

Transplante Hepático na Síndrome Hepatopulmonar

Maria Clara Santini^{1*} , Olival Lucena¹ , Bruna Schwambach¹ , Laura Barbosa¹ ,
Letícia Cardoso¹ , Luana Ribeiro¹ , Sofia Andrade¹ 

1. Universidade de Pernambuco  – Faculdade de Ciências Médicas – Departamento de Pesquisa – Recife (PE) – Brasil.

*Autor correspondente: clara.santinib@gmail.com

Editora de Seção: Ilka de Fátima Santana F. Boin 

Recebido: Out. 8, 2025 | Aprovado: Out. 30, 2025

RESUMO

Introdução: A síndrome hepatopulmonar [*hepatopulmonary syndrome* (HPS)] resulta da associação entre doença hepática, dilatações vasculares intrapulmonares e hipoxemia, configurando complicação relevante da cirrose. O transplante hepático [*liver transplantation* (LT)] é o único tratamento curativo; no entanto, pacientes com HPS apresentam maior risco de mortalidade na espera, motivo pelo qual recebem pontos de exceção no escore Model for End-Stage Liver Disease (MELD). **Objetivos:** Avaliar se o LT melhora o prognóstico e a sobrevida de pacientes com HPS. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A busca foi conduzida nas bases PubMed, LILACS e Cochrane utilizando os descritores “Liver transplantation”, “Hepatopulmonary syndrome” e “Liver”. Dos 272 artigos identificados, 13 atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise final. A extração de dados contemplou características demográficas e clínicas, incluindo média de idade, distribuição por sexo, principais etiologias da doença hepática, escore MELD/Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD) médio e valores médios de PaO₂ e PaCO₂. **Resultados:** Pacientes com PaO₂ < 45 mmHg apresentam maior probabilidade de serem priorizados na lista de transplante [*hazard ratio* (HR) 1,51; *p* = 0,007], embora esses também apresentem menor sobrevida no pós-transplante quando comparados àqueles com PaO₂ ≥ 45 mmHg. No contexto pediátrico, dados provenientes de um estudo observacional realizado nos Estados Unidos indicaram que crianças com HPS apresentaram maior risco de mortalidade após o LT em comparação com aquelas sem HPS. Em um estudo de coorte prospectivo, pacientes transplantados com HPS permaneceram em ventilação mecânica por uma média de 19,5 ± 4,3 horas, significativamente superior às 12,5 ± 3,3 horas observadas em pacientes sem HPS. **Conclusão:** O LT constitui a única terapia curativa para a HPS. A gravidade da hipoxemia está associada a piores desfechos pós-transplante, ressaltando a necessidade de estratificação adequada da HPS. Entretanto, embora útil na estimativa da mortalidade hepática, o escore MELD/PELD não capta de forma precisa a severidade dessa síndrome.

Descritores: Transplante Hepático; Síndrome Hepatopulmonar; Fígado.

Liver Transplantation in Hepatopulmonary Syndrome

ABSTRACT

Introduction: Hepatopulmonary syndrome (HPS) results from the association between liver disease, intrapulmonary vascular dilations, and hypoxemia, representing a relevant complication of cirrhosis. Liver transplantation (LT) is the only curative treatment; however, patients with HPS present a higher risk of mortality while on the waiting list, which is why they receive exception points in the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score. **Objectives:** To evaluate whether LT improves prognosis and survival in patients with HPS. **Methods:** This is an integrative literature review. The search was conducted in PubMed, LILACS, and Cochrane databases using the descriptors “Liver transplantation,” “Hepatopulmonary syndrome,” and “Liver.” Of the 272 articles identified, 13 met the eligibility criteria and were included in the final analysis. Data extraction included demographic and clinical characteristics, such as mean age, sex distribution, main etiologies of liver disease, mean MELD/Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD) score, and mean PaO₂ and PaCO₂ values. **Results:** Patients with PaO₂ < 45 mmHg were more likely to be prioritized on the transplant waiting list (*hazard ratio* [HR] 1.51; *p* = 0.007), although they also showed lower post-transplant survival compared with those with PaO₂ ≥ 45 mmHg. In the pediatric context, data from an observational study conducted in the United States indicated that children with HPS had a higher risk of mortality after LT compared with those without HPS. In a prospective cohort study, transplanted patients with HPS remained on mechanical ventilation for an average of 19.5 ± 4.3 hours, significantly longer than the 12.5 ± 3.3 hours observed in patients without HPS. **Conclusion:** LT remains the only curative therapy for HPS. The severity of hypoxemia is associated with worse post-transplant outcomes, highlighting the need for proper stratification of HPS. However, although useful for estimating liver-related mortality, the MELD/PELD score does not accurately reflect the severity of this syndrome.

