

SÍNDROME HEPATOPULMONAR.

Patogenia, diagnóstico e tratamento

Beatriz LIMA, Ana MARTINELLI e Alex Vianey Callado FRANÇA

RESUMO - Racional - A síndrome hepatopulmonar é caracterizada por tríade clínica que consiste em: 1) doença hepática e/ou hipertensão portal, 2) dilatações vasculares intra-pulmonares, e 3) anormalidades da oxigenação arterial (pressão parcial de oxigênio <70 mm Hg ou gradiente alvéolo-arterial de oxigênio >20 mm Hg). Sua frequência varia de acordo com os métodos diagnósticos utilizados. **Objetivos** - Fazer revisão da literatura sobre patogenia, diagnóstico e tratamento da síndrome hepatopulmonar. **Métodos** - Levantamento no MEDLINE das publicações nacionais e internacionais mais relevantes sobre a síndrome hepatopulmonar. **Resultados** - A prevalência da síndrome hepatopulmonar varia de 4% a 17,5%, a depender dos critérios diagnósticos utilizados. A doença hepática associada mais comum é a cirrose. O gradiente alvéolo-arterial de oxigênio parece ser o melhor parâmetro para avaliação das anormalidades da oxigenação arterial. Em relação à detecção das dilatações vasculares intra-pulmonares, a ecocardiografia com contraste é o método de escolha, pois é de fácil realização e pode diferenciar as comunicações intra-pulmonares das intra-cardíacas. No tratamento da síndrome hepatopulmonar, poucos relatos bem sucedidos puderam ser reproduzidos e confirmados utilizando terapia farmacológica e/ou radiologia intervencionista. Atualmente, o transplante de fígado é considerado a principal opção terapêutica desses pacientes, com resultados animadores. **Conclusões** - A síndrome hepatopulmonar é uma enfermidade freqüente. Exames gasométricos são necessários para o seu diagnóstico. O transplante de fígado é o tratamento de escolha para os portadores da síndrome.

DESCRITORES - Síndrome hepatopulmonar, diagnóstico. Síndrome hepatopulmonar, etiologia. Síndrome hepatopulmonar, terapia.

O primeiro relato descrito na literatura de associação de doenças hepática e pulmonar data de 1884, quando FLÜCKIGER⁽²⁸⁾ descreveu o caso de uma mulher de 37 anos com cirrose, cianose e baqueteamento digital, então atribuídos à sífilis. Posteriormente, vários outros relatos foram publicados. No entanto, apenas em 1977, KENNEDY e KNUDSON⁽⁴⁰⁾ sugeriram a descrição do termo síndrome hepatopulmonar (SHP), quando descreveram a associação de grave hipoxemia com presença de dilatações vasculares intra-pulmonares (DVIP) na vigência de disfunção hepática.

Conceitualmente, a SHP é caracterizada por uma tríade clínica que envolve: 1) doença hepática e/ou hipertensão portal; 2) DVIP e 3) anormalidades da oxigenação arterial [pressão parcial de oxigênio (PaO₂) <70 mm Hg ou gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (P(A-a)O₂) >20 mm Hg, em ar ambiente]^(46, 50). A existência de outras disfunções cardiopulmonares, (derrame pleural, doença pulmonar obstrutiva crônica, etc.) não exclui o diagnóstico dessa síndrome, mas sim o torna um desafio constante na prática clínica. Em cerca de 20%-30% dos pacientes com SHP há associação com outras doenças pulmonares⁽⁶²⁾. Na população de pacientes com doença hepática, a prevalência da SHP varia de 4% a 17,5%, a depender dos critérios diagnósticos utilizados^(1, 43, 48, 63, 90). Em nossa casuística, a prevalência da SHP em cirróticos candidatos a transplante de fígado é de 16% (9/56)⁽⁵⁹⁾. Outro recente estudo nacional⁽⁶⁹⁾ demonstrou frequência de 12,9% ao avaliar 54 pacientes hipoxêmicos (PaO₂ <70 mm Hg). Entretanto, apesar de aceitar como critério diagnóstico de SHP, a utilização dos níveis de PaO₂ pode subestimar sua

freqüência, visto que a síndrome pode acometer indivíduos com PaO₂ normal⁽²⁹⁾. Nesta casuística apenas um paciente apresentou PaO₂ <70 mm Hg.

Essa síndrome pode ocorrer tanto na vigência de doença hepática crônica ou aguda, embora seja mais comumente associada à primeira⁽⁴⁵⁾. A etiologia da cirrose não parece estar relacionada com o aumento do risco de desenvolvimento da SHP, cuja ocorrência é descrita em pacientes com hipertensão portal de origem não-cirrótica⁽¹³⁾, sugerindo ser a hipertensão portal importante mecanismo ligado à patogênese dessa síndrome.

O Quadro 1 demonstra a tríade necessária para o diagnóstico da SHP.

QUADRO 1 – Critérios diagnósticos da síndrome hepatopulmonar

Doença hepática
Cirrose hepática
Hipertensão portal não-cirrótica
Hepatite aguda fulminante
Rejeição após transplante de fígado
Dilatação vascular intrapulmonar
Ecocardiografia com contraste
Cintilografia pulmonar
Arteriografia pulmonar
Hipoxemia
PaO ₂ <70 mm Hg ou P(A-a)O ₂ >20 mm Hg

Adaptado de CASTRO e KROWKA⁽¹⁹⁾

Divisão de Gastroenterologia, Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.
Endereço para correspondência: Dr. Alex França - Divisão de Gastroenterologia - Departamento de Clínica Médica, FMRP-USP - Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre - 14048-900 - Ribeirão Preto, SP.

A importância de se investigar e detectar a SHP em pacientes com disfunção hepática e/ou hipertensão portal deriva dos seguintes aspectos:

- 1) na história natural dessa síndrome, a maioria dos pacientes evolui, paulatinamente, com progressiva vasodilatação intrapulmonar e conseqüente piora das trocas gasosas⁽⁴⁵⁾. A melhora espontânea é rara⁽⁸¹⁾ e a mortalidade torna-se significativa devida, em parte, às causas relacionadas à vasodilatação intrapulmonar. Dados obtidos por meio de estudos retrospectivos demonstraram mortalidade de 41% em até 2,5 anos após o diagnóstico⁽⁴⁵⁾. Além disso, muitos pacientes com quadros mais avançados de SHP, apresentam função hepática preservada Child A ou B⁽¹⁾ e esse grupo poderia evoluir com deterioração de sua qualidade de vida e diminuição da sobrevida com a progressão da síndrome;
- 2) o segundo aspecto, porém não menos importante, é que o transplante de fígado (Tx) tem emergido como terapia efetiva para SHP, além de proporcionar resolução ou melhora acentuada na vasodilatação intrapulmonar em mais de 80% dos pacientes transplantados⁽⁵⁵⁾, mesmo em quadros avançados⁽²¹⁾. Entretanto, significantes morbidade e mortalidade pós-operatória ocorrem nesses indivíduos. Logo, a detecção precoce da SHP, antes do Tx, poderia implicar em manejo mais adequado desses casos;
- 3) finalmente, o reconhecimento de que a SHP possa co-existir com outras doenças cardiopulmonares, enfatiza a necessidade de se identificar a contribuição da vasodilatação intrapulmonar nas alterações de trocas gasosas evidenciadas por um grupo específico de pacientes que apresentam co-morbidades pulmonares.

