

## Síndrome Hepatopulmonar

### Hepatopulmonar Syndrome

AMÉRICO DE OLIVEIRA SILVÉRIO<sup>1</sup>, CRYSTHYAN MAGNO DE JESUS SIQUEIRA<sup>2</sup>, RAONI MACHADO COUTINHO<sup>2</sup>, ÉRIKA OLIVEIRA MILANEZ,<sup>2</sup> SILVANO NAVES<sup>3</sup>, LORENA BARBOSA MORAIS FONSECA<sup>4</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** A síndrome hepatopulmonar (SHP), caracterizada pela tríade de doença hepática, hipoxemia e comunicações arteriovenosas intrapulmonares (CAVI), é considerada uma indicação para o transplante hepático. Nosso objetivo é avaliar a prevalência da SHP no nosso meio. **Métodos:** Avaliamos 40 pacientes com cirrose, sem doença cardiopulmonar, nos quais realizamos gasometria arterial com o paciente em repouso e respirando em ar ambiente e a pesquisa de CAVI pela ecocardiografia com contraste (ECC). **Resultados:** A SHP foi encontrada em 9/40 (22,5%) e em 10/40 (25,0%), e embora houvesse a presença de CAVI, os mesmos não apresentavam hipoxemia, assim como em 4/40 (10,0%) observamos hipoxemia sem a presença de CAVI. Os pacientes foram divididos em: grupo A, com 9 (22,5%) pacientes portadores da SHP, sendo 5 (55,6%) masculinos com a média de 48,2 ± 8,5 anos; e grupo B, 31 (77,5%) pacientes sem SHP, 18 (58,1%) masculinos com média 48,7 ± 12,6 anos ( $p > 0,05$ ). Os pacientes do grupo A apresentavam maior hipoxemia ( $\text{PaO}_2 = 73,3 \pm 7,3\text{mmHg}$  e gradiente alvéolo-arterial de oxigênio de  $34,5 \pm 11,9\text{mmHg}$ ) quando comparados com os do grupo B ( $91,8 \pm 8,6\text{mmHg}$  e  $10,1 \pm 8,8\text{mmHg}$ ) ( $p < 0,0001$ ). **Conclusão:** Nossos achados sugerem que a SHP é comum nos cirróticos (22,5%). E que nessa população a hipoxemia é multifatorial.

**Unitermos:** Cirrose Hepática, Síndrome Hepatopulmonar, Hipoxemia.

#### SUMMARY

**Introduction:** The hepatopulmonary syndrome (HPS), characterized by the triad of liver disease, hypoxemia and intrapulmonary arteriovenous communications (IAVC), is considered a guidemark for liver transplantation. Our goal is to assess the prevalence of HPS in our midst. **Methods:** We evaluated 40 patients with cirrhosis without cardiopulmonary disease, in which we performed arterial blood gases analysis with the patient at rest breathing room air and researched IAVC submitting them to contrast echocardiography (CEC). **Results:** The HPS was found in 9/40 (22.5%) and in 10/40 (25.0%), although there was the presence of IAVC, they did not have hypoxemia. Just as in 4/40 (10.0%) we observed the presence of hypoxemia without IAVC. Patients were divided into Group A, represented by 9 (22.5%) patients with HPS, in which 5 (55.6%) were male with an average of age of 48.2 ± 8.5 years old. Group B was composed by 31 (77.5%) patients without HPS, in which 18 (58.1%) of them were male with an average of age of 48.7 ± 12.6 years old ( $p > 0.05$ ). Patients in group A had greater hypoxemia ( $\text{PaO}_2 = 73.3 \pm 7.3\text{mmHg}$  and alveolar-arterial gradient of oxygen =  $34.5 \pm 11.9\text{mmHg}$ ) compared with group B ( $91.8 \pm 8.6\text{mmHg}$  and  $10.1 \pm 8.8\text{mmHg}$ ) ( $p < 0.0001$ ). **Conclusion:** Our findings suggest that HPS is common in cirrhotic patients (22.5%). And that hypoxemia in this population is multifactorial.