Descriptors: Liver Transplantation; Hepatopulmonary Syndrome; Liver.

INTRODUÇÃO

A síndrome hepatopulmonar [*hepatopulmonary syndrome* (HPS)] é caracterizada por uma tríade que envolve doença hepática e/ou hipertensão portal, dilatação vascular [*intrapulmonary vascular dilations* (IPVD)] e oxigenação arterial anormal, com gradiente alvéolo-arterial (A-a) elevado (≥ 15 mmHg ou ≥ 20 mmHg em pacientes com mais de 64 anos) ou $\text{PaO}_2 < 80$ mmHg.¹

A fisiopatologia da HPS envolve a depuração hepática inadequada de mediadores vasculares, levando a um desequilíbrio entre agentes vasodilatadores e vasoconstritores. Como consequência, ocorre vasodilatação intrapulmonar anormal associada à derivação intrapulmonar, comprometendo a oxigenação e contribuindo para a piora do quadro clínico.²

Com relação à sua classificação, a HPS pode ser definida, conforme a gravidade, em leve, quando a $\text{PO}_2 > 80$ mmHg e o gradiente A-a está aumentado, moderada, quando PO_2 entre 60 e 80 mmHg, grave, quando PO_2 entre 50 e 60 mmHg, e muito grave, quando $\text{PO}_2 < 50$ mmHg.³⁻⁵

A HPS é uma das complicações frequentemente associadas à cirrose hepática, condição caracterizada pela substituição difusa da arquitetura hepática normal por nódulos regenerativos envoltos por tecido fibroso. Essa alteração estrutural do fígado promove a desorganização da sua arquitetura, resultando em disfunção hepática que, por sua vez, favorece o desenvolvimento das alterações vasculares pulmonares características da síndrome.^{1,6} Quando presente em pacientes com cirrose, a HPS agrava significativamente o prognóstico, reforçando sua relevância clínica.⁷

Atualmente, estudos indicam que não existem terapias clínicas eficazes e que promovam melhora sustentada na oxigenação ou redução da mortalidade para a HPS.³ O único tratamento reconhecido por melhorar a sobrevivência nesses pacientes é o transplante hepático [*liver transplantation* (LT)], que demonstrou reverter a síndrome, resolver completamente o comprometimento das trocas gasosas e aumentar as taxas de sobrevivência na maioria dos casos.^{8,9}

Com o objetivo de definir a prioridade de pacientes na fila de espera para o LT, foi desenvolvido o Model for End-Stage Liver Disease (MELD), um sistema de pontuação que avalia a gravidade da doença hepática e estima a mortalidade em curto prazo de pacientes com cirrose.¹⁰ Com base nos mesmos princípios, foi criado o sistema Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD), especificamente para crianças com menos de 12 anos.³

Entretanto, acredita-se que o prognóstico da HPS seja pior do que o previsto apenas pelo sistema MELD/PELD.³ Nesse sentido, pacientes com HPS que atendem a critérios clínicos estabelecidos passaram a ser elegíveis para a concessão de pontos de exceção no escore MELD.⁵

Embora o LT seja o único tratamento curativo para a HPS, a presença dessa síndrome está associada à piora da qualidade de vida e ao aumento do risco de morte entre os candidatos ao transplante, além do comprometimento do pós-operatório imediato e redução da sobrevida do paciente. Dentre os fatores que corroboram esse achado, destacam-se a intolerância ao exercício e a piora na condição física, resultantes das alterações nas trocas gasosas causadas pela HPS.^{1,3,6}

Portanto, o objetivo deste trabalho é analisar as evidências disponíveis na literatura sobre a realização do LT em pacientes com HPS, com o propósito de avaliar seu impacto no prognóstico e na sobrevida desses indivíduos, tendo em vista a gravidade da HPS, sua associação com desfechos clínicos desfavoráveis e a atual limitação das opções terapêuticas disponíveis.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura com o propósito de identificar e selecionar criticamente as evidências científicas relacionadas ao LT em pacientes com HPS. A revisão foi construída a partir dos seguintes passos: 1) identificação do tema e elaboração da questão de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) análise crítica dos estudos incluídos a partir dos níveis de evidência; 5) discussão dos resultados; e 6) apresentação da revisão integrativa. Nesse sentido, foi formulada, de acordo com a estratégia PICO, um acrônimo para *Patient* (Pessoa/Problema), *Intervention* (Intervenção), *Comparison* (Comparação) e *Outcomes* (Resultados), a pergunta norteadora. Dessa maneira, a seguinte questão de pesquisa foi desenvolvida: o LT melhora o prognóstico e a sobrevida em pacientes com HPS?

Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão definidos foram: artigos publicados de setembro de 2014 a setembro de 2024, artigos disponíveis, artigos originais, artigos escritos em inglês e português e artigos que se relacionassem com o tema proposto pela revisão, levando em consideração a população de estudo.

Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão definidos foram: artigos nos quais o público de estudo não incluísse pessoas com HPS, artigos não originais, experimentos em animais, artigos de revisão e artigos que não condiziam com o tema do estudo.

Estratégia de busca

A estratégia de busca foi fundamentada na verificação dos Medical Subject Headings (MESH terms) nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), os quais foram selecionados e posteriormente pesquisados nas plataformas de dados, utilizando os seguintes termos: “Liver transplantation”, “Hepatopulmonary syndrome” e “Liver”. Os descritores foram combinados pelo operador booleano “AND” e houve restrição de lapso temporal, sendo selecionados artigos dos últimos 10 anos, e de idiomas, sendo selecionados artigos em inglês e português. A utilização dos descritores em inglês se deve ao funcionamento das bases de dados e ao fato de a maioria dos artigos indexados estar disponível na língua inglesa, o que faz com que a busca com os descritores em português limite os resultados a apenas artigos que disponibilizam versão em português e inglês. A busca bibliográfica foi realizada de forma sistematizada nas seguintes bases de dados: PubMed, LILACS e Cochrane. Essas bases foram escolhidas por conterem ampla literatura e por serem referências na área da saúde.

PubMed

Utilizando a estratégia de busca supracitada, a partir da seleção dos filtros que incluem artigos publicados de setembro de 2014 a setembro de 2024, artigos disponíveis e artigos em inglês e português, foram encontrados 254 artigos.

LILACS

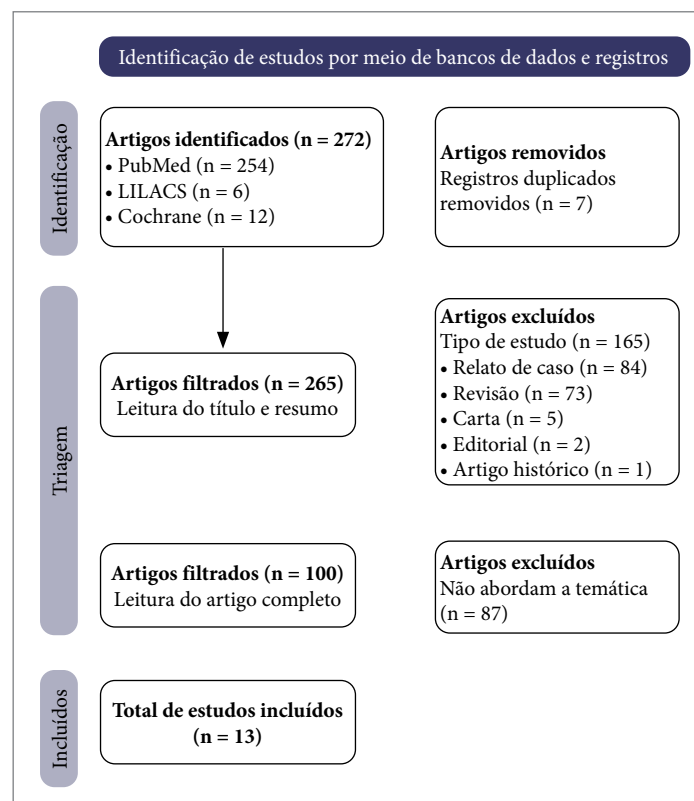
Utilizando a estratégia de busca supracitada, a partir da seleção dos filtros que incluem artigos publicados de setembro de 2014 a setembro de 2024, artigos disponíveis e artigos em inglês e português, foram encontrados seis artigos.

Cochrane

Utilizando a estratégia de busca supracitada, a partir da seleção dos filtros que incluem artigos publicados de setembro de 2014 a setembro de 2024, artigos disponíveis e artigos em inglês e português, foram encontrados 12 artigos.

Procedimento de seleção

Após a busca dos artigos nas bases de dados, foi feita uma triagem dos 272 artigos encontrados. Nessa fase, os artigos foram colocados no aplicativo Rayyan, Intelligent Systematic Review, considerando-se a estratégia de busca do Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020, de acordo com as CARE Guidelines da Equator Network para revisões sistemáticas, descrita na Fig. 1.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 1. Triagem dos artigos com o fluxograma PRISMA Statement 2020 para revisões sistemáticas.