PATOGENIA

Todos os estudos apontam para considerável desarranjo estrutural da microcirculação pulmonar, suficiente para permitir a passagem de sangue venoso misto para as veias pulmonares, que é representado pela disseminada vasodilatação pré-capilar no leito vascular pulmonar próximo às áreas de trocas gasosas.

O diâmetro normal dos capilares pulmonares é de aproximadamente 8 a 15 μm ⁽⁸³⁾, podendo chegar a 500 μm nos pacientes com SHP⁽²⁰⁾.

O grande desafio no estudo dessa síndrome consiste em definir, dentre as várias alterações pulmonares que podem acometer o paciente com disfunção hepática, se a hipoxemia apresentada tem como causa principal a SHP.

O mecanismo da hipoxemia na SHP é representado por uma combinação de fatores: shunt intrapulmonar, desproporção ventilação/perfusão (V_A/Q) em áreas com baixas relações V_A/Q e desequilíbrio de difusão do oxigênio induzido por disseminada vasodilatação intrapulmonar, mesmo em parênquimas pulmonares normais⁽⁷⁹⁾. Postula-se que baixas relações V_A/Q (ventilação com excesso de perfusão) sejam mais freqüentes quando a SHP é leve e, nos casos mais graves, a ocorrência dos shunts intrapulmonares anatômicos (perfusão sem ventilação) associado ao desequilíbrio de difusão do oxigênio surgiriam como principais mecanismos⁽⁷⁾.

A limitação na difusão do oxigênio do gás alveolar para o capilar sanguíneo não é decorrente de espessamento da membrana alvéolo-capilar (que se acredita ocorrer nas doenças intersticiais pulmonares), mas sim, de “defeito difusão-perfusão”^(5,41). A combinação de leito vascular dilatado e alto débito cardíaco (geralmente observados na cirrose), aumentaria a distância que deveria ser percorrida pelo oxigênio entre o alvéolo e a região central do capilar, reduziria o tempo de trânsito do

fluxo sanguíneo através da vasculatura pulmonar, bem como o tempo disponível para a difusão do oxigênio, com conseqüente decréscimo da oxigenação das hemácias.

A reduzida capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}), freqüentemente vista em cirróticos, bem como a queda dos níveis de PaO_2 arterial algumas vezes observada durante exercício⁽⁵⁾, dão suporte a esta hipótese. Entretanto, vale ressaltar que os dois gases – monóxido de carbono (CO) e oxigênio (O_2) – não são totalmente equivalentes quanto à difusão, visto que apresentam propriedades difusivas diferentes. Além disso, embora desoxigenação arterial durante o exercício possa indicar uma limitação da difusão do O_2 , isso poderia ser reflexo de complexa interação entre shunt, limitação da difusão, desproporção V_A/Q ocorrendo em nível intrapulmonar, e fatores extrapulmonares (ventilação alveolar, débito cardíaco, captação de O_2) que modulam as trocas gasosas durante o exercício⁽⁹²⁾.

Embora grandes avanços tenham sido alcançados, o mecanismo responsável pela hipoxemia na SHP ainda se constitui em desafio e, até o presente, não se tem explicações satisfatórias e definitivas sobre este.

Da mesma forma, a patogenia da vasodilatação intrapulmonar ainda permanece especulativa. Acredita-se haver perda do tônus vascular caracterizado por pobre ou ausente reatividade vascular à hipóxia. Desproporção entre substâncias vasoconstrictoras e vasodilatadoras em área pulmonar é uma hipótese aventada. Entretanto, a nenhuma substância, em particular, foi atribuída a causa da vasodilatação. Questões como a ausência de clareamento de substâncias vasodilatadoras pela disfunção hepática ou mesmo sensibilidade alterada do leito vascular pulmonar, promovida pela doença hepática a substâncias em concentrações normais, ainda requerem respostas. A participação do débito cardíaco aumentado em associação a estes fatores não deveria ser subestimada. Enorme espectro de potenciais vasodilatadores pulmonares tem sido identificado e continua sob investigação.

O Quadro 2 destaca os possíveis mediadores envolvidos nesse processo.

QUADRO 2 - Potenciais mediadores das dilatações vasculares intrapulmonares

Substâncias vasodilatadoras pulmonares	Substâncias vasoconstrictoras pulmonares
Óxido nítrico	Endotelina
Fator natriurético atrial	Tirosina
Neuroquinina A	Serotonina
Peptídeo intestinal vasoativo	Prostaglandina F 2 α
Substância P	Angiotensina I
Fator ativador de plaquetas	
Glucagon	

Adaptado de CASTRO e KROWKA⁽¹⁹⁾

O entendimento da seqüência de mediadores vasculares que agem nos pulmões e sua relação com a disfunção hepática têm avançado, sobremaneira, com as seguintes descobertas: 1) o papel do óxido nítrico (ON) como possível mediador responsável pela vasodilatação na SHP^(80, 85); 2) a possibilidade de utilização de modelos animais experimentais de hipertensão portal e/ou cirrose hepática no estudo da SHP^(60, 61); e 3) a presença de malformações arteriovenosas (MAV) em crianças, após abordagem cirúrgica de problemas cardíacos congênitos.

O NO é considerado potente vasodilatador pulmonar. Normalmente sintetizado no endotélio vascular pulmonar, afeta diretamente o

músculo liso circunvizinho. É possível que o seu papel na SHP seja pequeno, atuando de forma mais nítida no estado circulatório hiperdinâmico que acompanha a doença hepática avançada. Há relatos de normalização de níveis elevados de NO exalados após Tx na SHP, sugerindo correlação entre os níveis de NO exalado e hipoxemia em pacientes com SHP⁽⁸⁰⁾. No entanto, a resolução da SHP pós-transplante não é imediata e pode levar meses. Esse fato sugere a ocorrência de remodelamento vascular em contraposição a simples resolução da vasodilatação combinada aos eventos relacionados à musculatura lisa⁽⁸⁵⁾.

Recentemente, o aumento dos níveis de endotelina-1 (ET-1) no fígado e plasma tem sido observado em modelos de cirrose experimental⁽⁵⁸⁾ e em humanos^(12, 68). Embora a administração aguda de ET-1 apresente potentes propriedades vasoconstritoras na vasculatura pulmonar, estudos preliminares com a infusão crônica, por mais de 2 semanas, demonstraram perda dos efeitos pulmonares vasoconstritores⁽⁶¹⁾. Postula-se que na cirrose, o aumento crônico dos níveis plasmáticos de ET-1 resulta de maior dano hepático^(12, 71) e não está associado à atividade vasoconstritora mensurável⁽¹²⁾. Essas observações sugerem que os efeitos não-vasoconstritivos da ET-1, incluindo a estimulação da atividade da sintase de óxido nítrico (SNO)⁽³⁷⁾ e a elevação da expressão de peptídeos vasoativos⁽¹⁷⁾, possam predominar nesta situação. Entretanto, a despeito de níveis aumentados de ET-1 serem encontrados em pacientes cirróticos, não existem evidências que confirmem o mecanismo proposto de vasodilatação sustentada. Enfatize-se, ainda, que significativo número de pacientes cirróticos desenvolve hipertensão pulmonar⁽⁶⁴⁾.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As anormalidades da oxigenação arterial em pacientes hepatopatas, candidatos a Tx, ocorrem numa frequência de 45% a 69%⁽³⁸⁾. A hipoxemia da SHP apresenta uma característica singular, visto poder ser bastante acentuada ($\text{PaO}_2 < 55$ mm Hg).

