹⁷⁾. Recentemente, a presença de DVIP foi também associada à evolução para hipoxemia grave com $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$ em 12% dos casos em 12 meses⁽⁶³⁾.

Em estudo retrospectivo, a mortalidade de pacientes portadores de DCPF com SHP foi de 41% em tempo médio de seguimento de dois anos e meio⁽²⁴⁾. Em estudo recente prospectivo, Schenk *et al.*⁽¹³⁾ descreveram sobrevida significativamente reduzida em pacientes com SHP. Nesse estudo, pacientes com SHP apresentaram média de sobrevida de 10,6 meses, significativamente reduzida, quando comparada com a média de 40,8 meses de sobrevida dos pacientes com DCPF sem SHP. A presença de SHP foi variável independentemente associada à mortalidade em pacientes ambulatoriais portadores de DCPF descompensada⁽¹³⁾. Ferreira *et al.*⁽¹⁶⁾, por outro lado, não observaram maior mortalidade intra-hospitalar em pacientes com SHP hospitalizados por DCPF descompensada⁽¹⁶⁾.

TRATAMENTO

Existem poucas alternativas terapêuticas disponíveis para o tratamento da SHP. Oxigenoterapia a longo prazo é indicada para pacientes com hipoxemia acentuada ($\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$)⁽²⁾. Várias alternativas terapêuticas, incluindo drogas como análogos da somatostatina, indometacina, azul de metileno e a realização de *shunt* transjugular intra-hepático portossistêmico (TIPS), já foram aventadas, com resultados negativos ou duvidosos⁽⁶⁴⁾. A embolização por arteriografia pode ser aventada nos raros pacientes com alterações angiográficas do tipo II, de acordo com a classificação de Krowka e Cortese⁽⁶²⁾. O transplante de fígado é a única alternativa eficaz associada à reversão da hipoxemia a longo prazo, que geralmente ocorre meses após o procedimento⁽²⁾.

A presença de SHP foi, entretanto, associada à maior mortalidade após o transplante de fígado em vários^(17-18,20,56), mas não em todos os estudos^(21,65). Arguedas *et al.*⁽¹⁸⁾ realizaram o único estudo prospectivo que avaliou sobrevida em pacientes transplantados com SHP. Os autores demonstraram mortalidade de 29% 10 semanas após o procedimento cirúrgico. Grande parte dos óbitos foi atribuída a causas cardiorrespiratórias, sendo identificados como fatores de risco associados à mortalidade a presença de $\text{PaO}_2 < 50\text{mmHg}$ e 99mTcMAA com fração de *shunt* superior a 20%. Krowka *et al.*⁽⁵⁵⁾ descreveram mortalidade de 16% após transplante de fígado em pacientes americanos provenientes de 10 centros diferentes de transplantes. Avaliando retrospectivamente os pacientes transplantados na *Mayo Clinic* com e sem SHP, Swanson *et al.*⁽¹⁷⁾ demonstraram sobrevida significativamente reduzida em portadores de SHP não submetidos ao transplante de fígado,

quando comparados com indivíduos transplantados com SHP. Foi também evidenciada maior mortalidade em pacientes com SHP não transplantados quando comparados com pacientes com DCPF sem SHP. Egawa *et al.*⁽⁵⁸⁾ descreveram frequência elevada de morbimortalidade em portadores de SHP submetidos a transplante intervivos, devido a frequentes complicações técnicas e sépticas. Esses dados não foram corroborados em outras séries retrospectivas de menor casuística^(21,63).

Devido a esses achados, foi recentemente recomendada inclusão precoce de pacientes portadores de SHP em lista de transplante hepático pela *American Association for the Study of Liver Diseases*⁽⁶⁶⁻⁶⁷⁾. No Brasil, portadores de DCPF com SHP associada à hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$) obtêm pontuação mínima de 20 na escala MELD, empregada para distribuição de órgãos no território nacional.