O aplicativo identificou a repetição de textos e, após a realização cuidadosa da análise e da exclusão dessas cópias, resultaram 265 artigos sem duplicatas. Na etapa seguinte, seis revisores independentes fizeram a leitura individual do título e do resumo de cada artigo, para analisar a pertinência desses com o tema da revisão, identificando aqueles que divergiam completamente dos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Na terceira etapa, após a seleção, no próprio aplicativo, dos 100 artigos que se encaixavam nos critérios, foi preciso ler a introdução, os resultados e a discussão de cada artigo para identificar quais, de fato, se adequavam ao estudo. Como resultado, foram excluídos 87 artigos após a leitura, restando os 13 artigos que foram utilizados para o desenvolvimento do presente artigo de revisão.

Procedimento para extração dos dados

Na quarta fase, após a escolha dos artigos, seis revisores independentes conduziram a extração de dados. Durante esse estágio, os revisores empregaram um documento em formato de arquivo, elaborado no aplicativo gratuito Google Docs, acessado por meio da conta institucional @upe.br. Nesse documento, foram registrados, primeiramente, dados gerais de cada estudo, incluindo a revista de publicação, ano, local, autores, desenho de estudo e nível de evidência, amostra, duração, objetivo, principais resultados e conclusões. Em seguida, foram registrados dados clínicos dos pacientes, como média de idade, distribuição por sexo, principais etiologias da doença hepática, escore MELD/PELD médio, além dos valores médios de PaO_2 e PaCO_2 .

RESULTADOS

A Tabela 1 resume as características dos estudos incluídos na revisão. Os anos de publicação dos estudos variaram de 2014 a 2023, sendo cinco publicados de 2010 a 2020 e sete nos últimos 5 anos. Quanto ao desenho metodológico, 10 artigos (83,3%) são estudos retrospectivos, enquanto dois (16,7%) correspondem a estudos prospectivos que têm maior nível de evidência. Considerando o local dos estudos, dois foram realizados na Europa, cinco na América do Norte, três na Ásia e dois na América do Sul, ambos no Brasil.

Tabela 1. Resumo dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Autor	Periódico/ano	Local	Desenho de estudo/nível de evidência	Amostra	Objetivo	Resultados
Pereira et al. ¹	Arquivos de Gastroenterologia/ 2020	Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Brasil	Estudo observacional de coorte prospectivo (nível III de evidência)	90 pacientes com cirrose submetidos ao LT (42 pacientes com HPS)	Avaliar a capacidade de exercício, as complicações e a sobrevida após o LT em cirróticos com HPS e comparar com os resultados de cirróticos sem esse diagnóstico.	O grupo HPS apresentou menor pico de consumo de oxigênio (VO_2pico) ($14,2 \pm 2,3$ vs. $17,6 \pm 2,6$, $p < 0,001$) e menor distância percorrida no TC6M ($340,8 \pm 50,9$ vs. $416,5 \pm 91,4$, $p < 0,001$) antes do LT. Os pacientes com HPS transplantados permaneceram mais horas em ventilação mecânica ($19,5 \pm 4,3$ vs. $12,5 \pm 3,3$, $p = 0,02$), necessitaram mais de NIV (12 vs. 2 , $p = 0,01$) e tiveram menor sobrevida 2 anos após o procedimento ($p = 0,01$).
Orozco-Delgado et al. ²	Revista Colombiana de Anestesiologia/ 2016	Hospital Universitario e Politécnico La Fe, Valência, Espanha	Estudo observacional, descritivo e retrospectivo (nível III de evidência)	8 pacientes com HPS submetidos ao LT	Avaliar a importância do diagnóstico precoce do HPS e identificar fatores preditores de mortalidade em pacientes submetidos ao LT.	A PaO_2 pré-LT foi o único fator preditivo significativo de mortalidade ($p = 0,002$). A média de PaO_2 nos pacientes que faleceram foi de $51,5 \pm 2,49$ mmHg, significativamente menor que nos sobreviventes ($70,5 \pm 5,86$ mmHg). Nenhuma das variáveis foi estatisticamente significativa para a reversibilidade da HPS. A taxa de sobrevida dos pacientes diagnosticados com HPS após o LT foi de 62,5%.

Continua...

Tabela 1. Continuação...