**Keywords:** Liver Cirrhosis, Hepatopulmonary Syndrome, Hypoxemia.

1. Professor Assistente do Departamento de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás) e da Universidade Federal de Goiás e Médico da Seção de Gastroenterologia do Hospital Geral de Goiânia (HGG). 2. Acadêmicos do Curso de Medicina. 3. Médico Ecocardiografista do HGG. 4. Chefe da Seção de Pneumologia do HGG. **Endereço para correspondência:** Américo de Oliveira Silvério - Rua SB-41, quadra 41, lote 9, Condomínio Portal do Sol 2, Goiânia, Goiás - Brasil - CEP: 74884-651/ e-mail: americossilverio@hotmail.com. **Enviado em:** 02/05/2012. **Aprovado em:** 26/06/2012.

## INTRODUÇÃO

A síndrome hepatopulmonar (SHP) é definida como a tríade de doença hepática, aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (com ou sem hipoxemia) e vasodilatações intrapulmonares.<sup>1,2</sup> A associação entre hipocratismo digital (HD), cianose e cirrose hepática é reconhecida há muitos anos.<sup>3-6</sup>

A primeira descrição associando hipoxemia e cirrose hepática foi feita por Flückiger em 1884 (citado por 5). O autor descreveu o caso de uma paciente com 37 anos, que apresentava cianose e HD há 5 anos.

A necropsia demonstrou a presença de cirrose hepática, que o autor acreditava ser devido à sífilis, não pôde ser demonstrada nenhuma doença cardíaca, bem como alterações no parênquima pulmonar; todavia, as veias pulmonares estavam grandemente dilatadas.<sup>5</sup>

Rydell e Hoffbauer<sup>5</sup> foram os primeiros a sugerir que a hipoxemia arterial, observada nos cirróticos, poderia ser decorrente da presença de comunicações artério-venosas intrapulmonares (CAVI).<sup>5</sup> Os autores descreveram em detalhes o caso clínico e os achados de necropsia de um jovem de 22 anos, com "cirrose juvenil".

A necropsia demonstrou a presença de fistulas artério-venosas pulmonares difusas com dilatação das veias pulmonares e comunicações diretas entre as grandes artérias e veias pulmonares próximas ao hilo.<sup>5</sup>

Em 1977, Kennedy e Knudson,<sup>7</sup> relataram o caso de um paciente com cirrose que apresentava hipoxemia arterial agravada pelo exercício.

Foram os primeiros a utilizar a nomenclatura "síndrome hepatopulmonar", em analogia à já conhecida síndrome hepatorenal, por acreditarem tratar-se de semelhante mecanismo etiopatogênico.<sup>7</sup>

A causa da hipoxemia arterial nas hepatopatias crônicas tem sido atribuída a vários mecanismos - CAVI, comunicações porto-pulmonares, alterações na difusão alvéolo-capilar de oxigênio e alterações na relação ventilação/ perfusão.<sup>8-10</sup>

Destas alterações, as dilatações vasculares intrapulmonares parecem ser a causa mais provável da dessaturação de oxigênio que ocorre nas doenças hepáticas crônicas.<sup>11</sup>

O presente estudo tem por objetivo observar a prevalência da SHP em nosso meio, correlacionando-a com as manifestações clínicas da cirrose.

## PACIENTES E MÉTODOS

Avaliamos prospectivamente 45 pacientes com diagnóstico de cirrose hepática atendidos no Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Geral de Goiânia. O diagnóstico de cirrose hepática foi baseado em critérios clínico-laboratoriais (história, exame físico, dados bioquímicos e achados ecográficos e/ou tomográficos de abdome) e/ou histológico.

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos portadores de hepatopatia crônica, com idade superior a 18 anos, que não apresentavam evidências de cardiopatia ou pneumopatia e que concordaram voluntariamente em participar da pesquisa. A exclusão de doença cardíaca ou pulmonar foi baseada nos resultados do eletrocardiograma, raio-X de tórax, ecocardiografia simples e sorologia para doença de Chagas.