As características clínicas da SHP são bastante variadas e nem todas são exclusivas dessa entidade nosológica. Acomete tanto adultos, quanto crianças. Mais de 80% dos pacientes com a síndrome manifestam complicações da hepatopatia antes de apresentarem manifestações pulmonares⁽⁴⁵⁾, embora existam casos em que os pacientes podem ter sintomas respiratórios por vários anos antes de apresentarem queixas de doença hepática⁽²⁴⁾.

A dispnéia, que é o sintoma pulmonar mais freqüente, geralmente é insidiosa e pode ser agravada pelo exercício⁽⁵⁾. A platipnéia e ortodeóxia, definidas, respectivamente, por dispnéia e dessaturação da oxigenação arterial induzidas pelo ortostatismo são bastante comuns, sobretudo a ortodeóxia que, embora não patognomônica, sugere o diagnóstico de SHP^(19, 46, 54, 75). A justificativa para a piora da dispnéia na posição ereta, deve-se ao predomínio das DVIP nos terços inferiores dos pulmões que, por ação da gravidade, tornam-se mais profundas, comprometendo os mecanismos normais de oxigenação arterial⁽⁷⁴⁾.

O decréscimo da PaO_2 com a mudança da posição supina para a ereta pode refletir, também, a importância do débito cardíaco na manutenção das trocas gasosas, visto que há redução do débito na posição ereta^(10, 25).

Parece não haver relação entre a SHP e as medidas bioquímicas relativas ao fígado (tempo de protrombina, albumina, bilirrubina e enzimas hepáticas), nem tampouco com a presença de ascite ou sangramento

gastrointestinal⁽⁴⁵⁾, mas pode haver associação direta entre a hipoxemia e o grau das varizes esofágicas⁽¹⁸⁾.

Dentre os achados de exame físico destacam-se, com predominância, a presença de hipocratismo digital e cianose^(19, 46). Embora o hipocratismo digital possa ser encontrado em pacientes sem a SHP, há relatos da correlação entre a sua presença e a existência de DVIP. As aranhas vasculares cutâneas são achados freqüentes e têm sido associadas à presença da SHP⁽⁷⁷⁾. No exame físico do tórax, nenhuma particularidade é observada em relação à síndrome.

Na experiência dos autores do presente estudo, nenhum dos fatores clínico-demográficos, tais como, idade, sexo, tabagismo, etiologia da cirrose, classificação de Child-Pugh, presença de ascite, hipocratismo digital, aranhas vasculares ou dispnéia, teve relação com a maior frequência de SHP nos pacientes cirróticos⁽⁵⁹⁾. Esse dado sugere que outros métodos de rastreamento, não-clínicos, devam ser utilizados para o diagnóstico da SHP.

CLASSIFICAÇÃO DA SHP

KROWKA e CORTESE⁽⁴⁴⁾ propuseram, em 1992, uma classificação para SHP, baseada nos níveis de oxigenação arterial e nos achados angiográficos:

Tipo I – pacientes com dilatações pré-capilares que apresentam resposta satisfatória à administração de oxigênio a 100% ($\text{PaO}_2 > 400$ mm Hg). Em casos mais avançados, as dilatações podem assumir aspecto difuso com pior resposta à suplementação com oxigênio a 100%.

Tipo II – pacientes com pequenas e localizadas vasodilatações, semelhantes às MAV, que apresentam pobre resposta ao oxigênio a 100%; sendo menos comum que o tipo I.

DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica é geralmente pobre. Como abordado anteriormente, poucos parâmetros clínico-demográficos estão relacionados à presença da SHP. Outros critérios são necessários para o diagnóstico, tais como a gasometria arterial, as provas funcionais respiratórias, o ecocardiograma com contraste, a cintilografia pulmonar e a arteriografia.

PARÂMETROS GASOMÉTRICOS

Um dos critérios para o diagnóstico da SHP é a presença de alterações da oxigenação arterial. Para investigação dessa alteração, utiliza-se a análise dos gases sanguíneos arteriais. As gasometrias arteriais obtidas com o paciente em repouso podem evidenciar hipoxemia definida arbitrariamente por $\text{PaO}_2 < 70$ mm Hg ou saturação de oxigênio (Sat O_2) menor ou igual a 92%^(19, 46). A PaO_2 pode diminuir quando o paciente é colocado em posição ortostática⁽⁷⁷⁾. No entanto, a determinação do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, por levar em conta também a determinação da PaCO_2 , permite, de forma mais acurada, avaliar as anormalidades da oxigenação arterial, visto que a só utilização da PaO_2 pode subestimar o verdadeiro grau de hipoxemia, que pode estar mascarado devido à hiperventilação e à circulação hiperdinâmica dos cirróticos^(14, 34, 76). No estudo de LIMA⁽⁵⁹⁾, quando comparado à PaO_2 e à DL_{CO} , o $\text{P(A-a)O}_2 > 20$ mm Hg mostrou-se melhor parâmetro para rastreamento da SHP em pacientes com cirrose hepática, com acurácia diagnóstica de 91%. A $\text{PaO}_2 < 70$ mm Hg esteve presente em apenas

um paciente da casuística, mostrando a baixa sensibilidade desse parâmetro para o diagnóstico de SHP. Entretanto, apesar do pequeno valor diagnóstico, observou-se que a mediana da PaO₂ foi menor nos pacientes com SHP quando comparados aos sem a síndrome. Além disso, há tendência de menores níveis da PaO₂ nos pacientes com maiores graus da DVIP.

Para a correção do P(A-a)O₂ pela idade, utiliza-se a seguinte fórmula sugerida por MILLER et al.⁽⁶⁶⁾:

$$P(A-a)O_2 \text{ sentado} = (0,27 \times \text{idade}) + 7$$

A Sat O₂ também pode estar diminuída nos pacientes com SHP. Na casuística de LIMA⁽⁵⁹⁾, pacientes com a síndrome apresentaram menor mediana de Sat O₂ quando comparados àqueles sem SHP. Apesar da significância estatística, as medianas de Sat O₂ foram normais em ambos os grupos, dificultando a utilização desse parâmetro para o rastreamento da SHP.

O teste de suplementação com oxigênio a 100% auxilia na distinção entre SHP tipo I, com predomínio de dilatações pré-capilares difusas e resposta próxima ao normal da PaO₂ (>400 mm Hg), após a administração de oxigênio a 100%, e tipo II, determinada pela presença de alterações semelhantes às MAV, pior prognóstico e resposta inadequada à administração de oxigênio a 100%⁽⁴⁴⁾. Por definição, PaO₂ superior a 500 mm Hg exclui a presença de shunt intrapulmonar verdadeiro. Resposta moderada (PaO₂ >300 mm Hg) não afasta shunt intrapulmonar como causa da hipoxemia. Ausência de resposta à suplementação de oxigênio (PaO₂ <100 mm Hg) deve levantar suspeita de shunt intracardíaco ou intrapulmonar⁽²³⁾. Deve-se ter em mente que o intrapulmonar (tanto anatômico, quanto fisiológico) traduz-se, essencialmente, por nenhuma melhora à suplementação com oxigênio a 100%. As DVIP não são necessariamente shunts, na verdadeira acepção da palavra e, portanto, podem responder à suplementação de oxigênio a 100%. Segundo LIMA⁽⁵⁹⁾ dos pacientes com SHP, apenas 1/9 apresentou PaO₂ inferior a 400 mm Hg, após suplementação de oxigênio a 100%, o que sugere a presença do tipo II da SHP. Esse resultado é consistente com os estudos fisiológicos que propõem a anormalidade difusão-perfusão (no qual haveria dificuldade, decorrente da dilatação capilar e alto débito cardíaco das hemácias serem oxigenadas, com conseqüente alteração das trocas gasosas) como principal defeito na disfunção de trocas gasosas na SHP^(5, 33, 41). É recomendado que pacientes com respostas inferiores a 300 mm Hg sejam submetidos à arteriografia com o intuito de determinar a presença do tipo II e, em casos selecionados, realizar terapêutica com embolização⁽⁵¹⁾.