Autor	Periódico/ano	Local	Desenho de estudo/nível de evidência	Amostra	Objetivo	Resultados
Raza et al. ³	Liver Transplantation/2022	Scientific Registry of Transplant Recipients, Estados Unidos	Estudo observacional retrospectivo (nível III de evidência)	3.082 pacientes com menos de 18 anos com solicitação de exceção MELD/PELD que realizaram LT	Avaliar o impacto da política de exceção MELD/PELD para crianças com HPS na sobrevida pós-LT nos Estados Unidos.	A maioria dos pacientes (87,9%) foi listada com pontuações MELD/PELD laboratoriais < 15. A mortalidade na lista de espera para pacientes com pontos de exceção HPS foi rara e não diferente de pacientes sem HPS. Quando estratificada por PaO ₂ pré-LT, a gravidade da hipoxemia não foi associada a diferenças nas taxas de sobrevivência de 1, 3 ou 5 anos após LT ($p = 0,13$). No entanto, pacientes com HPS mostraram uma taxa de sobrevivência ligeiramente menor em 5 anos em comparação com pacientes sem HPS.
Kawut et al. ⁴	European Respiratory Journal/2022	Universidade da Pensilvânia, Mayo Clinic e Universidade do Texas em Houston, Estados Unidos	Estudo de coorte prospectivo multicêntrico (nível II de evidência)	231 pacientes candidatos ao LT (85 com HPS)	Avaliar o impacto da HPS na sobrevida de candidatos ao LT e explorar o papel da angiogênese na patogênese da HPS.	Pacientes com HPS apresentaram menor distância no teste de caminhada de 6 minutos, pior classe funcional e maior risco de morte (HR 1,80, $p = 0,04$). A HPS foi associada a níveis mais altos de biomarcadores pró-angiogênicos como angiopoietina 2 e fator de von Willebrand.
Jose et al. ⁵	Respiratory Medicine/2021	Universidade de Cincinnati, Estados Unidos	Estudo observacional de coorte retrospectivo (nível III de evidência)	60.110 pacientes submetidos ao LT (656 com HPS)	Utilizar modelos de Tempo de Falha Acelerado com riscos concorrentes multivariáveis e emparelhamento por propensão para analisar a relação entre a hipoxia pré-LT e os desfechos pós-transplante em pacientes com HPS.	A PaO ₂ pré-LT esteve significativamente associada à mortalidade pós-LT em pacientes com HPS, em que a cada aumento de 1 mmHg na PaO ₂ reduziu significativamente o risco de mortalidade pós-LT (coeficiente 0,039, HR = 0,95, $p = 0,001$). Pacientes com HPS e PaO ₂ pré-LT < 54 mmHg apresentaram maior mortalidade após o transplante em comparação com pacientes com cirrose sem HPS pareados.
Pereira et al. ⁶	Einstein/2017	Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brasil	Estudo de coorte prospectivo (nível II de evidência)	178 pacientes com cirrose (92 com HPS)	Comparar tempo de ventilação mecânica, necessidade de NIV, tempo de permanência na UTI e tempo de hospitalização em cirróticos com e sem HPS.	Pacientes com HPS tiveram: maior tempo de ventilação mecânica ($19,5 \pm 4,3$ h vs. $12,5 \pm 3,3$ h; $p = 0,02$), maior necessidade de NIV (12 vs. 2; $p = 0,01$), maior permanência na UTI ($6,7 \pm 2,1$ dias vs. $4,6 \pm 1,5$ dias; $p = 0,02$), maior tempo de hospitalização ($24,1 \pm 4,3$ dias vs. $20,2 \pm 3,9$ dias; $p = 0,01$).
Koc et al. ⁷	Clinical Transplantation/2023	University Hospitals KU Leuven, Bélgica	Estudo observacional retrospectivo de coorte (nível III de evidência)	32 pacientes com HPS submetidos ao LT	Comparar as características e os desfechos de pacientes com HPS submetidos ao LT, com ou sem doença respiratória concomitante.	Pacientes com doença respiratória concomitante tiveram uma necessidade prolongada de oxigenoterapia após o transplante. A taxa de resolução da oxigenoterapia foi de 63% em 12 meses e 63% em 18 meses nos pacientes com doença respiratória, contra 91% e 100%, respectivamente, nos pacientes sem a condição. A sobrevida estimada em 5 anos foi menor nos pacientes com doença respiratória (50% vs. 23%).

Continua...

Tabela 1. Continuação...