Estes pacientes foram submetidos a uma entrevista clínica e ao exame físico. Amostras de sangue foram colhidas para realizar exames laboratoriais. A gasometria arterial foi coletada com paciente sentado e respirando ar ambiente. O gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (GAA) foi calculado pela equação do gás alveolar. Posteriormente, foram realizados eletrocardiograma, raio-X de tórax, ecocardiografia simples e ecocardiografia com contraste (ECC).

Consideramos como portadores da SHP os pacientes que apresentavam os seguintes critérios: presença de hepatopatia crônica, anormalidades na oxigenação arterial ( $GAA \geq 15$  mmHg) e evidência de CAVI, demonstrado pela ECC.<sup>2</sup>

Para a pesquisa das CAVI, utilizamos a ECC, realizada por um mesmo pesquisador, com experiência na técnica de microbolhas. A técnica baseia-se na infusão rápida de 10ml de solução fisiológica (NaCl a 0,9%), na veia antecubital direita,<sup>12</sup> após sua agitação e produção das microbolhas. Estas devem ser visualizadas nas câmaras cardíacas direitas, com auxílio de um transdutor posicionado na região paraesternal esquerda, pois são ecogênicas. Em condições normais, as microbolhas ficam retidas no leito capilar pulmonar; já em pacientes com VDI são visualizadas no átrio esquerdo em 3 a 6 ciclos cardíacos após serem observadas nas câmaras direitas.<sup>12</sup> O seu aparecimento antes do terceiro ciclo sugere a presença de comunicação intracardíaca.<sup>12</sup>

Nosso trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa humana e animal do HGG.

Os cálculos estatísticos foram feitos utilizando o programa Epi Info 3.5.2 (Centers for Disease Control Epidemiology Program Office, Atlanta, Georgia). Para avaliar a associação entre variáveis categóricas qualitativas foi utilizado o teste qui-

quadrado de Pearson, com a correção pelo teste de Yates, quando necessário. Utilizamos o teste de Kruskal-Wallis para testar a correlação de variáveis quantitativas independentes. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão (DP) e o nível de significância utilizado em todos os testes foi fixado em 5%.

## RESULTADOS

Dos 45 pacientes inicialmente avaliados cinco foram excluídos (dois por apresentarem comunicação atrioventricular, dois por não apresentarem adequada janela acústica para realizar a ECC e um por não ter concluído o protocolo). Os 40 (88,9%) pacientes restantes compuseram nosso grupo de estudo.

Os 40 pacientes foram divididos em grupo A, composto por 9/40 (22,5%) pacientes que apresentavam SHP, dos quais 5/9 (55,6%) foram do gênero masculino e com a média de idade de  $48,2 \pm 8,5$  anos; e em grupo B, composto por 31/40 (77,5%) pacientes sem SHP, dos quais 18/31 (58,1%) foram do gênero masculino e com a média de idade de  $48,7 \pm 12,6$  anos ( $p > 0,05$ ). Os dados demográficos dos dois grupos estão resumidos na Tabela 1.

**Tabela 1. Dados demográficos e características clínicas dos 40 pacientes de acordo com a presença da Síndrome Hepatopulmonar.**

	Grupo A (com SHP)	Grupo B (sem SHP)	<i>p</i>
n (%)	9 (22,5%)	31 (77,5%)	
Sexo M/F	5/4	18/13	ns
Idade (X $\pm$ dp)	$48,2 \pm 8,5$	$48,7 \pm 12,6$	ns
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	$73,3 \pm 7,3$	$91,8 \pm 8,6$	0,0001
GAA (mmHg)	$34,5 \pm 11,9$	$10,1 \pm 8,8$	0,0001

DVI = dilatações vasculares intrapulmonares; PaO<sub>2</sub> = pressão parcial arterial de oxigênio; GAA = gradiente alvéolo-arterial de oxigênio; SHP = síndrome hepatopulmonar; ns = não significante.