REFERÊNCIAS

1. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 2004; 363(9419):1461-8.
2. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB; ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24(5):861-80.
3. Gupta D, Vijaya DR, Gupta R, Dhiman RK, Bhargava M, Verma J, et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(12):3395-9.
4. Al-Moamary M, Altraif I. Hepatopulmonary syndrome associated with schistosomal liver disease. *Can J Gastroenterol*. 1997;11(5):449-50.
5. Teuber G, Teupe C, Dietrich CF, Caspary WF, Buhl R, Zeuzem S. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med*. 2002;13(5):311-8.
6. Lee J, Menkis AH, Rosenberg HC. Reversal of pulmonary arteriovenous malformation after diversion of anomalous hepatic drainage. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(3):848-9.
7. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK, et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO_2 response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest*. 2000;118(3):615-24.
8. Agusti AG, Roca J, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Wagner PD, Rodríguez-Roisin R. Effects of propranolol on arterial oxygenation and oxygen transport to tissues in patients with cirrhosis. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(2):306-10.
9. Anand AC, Mukherjee D, Rao KS, Seth AK. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and clinical profile. *Indian J Gastroenterol*. 2001;20(1):24-7.
10. Lima BL, França AV, Pazin-Filho A, Araújo WM, Martinez JA, Maciel BC, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(1):42-8.
11. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 1995;109(4):1283-8.
12. Martinez GP, Barberà JA, Visa J, Rimola A, Paré JC, Roca J, et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol*. 2001;34(5):651-7.

13. Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Muller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1042-52.
14. Parolin MB, Coelho JC, Puccineli V, Schulz GJ, Souza AM, Barros JA. Prevalência da síndrome hepatopulmonar em candidatos a transplante hepático. *Arq Gastroenterol*. 2002;39(1):11-6.
15. Pavarino PR, Corbucci HA, Marchi CH, Mata PF, Godoy MF. A ecocardiografia com contraste no diagnóstico de dilatações vasculares intrapulmonares em candidato a transplante hepático. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(4):515-8.
16. Ferreira PP, Câmara EJ, de Paula RLP, Zollinger CC, Cavalcanti AR, Bittencourt PL. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease and its impact on survival. *Arq Gastroenterol*. 2008;45(1). In press.
17. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41(5):1122-9.
18. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology*. 2003;37(1):192-7.
19. Krowka MJ, Porayco MK, Plevak DJ, Pappas CS, Steers JL, Krom RA, et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(1):44-53.
20. Taillé C, Cadranet J, Bellocq A, Thabut G, Soubrane O, Durand F, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation*. 2003;75(9):1482-9.
21. Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH, Cooper CB, Bellamy PE, Farmer DG, et al. Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl*. 2002;8(10):925-31.
22. Hervé P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J*. 1998;11(5):1153-66.
23. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver-lung spider nevi. *N Engl J Med*. 1966;274(6):291-8.
24. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest*. 1993;104(2):515-21.
25. Chang SW, Ohara N. Pulmonary circulatory dysfunction in rats with biliary cirrhosis. An animal model of the hepatopulmonary syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(4 Pt 1):798-805.
26. Fallon MB, Abrams GA, Luo B, Hou Z, Dai J, Ku DD. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 1997;113(2):606-14.
27. Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, Alexander G, Demoncheaux E, Borland C, et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J*. 1995;8(11):1883-5.
28. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Dutto L, Polizzi S, Scapaticci E, et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology*. 1997;26(4):842-7.
29. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet*. 1991;337(8744):776-8.
30. Chiesa A, Ciappi G, Balbi L, Chiandussi L. Role of various causes of arterial desaturation in liver cirrhosis. *Clin Sci*. 1969;37(3):803-14.
31. Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med*. 1996;17(1):1-15.
32. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: what are we learning from interventional radiology, liver transplantation, and other disorders? *Gastroenterology*. 1995;109(3):1009-13.
33. Gómez FP, Martínez-Pallí G, Barberà JA, Roca J, Navasa M, Rodríguez-Roisin R. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2004;40(3):660-6.
34. Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome: is medical therapy possible? In: Arroyo V, Forns X, Pagan JCG, Rodés J, editors. *Progress in the treatment of liver diseases*. Barcelona: Ars Medica; 2003. p. 61-8.
35. Cárdenas A, Ortega R, Guinés P. The hepatocirculatory syndrome in cirrhosis. In: Arroyo V, Bosch J, Bruix J, Ginés P, Navasa M, Rodes J, editors. *Therapy in hepatology*. Barcelona: Ars Medica; 2001. p. 33-41.
36. Groszmann RJ. Vasodilation in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. In: *Postgraduate course*. Dallas: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2001. p. 15-9.
37. Iwakiri Y, Sessa W. Role of the endothelium derived nitric oxide in vascular control: the complex role of nitric oxide in liver disease. syllabus. *Complications of cirrhosis: pathogenesis, consequences and therapy*. In: *Postgraduate course*. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2001. p. 24-30.
38. Granger N. Regulation of splanchnic blood flow: complications of cirrhosis: pathogenesis, consequences and therapy. In: *Postgraduate course*. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2001. p. 20-3.
39. Pinzani M. Hepatic stellate cells and other pre and post sinusoidal causes of increased intrahepatic resistance: role in portal hypertension. In: *Postgraduate course*. Dallas: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2001. p. 79-89.
40. Jones FD, Kuo PC, Johnson LB, Njoku MJ, Dixon-Ferguson MK, Plotkin JS. The coexistence of portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Anesthesiology*. 1999;90(2):626-9.
41. Schrier RW, Gurevich AK. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: role of primary arterial vasodilatation. In: *Postgraduate course*. Dallas: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2001. p. 31-8.
42. Strauss E. Hipertensão portal: clínica e diagnóstico. In: Gayoto LCC, Alves VAF, editors. *Doenças do fígado e vias biliares*. 1 ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 603-28.
43. Rodríguez-Roisin R, Roca J, Agustí AG, Mastai R, Wagner PD, Bosch J. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135(5):1085-92.
44. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology*. 1991;100(2):520-8.
45. Matsumoto A, Ogura K, Hirata Y, Kakoki M, Watanabe F, Takenaka K, et al. Increased nitric oxide in the exhaled air of patients with decompensated liver cirrhosis. *Ann Intern Med*. 1995;123(2):110-3.
46. Zhang J, Ling Y, Luo B, Tang L, Ryter SW, Stockard CR, et al. Analysis of pulmonary heme oxygenase-1 and nitric oxide synthase alterations in experimental hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1441-51.
47. Luo B, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 in the rat bile duct ligation model of hepatopulmonary syndrome: correlation with pulmonary dysfunction. *J Hepatol*. 1998;29(4):571-8.

48. Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Stockard CR, Grizzle WE, et al. Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol.* 2003;38(5):556-63.
49. Fallon MB. Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease: hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(4 Suppl 2):S138-42. Review.
50. Aller R, de Luis DA, Moreira V, Boixeda D, Moya JL, Fernandez-Rodriguez CM, et al. The effect of liver transplantation on circulating levels of estradiol and progesterone in male patients: parallelism with hepatopulmonary syndrome and systemic hyperdynamic circulation improvement. *J Endocrinol Invest.* 2001;24(7):503-9.
51. Krowka MJ. Recent pulmonary observations in alpha 1-antitrypsin deficiency, primary biliary cirrhosis, chronic hepatitis C, and other hepatic problems. *Clin Chest Med.* 1996;17(1):67-82. Review.
52. Agusti 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(2):485-91.
53. Edell ES, Cortese DA, Krowka MJ, Rehder K. Severe hypoxemia and liver disease. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(6):1631-5.
54. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med.* 1995;122(7):521-9. Review.
55. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl.* 2004;10(2):174-82.
56. West JB, Wagner PD. Pulmonary gas exchange. In: West JB, editor. *Bioengineering aspects of the lung.* New York: Marcel Dekker; 1977. p. 361-4.
57. Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, Krowka MJ, Fallon MB. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology.* 1998;114(2):305-10.
58. Egawa H, Kasahara M, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Fugita S, et al. Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. *Transplantation.* 1999;67(5):712-7.
59. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med.* 1996;17(1):35-48. Review.
60. Abrams GA, Sanders MK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry in the detection of arterial hypoxemia in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2002;8(4):391-6.
61. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(6):749-54.
62. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest.* 1994;105(5):1528-37.
63. Da Silva R, Melo E, Deberaldini M, Arroyo PC, Duca WJ, Falicio HCC, et al. *Hepatology.* 2007;46:577A[abstract].
64. Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: complications of cirrhosis: pathogenesis, consequences and therapy. In: *Postgraduate course. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2001.* p. 57-64.
65. Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH, Cooper CB, Bellamy PE, Farmer DG, et al. Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl.* 2002;8(10):925-31.
66. Murray KF, Carithers RL Jr; AASLD. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41(6):1407-32.
67. Mandell MS. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension in the model for end-stage liver disease (MELD) era. *Liver Transpl.* 2004;10(10 Suppl 2):S54-8. Review.