Autor	Periódico/ano	Local	Desenho de estudo/nível de evidência	Amostra	Objetivo	Resultados
Al-Harbi et al. ⁸	Annals of Transplantation/2016	King Abdulaziz Medical City, Riyadh, Arábia Saudita	Estudo observacional retrospectivo (nível III de evidência)	524 pacientes com doença hepática terminal avaliados para LT (57 com HPS)	Determinar a prevalência da HPS em candidatos a LT e avaliar seu impacto na sobrevida com ou sem o procedimento.	12% dos pacientes avaliados para transplante apresentavam HPS, sendo a maioria dos casos de intensidade leve a moderada (88%). As taxas de sobrevida em 1 e 3 anos foram de 95% e 92% em pacientes com HPS e de 96% e 91% naqueles que receberam transplante. A sobrevida pós-transplante não diferiu significativamente entre pacientes com e sem HPS (HR = 0.489, $p = 0.228$).
Yi et al. ⁹	Journal of Thoracic Disease/2014	The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, China	Estudo observacional de coorte prospectivo (nível III de evidência)	31 pacientes com HPS, dos quais 26 foram submetidos ao LT e 5 não, além de 10 voluntários saudáveis como grupo controle	Investigar o papel do LPS, do TLR2, da iNOS, do TNF- α e da ET-1 na HPS, bem como a alteração nos níveis desses fatores após o LT.	Pacientes com HPS apresentaram níveis de TLR2 mRNA, iNOS mRNA, LPS, TNF- α e ET-1 antes do transplante mais elevados do que no grupo controle. Após o LT ortotópico, os níveis de TLR2 mRNA, TNF- α e ET-1 diminuíram em pacientes com HPS em comparação com os níveis antes do procedimento. Além disso, PaO ₂ e PaO ₂ /FiO ₂ melhoraram significativamente, com o shunt intrapulmonar retornando a níveis normais após o LT ortotópico.
Kadry et al. ¹⁰	JHEP reports/2021	Penn State College of Medicine, Hershey, Estados Unidos	Estudo observacional retrospectivo (nível III de evidência)	1.152 pacientes com HPS listados para LT com exceção MELD aprovada	Avaliar os desfechos pré- e pós-LT em pacientes com HPS, considerando diferentes níveis de PaO ₂ antes do transplante	Pacientes com PaO ₂ < 45 mmHg tiveram maior chance de transplante (HR = 1.51, $p = 0.007$), mas menor sobrevida pós-transplante em comparação com aqueles com PaO ₂ \geq 45 mmHg. A sobrevida mediana foi de 11,5 anos para PaO ₂ < 45 mmHg e 14,1 anos para PaO ₂ entre 45-50 mmHg. A diferença de sobrevida tornou-se significativa após 2,6 anos. Parada cardíaca foi uma causa significativa de óbito ($p = 0.025$) em pacientes com PaO ₂ < 50 mmHg.
Khositseth et al. ¹¹	Annals of Hepatology/2016	Faculdade de Medicina Ramathibodi, Universidade Mahidol, Tailândia	Estudo observacional de coorte retrospectivo (nível III de evidência)	18 crianças com doença hepática crônica listadas para LT	Avaliar a presença de IPVD em crianças com doença hepática crônica antes e depois do LT	89% das crianças apresentaram evidência de IPVD pelo teste de solução salina com bolhas antes do transplante, com 67% apresentando grau III (> 20 bolhas). Nenhuma criança apresentou hipoxemia ou preencheu critérios diagnósticos para HPS. Após o transplante, o teste de solução salina com bolhas tornou-se negativo em todas as crianças sobreviventes ($n = 16$, $p = 0.0001$).
Sabang et al. ¹²	Annals of Transplantation/2021	Westchester Medical Center, Estados Unidos	Estudo observacional retrospectivo (nível III de evidência)	39 pacientes com cirrose submetidos ao LT (14 com HPS)	Avaliar o impacto do LT nos níveis de HbCO arterial como marcador da produção de monóxido de carbono em pacientes com cirrose, comparando aqueles com e sem HPS	Os níveis médios de HbCO arterial diminuíram significativamente após o LT (2,6% vs. 1,8%, $p = 0.0002$). A redução ocorreu tanto em pacientes com HPS (79%) quanto sem HPS (64%), mas sem diferença significativa entre os grupos ($p = 0.48$).

Fonte: Elaborada pelos autores.

A Tabela 2 sintetiza a amostra dos estudos incluídos na análise, como a idade média dos pacientes (de 50 a 60 anos), distribuição por sexo (75% dos estudos têm predomínio do masculino), principais etiologias da doença hepática (hepatite C e etilismo, os mais citados), escore MELD/PELD (MELD com média de 13 a 19), além de parâmetros gasométricos pré-transplante (PaO_2 e PaCO_2), quando disponíveis (PaO_2 reduzida e PaCO_2 frequentemente dentro dos parâmetros).