AVALIAÇÃO FUNCIONAL RESPIRATÓRIA

As medidas da capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado de primeiro segundo (VEF₁), desde que se considere pacientes sem outras doenças cardíacas ou pulmonares, são essencialmente normais. Não há, igualmente, alteração do volume residual^(29, 39, 45). A medida da difusão de gases, em especial do monóxido de carbono (DL_{CO}), pode demonstrar-se reduzida⁽⁴⁵⁾.

Na casuística de LIMA⁽⁵⁹⁾, a única alteração funcional respiratória presente nos pacientes com SHP foi a menor mediana de DL_{CO}, embora também estivesse em níveis inferiores aos normais (>80% do previsto) nos pacientes sem a SHP com ou sem DVIP. Esses resultados reforçam a relação da SHP com o mecanismo fisiopatogênico proposto

“defeito difusão-perfusão”. MARTINEZ et al.⁽⁶³⁾ demonstraram que níveis diminuídos de DL_{CO} poderiam ser utilizados como critério de avaliação complementar para o diagnóstico da SHP, visto ser aplicável, reprodutível e não-invasivo. Opinião contrária foi defendida por KROWKA⁽⁵³⁾ ao questionar que, se a redução da DL_{CO} fosse um bom marcador da SHP, esperar-se-ia melhora da DL_{CO} no pós-Tx, dado esse não confirmado por BATTAGLIA et al.⁽¹⁵⁾ que, ao avaliarem pacientes com SHP após Tx, não demonstraram normalização da DL_{CO}, a despeito de ter havido melhora nos demais parâmetros de oxigenação arterial. Outro aspecto que corrobora os dois anteriores foi relatado por HOURANI et al.⁽³⁸⁾ que, ao estudarem 116 pacientes candidatas a Tx, observaram que a anormalidade da prova de função pulmonar mais comum foi a redução na DL_{CO}, presente em 52% dos pacientes. As razões para a redução da DL_{CO} não são claras em muitos casos, mas poderiam refletir sutis anormalidades alvéolo-capilares decorrentes dos efeitos da vasodilatação, volume plasmático e circulação hiperdinâmica, presentes em grande parte dos cirróticos com doença avançada⁽⁵²⁾. De acordo com LIMA⁽⁵⁹⁾, a acurácia diagnóstica da DL_{CO} (<80% do previsto) foi de apenas 41% versus 91% para o P(A-a)O₂ >20 mm Hg, sugerindo ser esse marcador melhor que a DL_{CO} para o diagnóstico da SHP.

As radiografias de tórax fazem parte da investigação dos pacientes com SHP, pois funcionam como triagem para a presença de doenças parenquimatosas pulmonares e de grandes derrames pleurais que podem contribuir para a hipoxemia. No entanto, geralmente são normais, podendo ser observado padrão nodular reticular, principalmente nas bases pulmonares, sugestivo de doença intersticial. Esses achados são compatíveis com as DVIP que ocorrem predominantemente nas bases dos pulmões^(39, 46).

A tomografia computadorizada do tórax pode evidenciar a presença de espessamento pleural e dilatação dos vasos pulmonares. Todavia, esse método não acresce maior esclarecimento na identificação da SHP⁽⁵⁷⁾. A ressonância magnética de tórax não parece ter valor no diagnóstico da SHP.

DILATAÇÕES VASCULARES INTRAPULMONARES (DVIP)

A ecocardiografia com contraste (ECC), a cintilografia pulmonar com macroagregados de albumina marcados com Tecnécio (MAA^{99m}Tc) e a angiografia pulmonar são as modalidades diagnósticas utilizadas na detecção de DVIP.

Ecocardiografia com contraste (ECC)

É considerada o método não-invasivo de escolha para detecção das DVIP e tem sido proposta como técnica de rastreamento da síndrome. É mais sensível que a cintilografia pulmonar na detecção de vasodilatação intrapulmonar^(1, 39). Nessa avaliação, solução salina agitada, usada como contraste, é injetada através da veia antecubital na circulação. As microbolhas resultantes desse processo apresentam diâmetro de 60 a 90 µm, maiores, portanto, que o leito capilar normal (8 a 15 µm) e irão opacificar somente a câmara cardíaca direita^(36, 87). Sob condições normais, essas microbolhas são filtradas pelo leito capilar pulmonar e não aparecem no lado esquerdo do coração⁽⁶⁵⁾. Entretanto, com a perda da barreira anatômica conseqüente à presença de dilatação do leito vascular pulmonar (DVIP) ou de shunt intracardíaco, as microbolhas conseguem atingir as câmaras cardíacas esquerdas^(42, 43, 87). A distinção entre

shunt intracardiaco e DVIP depende do tempo de aparecimento das microbolhas no lado esquerdo cardíaco após a opacificação do lado direito. No shunt intracardiaco as microbolhas serão visualizadas em cavidades cardíacas esquerdas antes do terceiro ciclo cardíaco. Já na presença de DVIP haverá atraso e o teste será positivo quando ocorrer opacificação do átrio esquerdo em três a seis ciclos após o seu aparecimento nas câmaras cardíacas direitas. A ECC, no entanto, é incapaz de diferenciar dilatações pré-capilares, capilares, pleurais e comunicações arteriovenosas.

A ecocardiografia transtorácica com contraste pode aumentar a sensibilidade de detecção de vasodilatação intrapulmonar em relação à ecocardiografia transtorácica⁽⁹¹⁾, visto poder melhorar a visualização do coração e, em especial, a detecção de shunt intracardiaco através de forame oval patente⁽⁸⁾. Entretanto, é método pouco utilizado por ser invasivo e dispendioso.

A ECC positiva (indicativa de DVIP) pode estar presente em mais de 40% de pacientes cirróticos sem anormalidades de trocas gasosas (gasometria arterial e P(A-a)O₂ normais)⁽¹⁾, sugerindo que leve vasodilatação intrapulmonar, insuficiente para alterar as trocas gasosas e causar SHP, é comum em cirróticos. A história natural da vasodilatação intrapulmonar nesses pacientes é desconhecida.

A frequência de DVIP na casuística de LIMA⁽⁵⁹⁾ foi de 45%. Entretanto, 64% dos pacientes com DVIP não apresentavam alterações da oxigenação arterial, não preenchendo os critérios para o diagnóstico de SHP, mostrando a alta frequência de DVIP em cirróticos sem SHP. Dos pacientes sem SHP, 34% apresentavam DVIP. A positividade da ECC, em cirróticos, é achado bastante prevalente na literatura, com variação de 13% a 47%⁽⁴³⁾. No entanto, a maioria deles não apresenta alterações de trocas gasosas^(1,19). Questiona-se se a positividade da ECC nos cirróticos com DVIP sem SHP poderia corresponder a expressão subclínica da SHP. Devido à escassez de trabalhos prospectivos envolvendo esse grupo específico de pacientes, recomenda-se sua realização de modo a determinar se com o tempo evoluirão com anormalidades de trocas gasosas⁽¹⁾.