A SHP foi encontrada em 9/40 (22,5%) pacientes, em 10/40 (25,0%) pacientes embora houvesse a presença de CAVI os mesmos não apresentavam hipoxemia, portanto, não preenchem os critérios diagnósticos para a síndrome. Assim como observamos hipoxemia (PaO<sub>2</sub> < 70mmHg e/ou GAA > 20mmHg) em 4/40 (10,0%) sem a presença de CAVI. Ao avaliarmos os dados gasométricos dos pacientes destes dois grupos, obser-

vamos que os pacientes do grupo A apresentaram menor PaO<sub>2</sub> ( $73,3 \pm 7,3$ mmHg) e maior GAA ( $34,5 \pm 11,9$ mmHg) quando comparados com os pacientes do grupo B ( $91,8 \pm 8,6$ mmHg e  $10,1 \pm 8,8$ mmHg respectivamente). Estas diferenças foram estatisticamente significativas ( $p < 0,0001$ ) - Tabela 1.

O vírus da hepatite C isolado ou associado ao consumo de álcool foram os agentes etiológicos mais comuns da cirrose, estando presentes em 23/40 (57,5%) e em 18/40 (45,0%) respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de SHP e a etiologia da cirrose ( $p = 0,2$ ) - Tabela 2.

**Tabela 2. Correlação entre a presença de síndrome hepatopulmonar e a etiologia da cirrose.**

Etiologia	Grupo A (com SHP)	Grupo B (sem SHP)	<i>p</i>
Número de pacientes	9 (22,5%)	31 (77,5%)	
HVC	5 (55,6%)	11 (35,5%)	ns
Álcool	0	10 (32,3%)	ns
Álcool e vírus	3 (33,3%)	5 (15,2%)	ns
HVB	0	2 (6,5%)	ns
Hemocromatose	0	1 (3,2%)	ns
Cirrose biliar primária	0	1 (3,2%)	ns
Criptogênica	1 (11,1%)	1 (3,2%)	ns

HVC = vírus da hepatite C; HVB = vírus da hepatite B; SHP = síndrome hepatopulmonar; ns = não significante ( $p = 0,2$ ).

O índice de Child-Pugh A foi observado em 36/40 (90,0%) dos pacientes, portanto não permitindo estabelecer correlação entre a presença da SHP e o índice de Child-Pugh.

## DISCUSSÃO

Os pacientes com cirrose podem apresentar uma grande variedade de doenças pulmonares. Sabe-se que doenças pulmonares ditas comuns, como bronquite crônica, são relativamente frequentes em pacientes cirróticos, especialmente entre os alcoolistas, que normalmente também são fumantes e apresentam episódios de infecções pulmonar.<sup>13-15</sup> Algumas complicações clínicas comuns nos cirróticos podem por si só interferir com a função pulmonar. A ascite tensa, por exemplo, eleva o diafragma e limita o seu movimento, diminuindo a ventilação pulmonar e prejudicando as trocas gasosas. Frequentemente

esta complicação também vem acompanhada de derrame pleural.<sup>13</sup> Uma série de outras alterações na função pulmonar pode estar presente na cirrose e levar à insuficiência respiratória e significativa hipoxemia arterial. Ademais, certos tipos de cirrose podem estar associadas a doenças específicas do pulmão, como é o caso da cirrose biliar primária e alveolite fibrosante ou a deficiência de alfa-1 anti-tripsina e enfisema pulmonar.<sup>14,16</sup>

Na vasculatura pulmonar também podemos observar alterações decorrentes da doença hepática crônica. Podem surgir hipertensão pulmonar idiopática, anastomoses entre a circulação portal e a pulmonar e a SHP.<sup>14,15</sup>

A SHP pode ser caracterizada pela tríade clínica que inclui doença hepática, anormalidades nas trocas gasosas ( $GAA > 15 \text{ mmHg}$ ) e a presença de dilatações vasculares pulmonares.<sup>1,2,9,17</sup> Outras anormalidades pulmonares (por exemplo, derrame pleural, doença pulmonar obstrutiva crônica) podem coexistir com a SHP, dificultando o seu diagnóstico.<sup>1,18</sup>