Tabela 2. Síntese da amostra dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Autor	Idade	Sexo	Etiologia da doença hepática	MELD escore	PaO_2	PaCO_2
Pereira et al. ¹	HPS (+) = $61,2 \pm 6$ e HPS (-) = $59,2 \pm 7$	55M/35F	Vírus da hepatite C (HCV) e alcoólica	HPS (+) = $18,4 \pm 0,6$ e HPS (-) = $18,6 \pm 3,2$	HPS (+) = $68,2 \pm 6,3$ e HPS (-) = $91,5 \pm 3,1$	Não especificado
Orozco-Delgado et al. ²	$49,4 \pm 10,3$	7M/1F	HCV (12,5%), etilismo (37,5%), etilismo + HCV (25%), hipertensão portal não cirrótica (12,5%), criptogênica (12,5%)	$18 \pm 5,9$	$63,4 \pm 11,5$	$35,5 \pm 4,6$
Raza et al. ³	9 (mediana)	1.505 M/1.577 F	Hepatocelular (19,4%), colestática crônica (46%), outras (34%)	11 (mediana)	< 60 mmHg	Não especificado
Kawut et al. ⁴	HPS (+) = $55,2 \pm 9,4$ e HPS (-) = $57,6 \pm 8,9$	158M/73 F	Etilismo (35,5%), HCV (42,8%), hepatite autoimune (4,3%), doença hepática gordurosa não alcoólica (22,9%), vírus da hepatite B (HBV) (3%), colangite biliar primária (6,5%), colangite esclerosante primária (5,2%)	HPS (+) = 15 (mediana) e HPS (-) = 14 (mediana)	HPS (+) = 78 ± 13 mmHg e HPS (-) = 92 ± 14 mmHg	HPS (+) = 33 ± 5 mmHg e HPS (-) = 35 ± 5 mmHg
Jose et al. ⁵	55 anos (mediana)	341M/315F	HCV (33,2%), alcoolismo (25%), esteato-hepatite não alcoólica (NASH) (14,5%), Outras (27,3%)	14 (12-17)	52 mmHg (mediana)	Não especificado
Pereira et al. ⁶	HPS (+) = $60,4 \pm 7,10$ e HPS (-) = $58,7 \pm 8,20$	Não especificada	Cirrose alcoólica ou HCV	HPS (+) = $17,2 \pm 2,1$ e HPS (-) = $17,0 \pm 3,0$	HPS (+) = $67,9 \pm 9,3$ e HPS (-) = $89,1 \pm 10,1$	Não especificado
Koc et al. ⁷	$57 \pm 11,0$	20M/12F	Etilismo (53,1%), NASH (18,8%), HCV (3,1%), outros (25%)	$14 \pm 7,0$	$65 \pm 19,8$	$34 \pm 9,8$
Al-Harbi et al. ⁸	HPS (+) = 54 ± 10 e HPS (-) = $54 \pm 10,4$	HPS (+) = 35M/22F e HPS (-) = 246M/162F	HPS (+) = HCV (47%), HBV (28%), cirrose criptogênica (7%), outras (18%)/ HPS (-) = HCV (55%), HBV (18%), cirrose criptogênica (15%), carcinoma hepatocelular (17%), outras (13%)	HPS (+) = 18 ± 6 // HPS (-) = 16 ± 5	HPS (+) = 71 ± 10 e HPS (-) = 90 ± 8 mmHg	HPS (+) = 33 ± 5 // HPS (-) = 35 ± 5 mmHg
Yi et al. ⁹	$48,8 \pm 10,9$	24M/2F	HBV (88,5%), HCV (6,5%), cirrose alcoólica (3,2%)	Não especificado	≤ 70 mmHg (critério de inclusão)	$33,6 \pm 4,5$ mmHg
Kadry et al. ¹⁰	55 anos (mediana)	573M/ 579F	Viral (34,7%), alcoólica (20,4%), NASH (16,4%), autoimune (7,1%), outras (21,4%)	13 (mediana)	55 mmHg (mediana)	Não especificado
Khositseth et al. ¹¹	1,9 (0,7-9)	8M/ 10F	Atresia biliar (77,8%), síndrome de Alagille (11,1%), colestase intra-hepática familiar progressiva (5,6%), desconhecida (5,6%)	PELD escore = 19 (12-25)	Não especificado	Não especificado
Sabang et al. ¹²	59 ± 8 anos	28M/ 11F	Hepatocarcinoma (49%), HCV (44%), alcoólica (28%), NASH (11%), outras (8%)	19 ± 10	84 ± 16 mmHg	Não especificado

Fonte: Elaborada pelos autores.