Deve ser ressaltado que uma ECC positiva em paciente hipoxêmico com doença pulmonar concomitante não é suficiente para estabelecer o diagnóstico de SHP, porque tanto a vasodilatação intrapulmonar, como o processo pulmonar de base, podem ser responsáveis pelas anormalidades de trocas gasosas. Nesta situação, a cintilografia pulmonar pode auxiliar na diferenciação entre ambas.

Cintilografia Pulmonar com MAA^{99m}Tc

É outro estudo diagnóstico útil para a detecção de DVIP^(31, 32, 93). A maioria dos macroagregados de albumina possui diâmetro superior a 20 µm (maiores, portanto, que o capilar normal) e deveriam ficar impactados na microcirculação intrapulmonar, permitindo a passagem de apenas 3% a 6% dos macroagregados⁽⁹³⁾. A detecção de imagens positivas na cintilografia pulmonar com MAA^{99m}Tc sobre rins e cérebro sugere tanto DVIP, quanto shunt intracardiaco. A grande vantagem desse método sobre a ECC é a sua maior especificidade em identificar SHP, na coexistência de doença pulmonar intrínseca⁽³⁾. Cintilografia positiva em paciente hipoxêmico, com cirrose associada ou não a anormalidades de prova de função pulmonar ou alteração da radiografia de tórax, sugere que significativa vasodilatação intrapulmonar está presente e, portanto, que a SHP está contribuindo com as alterações de trocas gasosas. Entretanto, resultado negativo não exclui o diagnóstico de SHP, porém, em paciente hipoxêmico com vasodilatação pulmonar e doença pulmonar intrínseca,

pode-se sugerir que o papel da vasodilatação como causa da anormalidade de troca gasosa é menos importante.

A cintilografia pulmonar com MAA^{99m}Tc pode ser utilizada para quantificar a fração de shunt e é útil na avaliação de seguimento e/ou resolução da doença, além de ser mais específica que a ECC no diagnóstico de SHP em pacientes com hipoxemia moderada a grave (PaO₂ < 60 mm Hg), sobretudo nos casos associados a doenças cardiopulmonares. Nesses casos, a cintilografia pulmonar permite inferir a contribuição das alterações vasculares nas anormalidades de trocas gasosas.

No trabalho de LIMA⁽⁵⁹⁾, apenas 5% dos cirróticos apresentaram cintilografia pulmonar com MAA^{99m}Tc positiva, todos com SHP, sugerindo que formas mais graves de SHP não são frequentes em nosso meio. ABRAMS et al.⁽³⁾, demonstraram correlação entre fração de shunt determinada pela cintilografia tanto com PaO₂, quanto com P(A-a)O₂, sugerindo ser a cintilografia com MAA^{99m}Tc, um método capaz de avaliar de forma quantitativa a gravidade anatômica das DVIP.

Arteriografia Pulmonar

Trata-se de método diagnóstico invasivo e, por isso, menos utilizado para detecção de DVIP. Apresenta baixa sensibilidade, razão pela qual se mostra pouco útil para rastreamento e identificação das alterações vasculares da SHP. Permite distinguir entre tipo I e tipo II de SHP. Entretanto, muitos pacientes com SHP clinicamente significativa apresentam angiografia normal. Dentre as indicações desse método estão: 1) a utilização terapêutica naqueles raros casos de pacientes com SHP que não respondem à suplementação de oxigênio a 100%, definida arbitrariamente por PaO₂ < 150 mm Hg e shunts anatômicos devido às lesões tipo II que podem ser tratadas com embolização⁽⁷³⁾; 2) na exclusão de embolia pulmonar como causa de hipoxemia não explicada⁽⁴²⁾, e 3) na investigação de hipertensão portopulmonar, rara (<1%) complicação da doença hepática^(56, 64), distinta da SHP. Em contraste aos pacientes com hipertensão pulmonar, as medidas hemodinâmicas na SHP revelam normal ou baixa pressão de artéria pulmonar e resistência vascular pulmonar devido à pequena resistência oferecida pelas DVIP^(5, 25).

Tentando tornar mais clara a investigação diagnóstica da SHP, ABRAMS et al.⁽³⁾ propuseram a seguinte seqüência de investigação (Figura 1).

CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS

A hipoxemia em pacientes com SHP responde, inicialmente, bem à suplementação com oxigênio a um fluxo baixo de 2 a 4 L/min, através de cateter nasal. Posteriormente, suplementação maior passa a ser necessária e, então, pode-se oferecê-la através de cânula transtraqueal⁽⁴⁶⁾.

Farmacoterapia

Embora estas hipóteses ainda não tenham sido provadas, a utilização de medicamentos tem como objetivos: 1) antagonizar o efeito de substância vasodilatadora pulmonar hipotética, e 2) controlar a vasodilatação intrapulmonar por meio de administração de substâncias vasoconstrictoras pulmonares.

Em relação ao arsenal farmacológico, poucos relatos bem sucedidos puderam ser reproduzidos e confirmados:

- simpaticomiméticos e bloqueadores β-adrenérgicos: WOLFE et al.⁽⁹³⁾, descreveram sem sucesso o uso de simpaticomiméticos

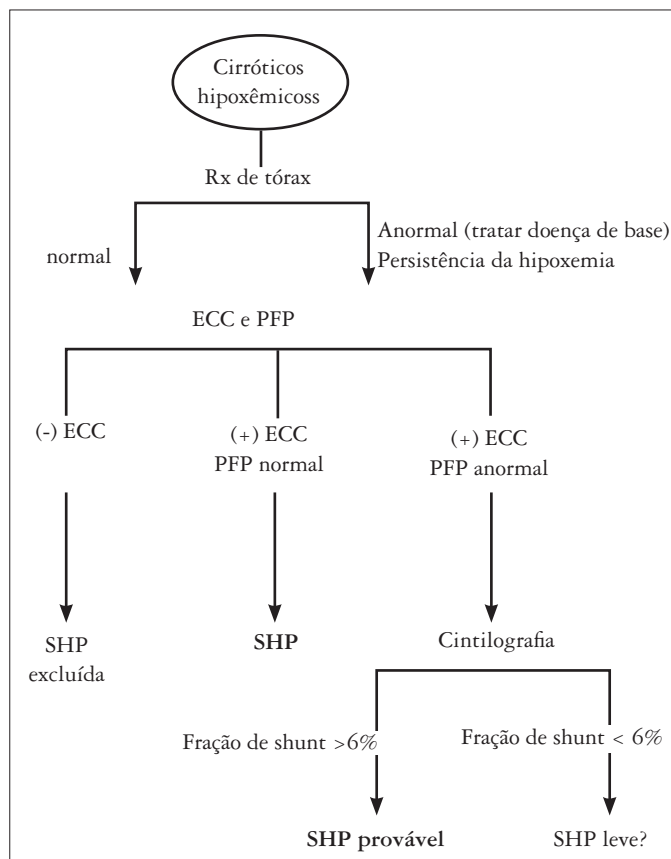


FIGURA 1 - Investigação diagnóstica da SHP (adaptado de ABRAMS et al.⁽³⁾)

(isoproterenol e fenilefrina) e aminofilina na tentativa de melhora da oxigenação arterial. O uso de propranolol na cirrose não parece modificar a oxigenação arterial, a despeito de reduções no débito cardíaco⁽⁶⁾;