As manifestações clínicas da SHP são características, entretanto, não são exclusivas da síndrome.<sup>9</sup> Os sinais e sintomas de doença hepática são a forma mais comum de apresentação dos pacientes, que posteriormente serão diagnosticados como portadores dessa síndrome. Krowka e Cortese<sup>19</sup> estudaram 22 pacientes portadores da SHP, dos quais 18 (82%) apresentaram ascite, sangramento gastrointestinal, hepatoesplenomegalia ou icterícia, como motivo principal que os levaram à busca de auxílio médico. A dispneia foi o sintoma de apresentação nos outros quatro (18%) pacientes, sendo que a doença hepática somente foi diagnosticada nas avaliações subsequentes.<sup>19</sup>

Mais comumente, a SHP apresenta-se em pacientes com doença hepática crônica, tais como cirrose criptogênica, cirrose alcoólica, hepatite crônica ativa e cirrose biliar primária.<sup>19</sup> Todavia, o achado de SHP em pacientes com hipertensão portal não-cirrótica<sup>20</sup> sugere que o aumento da pressão no sistema porta possa ser um fator determinante dessa síndrome.<sup>9</sup> A dispneia, que é o sintoma pulmonar mais comum, pode ser agravada pelo exercício.<sup>21</sup> Alguns pacientes podem apresentar platipneia, ou seja, dispneia quando os pacientes assumem a posição supina e que alivia com o decúbito dorsal, e/ou ortodeóxia, caracterizada pela dessaturação da oxigenação arterial (hipoxemia arterial) maior que  $3 \text{ mmHg}$  quando o paciente assume a posição ereta.<sup>22,23</sup> A presença destes sintomas reflete a gravidade da dilatação vascular pulmonar, a qual predominaria nos terços inferiores de ambos os pulmões.<sup>24</sup> Embora a ortodeóxia seja um achado clínico característico não é patognomônico da síndrome.<sup>1,10</sup> Acomete aproximadamente 25 a 88% dos pacientes com SHP tanto quando respirando em ar ambiente, quanto inspirando  $\text{O}_2$  a 100%.<sup>1,22</sup> A presença de aranhas vasculares cutâneas é um achado frequente e tem forte correlação com a síndrome.<sup>25</sup>

Elas têm sido consideradas como marcadores de envolvimento extra-hepático em paciente com cirrose hepática.<sup>5,25</sup> Embora as aranhas vasculares cutâneas possam ser encontradas em pacientes sem a SHP, parece haver uma correlação entre a sua presença e a existência de CAVI.<sup>12,25</sup> Todavia, alguns autores não encontraram relação entre as AV e a SHP.<sup>22,26</sup>

Parece não haver correlação entre a SHP e medidas bioquímicas de função hepática (tempo de protrombina, albumina, bilirrubina, enzimas hepáticas), nem tampouco, com a presença de ascite ou sangramento gastrointestinal.<sup>18,19,22</sup> No presente estudo, o pequeno número de pacientes com índice de Child-Pugh B e C não nos permitiu estabelecer relação entre a severidade da doença hepática e a SHP.

A fisiopatogenia da vasodilatação intrapulmonar permanece incerta. Vários mecanismos têm sido postulados para explicá-la,<sup>10</sup> incluindo um desequilíbrio entre as substâncias vasodilatadoras (como o óxido nítrico -ON, fator atrial natriurético, substância P, fator ativador de plaquetas e glucagon) e vasoconstritoras (como a endotelina, tirosina, serotonina, prostaglandina  $\text{F}_2\alpha$  e angiotensina I) normalmente presentes na circulação. Esta situação resulta em um predomínio das vasodilatadoras, ou um aumento na sensibilidade ao nível do endotélio pulmonar a um fator vasodilatador produzido ou não metabolizado pelo fígado doente, ou uma hiporresponsividade às substâncias vasoconstritoras.<sup>1,8-10,15,23,27</sup>