- bismesilato de almitrina: a esta droga tem sido atribuída a função de aumentar a vasoconstrição pulmonar hipóxica em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e em estudos animais. Sua utilização na SHP não mostrou benefícios⁽⁴¹⁾;
- bloqueadores estrogênicos: a realização de estudo incluindo 25 pacientes cirróticos e 20 controles demonstrou que a relação estradiol e testosterona livre séricos foi maior nos indivíduos com cirrose e aranhas vasculares⁽⁷²⁾, sugerindo que antagonistas estrogênicos (tamoxifeno) pudessem ter ação no tratamento da SHP. Conquanto, aranhas vasculares sejam comuns em pacientes com SHP, ainda não está determinado se modificações hormonais possam ter algum papel nas vasodilatações pulmonares ou cutâneas;
- plasmaferese: a experiência de KROWKA e CORTESE⁽⁴²⁾ com esta modalidade terapêutica em pacientes com cirrose e hipóxia, não resultou em sucesso;
- inibidores das prostaglandinas: não há evidências da melhora na oxigenação arterial com a administração de indometacina⁽¹⁰⁾;
- análogo da somatostatina (octreotida): apesar de sugerido o efeito do octreotida no fechamento de shunts intrapulmonares avaliados pela cintilografia, KROWKA et al.⁽⁴⁵⁾, bem como SCHWARTZ e POUND⁽⁸⁴⁾, não observaram melhora da PaO₂ após a administração

subcutânea da medicação, nem tampouco melhora dos sintomas e queixas de dispnéia nos pacientes com SHP;

- azul de metileno: agente oxidante que bloqueia a estimulação da guanilato ciclase solúvel pelo ON e, conseqüentemente, seu efeito vasodilatador⁽⁶⁷⁾. Embora com resultados animadores⁽⁸²⁾, estudos com casuísticas maiores são necessários;
- outras substâncias como aspirina⁽⁸⁸⁾, em altas doses, e o inibidor da SON (L-NAME)⁽¹⁶⁾, também têm sido citadas como possíveis opções terapêuticas;
- *Allium sativum*: ABRAMS e FALLON⁽²⁾ observaram uma limitada melhora da oxigenação arterial em 6 de 15 (40%) dos pacientes com SHP após tratamento com alho. A melhora notada parece ter associação com a alicina (componente ativo do alho) e ocorreu, principalmente, em pacientes jovens e naqueles com menor captação extrapulmonar à cintilografia pulmonar.

Até o presente momento não há nenhuma intervenção farmacológica que, consistentemente, melhore a oxigenação arterial e altere as DVIP associadas à SHP^(35, 85).

Shunt portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS)

Partindo-se da premissa de que a hipertensão portal é um dos fatores relacionados à fisiopatogênese da SHP, o TIPS, por atuar diretamente no mecanismo de hipertensão portal, foi proposto como opção terapêutica.

Três relatos de caso têm sugerido que o TIPS pode melhorar as trocas gasosas na SHP. Entretanto, dois deles apresentam limitações: o primeiro, devido ao curto tempo de seguimento dos pacientes⁽⁷⁴⁾, e o segundo, em função da coexistência de hidrotórax hepático⁽⁸⁶⁾. O terceiro demonstrou melhora na oxigenação arterial após 6 meses de colocação do TIPS⁽⁹⁾. No entanto, houve persistência das DVIP avaliadas pela cintilografia pulmonar e aumento do débito cardíaco após o TIPS. Esses achados sugerem que a melhora da oxigenação não foi causada pela reversão das DVIP e sim, mais provavelmente, por melhor redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar nas regiões com normais relações ventilação-perfusão, induzida pelo aumento do débito cardíaco, o que propõe a possibilidade de um efeito deletério da colocação do TIPS naqueles pacientes incapazes de aumentar seu débito cardíaco.

Em oposição, CORLEY et al.⁽²²⁾ demonstraram a ineficácia do TIPS em um caso em que não houve melhora da oxigenação e dois outros pacientes com TIPS funcionantes que desenvolveram SHP.

Embolização arterial

FELT et al.⁽²⁷⁾ relataram o primeiro caso de embolização arterial utilizando molas, em paciente com MAV e hipoxemia refratária associada à CH. Após o procedimento, houve melhora discreta da PaO₂ ao ar ambiente e sob oxigênio a 100%. Apesar de relato de melhora da oxigenação com essa técnica⁽³⁵⁾, esses pacientes necessitam ser cuidadosamente selecionados. Essa opção terapêutica aplica-se especialmente a SHP tipo II (vasodilatações localizadas semelhantes a MAV)⁽⁷³⁾. Há descrição de que lesões discretas possam aparecer num período de meses a anos após a embolização, sugerindo que a melhora da síndrome, com a utilização dessa abordagem, pode ser temporária⁽⁵⁰⁾.

Transplante de Fígado

A primeira descrição de sucesso de Tx em pacientes com SHP foi descrita por STARZL et al.⁽⁸⁹⁾, em 1968. Registraram melhora da

sobrevida de três crianças, uma delas com diagnóstico de carcinoma hepatocelular e as demais com atresia biliar com significante shunt intrapulmonar e hipoxemia. Até 1988, a hipoxemia grave ainda se constituía em contra-indicação ao Tx. Vários fatores apoiaram essa restrição, tais como: aumento da morbidade cirúrgica, necessidade de ventilação mecânica prolongada e todas as suas complicações inerentes, maior mortalidade, possível dano hepático ocasionado pela hipoxemia no fígado transplantado e infarto cerebral devido à embolia gasosa^(30, 94).

Atualmente, as investigações têm mostrado que o Tx pode resultar em resolução completa da SHP e a hipoxemia progressiva é agora considerada uma das indicações de transplante em adultos e crianças^(15, 21, 26, 48). LANGE e STOLLER⁽⁵⁵⁾, relataram os resultados de 53 pacientes com SHP submetidos a transplante e desses, 41 (77,4%) apresentaram resolução da síndrome. Entretanto, o tempo para a normalização da hipoxemia arterial após o transplante é variável, podendo levar até mais de 1 ano⁽⁷⁰⁾, considerando a hipótese de remodelamento vascular.

Um dos pontos cruciais no manuseio desses pacientes durante o transplante é uma eficaz e segura ventilação. A impossibilidade de oxigenação adequada pode levar o paciente ao óbito de forma direta ou indireta, contribuindo com complicações no pós-transplante^(42, 47).

Aqueles pacientes com pior resposta à suplementação de oxigênio, SHP tipo II ($\text{PaO}_2 < 150$ mm Hg), parecem comportar maior risco de mortalidade pós-transplante, ao contrário do tipo I, que teoricamente apresenta maior chance de resolução^(46, 55, 78). Pacientes com grave hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg) têm maior risco de mortalidade pós-transplante (estimada em 30% com 90 dias de transplante)⁽¹³⁾, apesar dos bons resultados obtidos por COLLISSON et al.⁽²¹⁾.

Numa tentativa de estratificar os pacientes com maior risco para o transplante, alguns parâmetros utilizados para determinar a gravidade da anormalidade de oxigenação devem ser levados em consideração: a mensuração da PaO_2 com O_2 inspirado a 100%, mas sobretudo, $\text{PaO}_2 \leq 50$ mm Hg e a quantificação de shunt intrapulmonar $\geq 20\%$ (normal $< 6\%$) através da cintilografia pulmonar^(11, 26, 48).

As principais causas de mortalidade peroperatória associadas à SHP incluem a hipoxemia refratária, falência multiorgânica, hemorragia intracerebral, sepses e trombose de veia porta^(4, 26, 48).