Mayoral e *col.*<sup>28</sup> observaram que dois pacientes cirróticos com SHP apresentavam aumento no nível de ON expirado, quando comparado com cirróticos sem SHP e com controles normais, e que tanto a  $\text{PaO}_2$  quanto o nível de ON retornavam ao normal após o transplante hepático.<sup>28</sup> Rolla e *col.*<sup>29</sup> demonstraram que a inibição do ON pelo azul de metileno (um agente oxidante que bloqueia a estimulação da guanilato ciclase pelo ON e, por conseguinte, o seu efeito) resultou em aumento da pressão arterial sistêmica, diminuição do *shunt* intrapulmonar e moderada melhora da hipoxemia de um paciente com cirrose alcoólica e SHP.<sup>29</sup>

Certamente o ON não pode explicar todos os achados da SHP nos pacientes com CAVI. Outros fatores angiogênicos podem ser cruciais no desenvolvimento das dilatações vasculares.<sup>9</sup>

A hipoxemia é um achado clínico relativamente comum nos pacientes com doença hepática avançada, acometendo aproximadamente a metade dos cirróticos submetidos ao transplante hepático.<sup>9</sup> Entretanto, a incidência de hipoxemia ( $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ ) associada a CAVI, ou seja a presença da SHP, é menos comum, variando de 5 a 33%.<sup>22,30-32</sup> A presença de hipoxemia grave ( $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ ), em um paciente com hepatopatia, sugere fortemente o diagnóstico de SHP.<sup>9</sup> No nosso

estudo, os pacientes com SHP apresentaram uma média de PaO<sub>2</sub> de 75,4 ± 8,0mmHg ) e maior GAA 31,9 ± 12,8mmHg (variando de 15,9 a 56,4mmHg) quando comparados com os pacientes do grupo B (92,3 ± 8,7mmHg e 9,6 ± 8,9mmHg, respectivamente) - (p<0,0001).

Durante anos acreditou-se que a hipoxemia observada na SHP fosse causada, exclusivamente, pelo *shunt* intrapulmonar verdadeiro.<sup>5,33</sup> Entretanto, isso é apenas parcialmente verdade, pois alguns pacientes respondem à suplementação com O<sub>2</sub> a 100%, e, como é sabido, os pacientes com *shunt* intrapulmonar verdadeiro não respondem à suplementação com oxigênio. Por este motivo, o termo "dilatação intrapulmonar" é preferido ao termo "*shunt* intrapulmonar".<sup>9</sup>

Observamos que embora 10/40 (25,0%) pacientes apresentassem CAVI, os mesmos não eram hipoxêmicos, portanto, não preenchiam os critérios diagnósticos da SHP. Assim como 4/40 (10,0%) pacientes apresentavam hipoxemia (GAA>15mmHg) porém não apresentavam CAVI.