Embora o Tx tenha se tornado uma opção terapêutica para pacientes com SHP, há relatos na literatura da recorrência da síndrome no pós-transplante⁽⁴⁹⁾. No entanto, nesses casos, existe a associação da recrudescência da cirrose com o desenvolvimento da SHP.

Lima B, Martinelli A, França AVC. Hepatopulmonary syndrome. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Arq Gastroenterol* 2004;41(4):250-8.

ABSTRACT – Background - The hepatopulmonary syndrome is characterized by a clinical triad consisting of: 1) hepatic disease and/or portal hypertension, 2) intrapulmonary vascular dilatations, and 3) abnormal arterial oxygenations (partial oxygen pressure < 70 mm Hg or an alveolar-arterial oxygen gradient > 20 mm Hg). Its frequency varies according to the diagnostic methods used. **Objectives** - To review the literature about the pathogeny, diagnosis and treatment of the hepatopulmonary syndrome. **Methods** - A survey of the more relevant Brazilian and international publications on the hepatopulmonary syndrome in MEDLINE. **Results** - The prevalence of the hepatopulmonary syndrome ranges from 4% to 17.5% depending on the diagnostic criteria used. The most commonly associated liver disease is cirrhosis. The alveolar-arterial oxygen gradient seems to be the best parameter for the assessment of the abnormalities of arterial oxygenation. For the detection of intrapulmonary vascular dilatations, contrast echocardiography is the method of choice because it is of easy execution and it can differentiate between the intrapulmonary and intracardiac communications. In the treatment of hepatopulmonary syndrome, it was possible to reproduce and confirm few successful reports using pharmacological therapy and/or intervention radiology. At present, liver transplantation is considered to be the main therapeutic option for these patients, with encouraging results. **Conclusions** - The hepatopulmonary syndrome is a frequent disease that requires blood gas measurements for diagnosis. Liver transplantation is the treatment of choice for patients with the syndrome.

HEADINGS - Hepatopulmonary syndrome, diagnosis. Hepatopulmonary syndrome, etiology. Hepatopulmonary syndrome, therapy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abrams GA, Fallon MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with Allium sativum (garlic). *J Clin Gastroenterol* 1998;27:232-5.
- 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;109:1283-8.
- 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;114:305-10.
- Abrams GA, Rose K, Fallon MB, McGuire BM, Bloomer JR, Van Leeuwen DJ, Tutton, T, Sellers MT, Eckhoff DE, Bynon Jr JS. Hepatopulmonary syndrome and venous emboli causing intracerebral hemorrhages after liver transplantation. *Transplantation* 1999;68:1809-11.
- Agusti AG, Roca J, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Wagner PD, Rodrigues-Roisin R. Effects of propranolol on arterial oxygenation and oxygen transport to tissues in patients with cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:306-10.
- Agusti AG, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas exchange impairment in patients with liver cirrhosis. *Clin Chest Med* 1996;17:49-66.
- 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;139:485-91.
- Aller R, Moya JL, Moreira V, Boixeda D, Cano A, Picher J, Garcia-Rull S, De Luis DA. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci* 1999;44:1243-8.
- Allgaier HP, Haag K, Ochs A, Hauenstein KH, Jeserich M, Krause T, Heilmann C, Gerok W, Rossle M. Hepato-pulmonary syndrome: successful treatment by transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *J Hepatol* 1995;23:102-5.
- Andrivet P, Cadranet J, Housset B, Herigault R, Harf A, Adnot S. Mechanisms of impaired oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency: effects of indomethacin. *Chest* 1993;103:500-7.
- 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;37:192-7.
- Asbert M, Gines A, Gines P, Jimenez W, Claria J, Saló J, Arroyo V, Rivera F, Rodés J. Circulation levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;104:1485-91.
- Babbs C, Warnes TW, Haboubi NY. Non-cirrhotic portal hypertension with hypoxaemia. *Gut* 1998;29:129-31.
- Bashour FA, Miller WF, Chapman CB. Pulmonary venoarterial shunting in hepatic cirrhosis including a case with cirroid aneurysm of the thoracic wall. *Am Heart J* 1961;62:350-8.

15. Battaglia SE, Pretto JJ, Irving LB, Jones RM, Angus PW. Resolution of pulmonary gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology* 1997;25:1228-32.
16. Boker KHW, Hoper M, Lehman M, Fabel H, Manns MP. Effect of nitric oxide synthase inhibitor L-NAME on vascular resistance and arterial oxygenation in patients with hepatopulmonary syndrome [abstract]. *Hepatology* 1994;20 Suppl:333A.
17. Bruneau BG, Bold AJ. Selective changes in natriuretic peptide and early response gene expression in isolated rat atria following stimulation by stretch or endothelin-1. *Cardiovasc Res* 1994;28:1519-25.
18. Caruso G, Catalano D. Esophageal varices and hepatopulmonary syndrome in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1991;12:262-3.
19. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:35-48.
20. Chiesa A, Ciappi G, Baldi L, Chiandussi L. Role of various causes of arterial desaturation in liver cirrhosis. *Clin Sci* 1969;37:803-14.
21. Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH, Cooper CB, Bellamy PE, Vierling JM, Ghobrial RM, Busuttill RM. Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2002;8:925-31.
22. Corley DA, Scharschmidt B, Bass N, Sonnemberg K, Gold W. Lack of efficacy of TIPS for hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997;113:728-31.
23. Davis II HH, Schwartz DJ, Lefracker SS, Susman N, Schainker BA. Alveolar-capillary oxygen disequilibrium in hepatic cirrhosis. *Chest* 1978;73:507-11.
24. De Oliveira ML, Moraes MF, Pinheiro MA, Da Graca JP, Abecasis P. Hepatopulmonary syndrome. *Acta Medica Portuguesa* 1997;10:844-8.
25. Edell ES, Cortese DA, Krowka MJ, Rehder K. Severe hypoxemia and liver disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1631-5.
26. Egawa H, Kasahara M, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Fugita S, Kiuchi T, Hayashi M, Yonemura T, Yoshibayashi M, Adachi Y, Shapiro JA, Tanaka K. Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. *Transplantation* 1999;67:712-7.
27. Felt RW, Kozak BE, Rosch J, Duell BP, Barker AF. Hepatogenic pulmonary angiodyplasia treated with coil-spring embolization. *Chest* 1987;91:920-2.
28. Flückiger M. Vorkommen von trommelschagel formigen Fingerend-phalangen ohne chronische Veranderungen an der Lungen oder am Herzen. *Wien Med Wochenschr* 1884;34:1457.
29. Garcia E, Silvério AO, Brandão ABM, Moreira JS. Função pulmonar na cirrose hepática. *J Pneumol* 1997;23:225-30.
30. Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Shaw BW, Iwatsuki S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation in children: two-year experience with 47 patients. *Pediatrics* 1984;74:140-5.
31. Gates GF, Orme HW, Dore EK. Cardiac shunt assessment in children with macroaggregated albumin technetium-99m. *Radiology* 1974;112:649-53.
32. Genovesi MG, Tierney DF, Taplin GV, Eisemberg H. An intravenous radionuclide method to evaluate hypoxemia caused by abnormal alveolar vessels. Limitation of conventional techniques. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:59-65.
33. Hedenstierna G, Söderman C, Erikson LS, Wahren J. Ventilation-perfusion inequality in patients with non-alcoholic liver cirrhosis. *Eur Respir J* 1991;4:711-7.
34. Heinemann HO, Emirgil C, Mijnsen JP. Hyperventilation and hypoxemia arterial in cirrhosis of the liver. *Am J Med* 1960;28:239-46.
35. Hervé P, Lebre C, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153-66.
36. Hind CR, Wong CM. Detection of pulmonary arteriovenous fistulae in patients with cirrhosis by contrast 2D echocardiography. *Gut* 1981;22:1042-5.
37. Hirata Y, Emori T, Eguchi S, Kanno K, Imai T, Ohta K, Marumo F. Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J Clin Invest* 1993;91:1367-73.
38. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, Batra P, Simmons MS. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 1991;90:693-700.
39. Jiva TM. Unexplained hypoxemia in liver disease: the hepatopulmonary syndrome. *J Crit Illn* 1994;9:934-47.
40. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977;72:305-9.
41. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: what are we learning from interventional radiology, liver transplantation, and other disorders? *Gastroenterology* 1995;109:1009-13.
42. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: recent literature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6(4 Suppl 1):S31-5.
43. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000;46:1-4.
44. Krowka MJ. Pulmonary manifestations of chronic liver disease. *Clin Pulm Med* 2000;7:24-9.
45. Krowka MJ. Caveats concerning hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2001;34:756-8.
46. Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clin Proc* 1987;62:164-73.
47. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation [editorial]. *Hepatology* 1990;11:138-42.
48. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: classification by arterial oxygenation and pulmonary angiographic appearance. *Chest* 1992;124 Suppl:124.
49. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994;105:1528-37.
50. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993;104:515-21.
51. Krowka MJ, Porayco MK, Plevak DJ, Pappas CS, Steers JL, Krom RAF, Wiesner RH. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* 1997;72:44-53.
52. Krowka MJ, Tajik J, Dickson ER, Wiesner RH, Cortese DA. Intrapulmonary vascular dilations (IPVD) in liver transplant candidates: screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. *Chest* 1990;97:1165-70.
53. Krowka MJ, Wiseman GA, Steers JL, Wiesner RH. Late recurrence and rapid evolution of severe hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999;5:451-3.
54. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:521-9.
55. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome: effect of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996;17:115-23.
56. Lebre C, Capron JP, Dheumeaux D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:849-56.
57. Lee KN, Lee HJ, Shin HH, Webb WR. Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central e peripheral pulmonary vasculature. *Radiology* 1999;211:549-53.
58. Leivas A, Jimenez W, Lamas S, Bosch-Marce M, Oriola J, Claria J, Arroyo V, Rivera F, Rodés J. Endothelin-1 does not play a major role in the homeostasis of arterial pressure in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 1995;108:1842-8.
59. 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.
60. Liu L, Zhang M, Luo B, Abrams GA, Fallon MB. Biliary cyst fluid from common bile duct-ligated rats stimulates endothelial nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells: a potential role in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2001;33:722-7.
61. 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;29:571-8.
62. Martinez GP, Barbera JA, Navasa M, Roca J, Visa J, Rodriguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol* 1999;30:882-9.
63. Martinez GP, Barbera JA, Visa J, Rimola A, Pare JC, Roca J, Navasa M, Rodés J, Rodriguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* 2001;34:651-4.
64. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis* 1983;127:437-41.
65. Meltzer RS, Tickner EG, Popp RL. Why do the lungs clear ultrasonic contrast? *Ultrasound Med Biol* 1980;6:263-9.
66. Miller WF, Scacci R, Gast LR. Laboratory evaluation of pulmonary function. Philadelphia: Lippincott; 1987.
67. Moncada S, Palmer RM, Gryglewski RJ. Mechanisms of action of some inhibitors of endothelium-derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:9164-8.
68. Moore K, Wendon J, Frazer M, Karani J, Williams R, Badr K. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:1774-8.
69. Parolin MB, Coelho JCU, Puccinelli V, Schulz GJ, Souza AM, Barros JA. Prevalência da síndrome hepatopulmonar em candidatos a transplante hepático. *Arq Gastroenterol* 2002;39:11-6.
70. Philit F, Wiesendanger T, Gille D, Boillot O, Cordier J. Late resolution of hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Respiration* 1997;64:173-5.
71. Pinzani M, Milani S, DeFranco R, Grappone C, Caligiuri A, Gentilini A, Tosti-Guerra C, Maggi M, Failli P, Ruocco C, Gentilini P. Endothelin-1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 1996;110:534-48.
72. Pirovino M, Linder R, Boss C, Köchli HP, Maheler F. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary, microscopical and hormonal investigations. *Klin Wochenschr* 1988;66:298-302.
73. Poterucha JJ, Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA, Stanson AW, Krom RAF. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology* 1995;21:96-100.
74. Riegler JL, Lang KA, Johnson SP, Westerman JH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:978-83.
75. Robin ED, Laman D, Horn BR, Theodore J. Platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular lungs shunts. *N Engl J Med* 1976;294:941-3.
76. Rodman T, Sobel M, Close HP. Arterial oxygen unsaturation and the ventilation-perfusion defect of Laënnec's cirrhosis. *N Engl J Med* 1960;263:73-7.

77. 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;7:839-42.
78. Rodriguez-Roisin R, Roca J. Hepatopulmonary syndrome: the paradigm of liver-induced hypoxaemia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997;11:387-406.
79. Rodriguez-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;135:1085-92.
80. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Scappaticci E, Morello M, Bergerone S, Ottobrelli A, Cerutti E, Polizzi S, Bucca C. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;129:375-8.
81. Saunders KB, Fernando SSD, Dalton HR, Joseph A. Spontaneous improvement in a patient with the hepatopulmonary syndrome assessed by serial exercise tests. *Thorax* 1994;49:725-7.
82. Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S, Lehr S, Müller C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;133:701-6.
83. Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:1-13.
84. Schwartz SM, Pound DC. Hepatopulmonary syndrome: failure of response to somatostatin analogue [abstract]. *Gastroenterology* 1992;102 Suppl:882A.
85. Scott VL, Dodson SF, Kang Y. The hepatopulmonary syndrome. *Surg Clin North Am* 1999;79:23-41.
86. Selim KM, Akriviadis EA, Zuckerman E, Chen D, Reynolds TB. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a successful treatment for hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol* 1998;93:455-8.
87. Shub C, Tajik AJ, Seward JB, Dines DE. Detecting intrapulmonary right-to-left shunt with contrast echocardiography. Observations in a patient with diffuse pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc* 1976;51:81-4.
88. Song JY, Choi JY, Ko JT, Bae EJ, Kim HS, Noh CI, Yoon YS. Long-term aspirin therapy for hepatopulmonary syndrome. *Pediatrics* 1996;97:917-20.
89. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Moon JB, Fulginiti VA, Cotton EK, Porter KA. Extended survival in three cases of orthotopic homotransplantation of human liver. *Surgery* 1968;63:549-63.
90. Stoller J, Lange PA, Westveer M, Carey W, Vogt D, Henderson M. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation—the Cleveland Clinic experience. *West J Med* 1995;163:133-8.
91. Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Treppe C, Ducerf C. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest* 1997;111:1236-40.
92. West JB, Wagner PD. Pulmonary gas exchange. In: West JB, editor. *Bioengineering aspects of the lung*. New York: Marcel Dekker; 1977. p.361-4.
93. 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;63:746-54.
94. Zitelli BJ, Malatack JJ, Gartner JC Jr, Urbach AH, Williams L, Miller JW, Kirkpatrick B. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation. *Pediatrics* 1986;78:559-65.

Recebido em 11/12/2003.

Aprovado em 30/4/2004.