Tais achados sugerem que a hipoxemia nos cirróticos seja multifatorial, sendo causada não só pelas dilatações vasculares intrapulmonares, mas também por alterações na difusão alvéolo-capilar e por desequilíbrio na relação ventilação/perfusão alveolar (VA/Q).<sup>8,9,34</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Krowka, M.J., Cortese, D.A. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest*. 1994;105:1528-37.
2. Rodriguez-Roisin, R; Krowka, MJ; Hervé, Ph; Fallon, M.B; *et al.* – Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24:861-80.
3. Ratnoff, O.D., Patek Jr., A.J. The natural history of Laennec's cirrhosis of the liver. *Na analysis of 386 cases. Medicine*. 1942;21:207-68.
4. Rodman, T., Hurwitz, J.K., Pastor, B.H., Fechar, *Hp*. Cyanosis, clubbing and arterial oxygen unsaturation associated with Laennec's cirrhosis. *Am. J. Med. Sci*. 1959;238:534-41.
5. Rydell, R., Hoffbauer, F.W. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in Juvenile cirrhosis. *Am. J. Med*. 1956;21:450-60.
6. Stein, H., Stein, S. Digital clubbing in cirrhosis of the liver. *Lancet*, 1961;2:999-1000.
7. Kennedy, T.C., Knudson, R.J. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest*. 1977;72:305-9.
8. Agustí, A.G.N., Roca, J., Rodriguez-Roisin, R. Mechanisms of gas exchange impairment in patients with liver cirrhosis. *Clin. Chest Med.*, 1996;17:49-66.
9. Castro, M., Krowka, M.J. Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin. Chest Med*. 1996;17:35-48.
10. Lange, P.A., Stoller, J.K. The hepatopulmonary syndrome. *Ann. Intern. Med*. 1995;122:521-9.
11. Schraufnagel, D.E., Kay, J.M. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin. Chest Med*. 1996;17:1-15.
12. Shub, C., Tajik, A.J., Seward, J.B., Dines, DE. Detecting intra-pulmonary patient with diffuse pulmonary arteriovenous fistulas right-to-left shunt with contrast echocardiography. *Observations in a. Mayo Clin. Proc.*, 1976;51:81-4.
13. Agustí AGN, Roca J, Rodriguez-Roisin R *et al.* The lung in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1990;10:251-7.
14. Garcia, E & Silvério, AO. Fígado e distúrbios respiratórios. In Silva, LCC. *Conduas em pneumologia*. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2001:783-800.
15. Jiva TM. Unexplained hypoxemia in liver disease: The Hepato-pulmonary syndrome. *J Crit Illness* 1994;9:934-47.
16. Krowka MJ, Cortese da. Hepatopulmonary syndrome: Classification by arterial oxygenation and pulmonary angiographic appearance. *Chest* 1992;102:124S.
17. Rodriguez-Roisin R, Agustí AGN, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992;47:897-902.
18. Silvério, AO; Garcia, E & Rosa, H. Síndrome hepatopulmonar. In Mattos, AA & Dantas, W. *Compêndio de hepatologia*. São Paulo: Fundação Byk, 2a ed., 2001: 685-96.
19. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese da. Hepatopulmonary syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993;104:515-21.
20. Babbs C, Warnes TW, Haboubi NY. Non-cirrhotic portal hypertension with hypoxemia. *Gut* 1988;29:129-131.
21. Agustí AGN, Roca J, Rodriguez-Roisin R *et al.* Pulmonary hemodynamics and gas exchange during exercise in liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:485-91.
22. Fallon, MB; Krowka, MJ; Brown, RS; Trotter, JF; Zacks, S; Roberts, KE *et al.* Impact of Hepatopulmonary Syndrome on Quality of Life and Survival in Liver Transplant Candidates. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1168-75.
23. Robin ED, Laman D, Horn BR, Theodore J. Platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular lung shunts. *N Eng J Med* 1976;294:941-3.

24. Riegler JL, Lang KA, Johnson SP, Westerman JH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:978-83.
25. Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agusti AGN, Mastai R, Wagner PD, Bosch J. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am J Respir Dis* 1987;135:1085-92.
26. Lima, BLG; França, AVC; PAZIN-Filho, A; Araújo, WM; Martinez, JAB; Maciel, BC; *et al.* Frequency, Clinical Characteristics, and Respiratory Parameters of Hepatopulmonary Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:42-8.
27. Huang YT, Lin HC, Yu PC *et al.* Decreased vascular reactivity of portal vein in rats with portal hypertension. *J Hepatol* 1996;24:194-9.
28. Mayoral V, Higgenbottam T, Cremona G, Alexander G, Demoncheaux E, Borland C, *et al.* Exhaled nitric oxid (NO) is elevated in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1994;149:A26.
29. Rolla G, Bucca C, Brussino L. Methylene blue in the hepatopulmonary syndrome. *N Engl J Med* 1994;331:1098.
30. 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.
31. Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 1992;70:516-9.
32. Krowka MJ, Tajik J, Dickson ER. Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in liver transplant candidates. Screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. *Chest* 1990;97:1165-70.
33. Silverman A, Cooper MD, Moller JH, Good RA. Syndrome of cyanosis, digital clubbing, and hepatic disease in siblings. *J Pediatrics* 1968;72:70-80.
34. Garcia E, Silvério AO, Brandão ABM, Moreira JS. Função pulmonar na cirrose hepática. *J Pneumol* 1997;23:225-30.