A fisiopatologia da HPS envolve uma complexa interação entre disfunção hepática, inflamação sistêmica e desregulação da homeostase vascular pulmonar. Um estudo conduzido em 2014 demonstrou que pacientes com HPS apresentam, no período pré-transplante, níveis significativamente elevados de lipopolissacarídeos (LPS), do receptor *toll-like 2* [*toll-like receptor 2* (TLR2)], do fator de necrose tumoral alfa [*tumor necrosis factor alpha* (TNF- α)] e da endotelina-1 (ET-1). Notavelmente, após o LT, houve redução expressiva desses marcadores inflamatórios, paralelamente à melhora significativa dos parâmetros de oxigenação, incluindo elevação da PaO₂ e da relação PaO₂/FiO₂, além da normalização do *shunt* intrapulmonar previamente identificado.⁹

Semelhantemente, dados provenientes de uma análise de coorte demonstraram que a PaO₂ inferior a 54 mmHg no pré-transplante está associada a maior mortalidade no período pós-operatório, quando comparada a pacientes com cirrose sem HPS.⁵ Complementarmente, uma investigação realizada no Hospital La Fe, na Espanha, reforça essa associação: os pacientes que foram a óbito após o LT apresentavam uma média de PaO₂ no pré-operatório de 51,5 \pm 2,49 mmHg, enquanto os sobreviventes apresentaram 70,5 \pm 5,86 mmHg. A taxa de sobrevida dos pacientes com HPS submetidos ao LT nesse estudo foi de 62,5%.²

A HPS também foi associada a um perfil de angiogênese sistêmica anormal, piora do exercício e da capacidade funcional e a um risco aumentado de morte em pacientes sem LT (razão de risco = 1,84). No entanto, nesse grupo, não afetou a probabilidade de receber o transplante de fígado ou a mortalidade após o transplante.⁴

Quatro estudos incluídos nesta revisão tiveram como foco principal avaliar os desfechos do LT em pacientes diagnosticados com HPS. Uma análise de sobrevivência variando de acordo com a PaO₂ pré-transplante demonstrou que pacientes com PaO₂ < 50 mmHg (hipoxemia) apresentaram uma taxa de sobrevida de 89,4% em 5 anos, enquanto aqueles com PaO₂ entre 60-69 mmHg tiveram uma sobrevida de 76,5%. Além disso, foi observada uma relação linear entre os níveis de PaO₂ e o tempo mediano de sobrevida: 11,5 anos para PaO₂ < 45 mmHg, 13,3 anos para PaO₂ entre 45-60 mmHg e superior ao tempo de seguimento do estudo para PaO₂ > 60 mmHg. Importante destacar que, embora pacientes com PaO₂ < 45 mmHg apresentem maior probabilidade de serem priorizados na lista de transplante [*hazard ratio* (HR) 1,51; *p* = 0,007], esses também apresentam menor sobrevida no pós-transplante quando comparados àqueles com PaO₂ \geq 45 mmHg.¹⁰

Em três artigos incluídos nesta revisão, foram abordados os mecanismos e impactos da HPS relacionados ao LT. No contexto pediátrico, dados provenientes de um estudo observacional realizado nos Estados Unidos indicaram que crianças com HPS apresentaram maior risco de mortalidade após o LT em comparação com aquelas sem HPS (HR ajustado = 1,75; *p* = 0,043). Contudo, não foram observadas diferenças na mortalidade enquanto em lista de espera (*p* = 0,69), tampouco na sobrevida pós-transplante em relação aos níveis de PaO₂ pré-transplante (*p* = 0,13).³ Corroborando esses achados, outro estudo, também em população pediátrica, reportou taxas de sobrevida em 1, 3 e 5 anos de 93,5%, 88,7% e 88,7%, respectivamente, em pacientes com HPS, contrastando com 95,7%, 94,4% e 93,7% nos pacientes sem HPS.¹¹

Na mesma linha de raciocínio, pacientes adultos com doença respiratória concomitante apresentaram, antes do transplante, PaCO₂ de 38 mmHg, enquanto pacientes sem doença respiratória apresentaram 33 mmHg. No pós-transplante, a taxa de resolução da dependência de oxigenoterapia foi de 63% em 12 meses e 18 meses no grupo com doença respiratória, enquanto atingiu 91% e 100%, respectivamente, no grupo sem doença pulmonar associada. Além disso, fatores como tabagismo, doença respiratória pré-existente e fração de *shunt* \geq 20%, avaliada por cintilografia com albumina macroagregada marcada com tecnécio-99m (^{99m}Tc-MAA), foram significativamente associados à necessidade persistente de oxigenoterapia. Notavelmente, a mortalidade em 5 anos foi de 50% nos pacientes com doença respiratória, contrastando com 23% nos pacientes sem essa condição.⁷

No que se refere aos biomarcadores, uma pesquisa avaliou a fração média de carboxiemoglobina (HbCO) como marcador indireto de produção de monóxido de carbono em pacientes com HPS submetidos ao LT. Os resultados demonstraram uma fração média pré-transplante de HbCO de 2,7 \pm 0,7% no grupo com HPS e de 2,5 \pm 1,1% no grupo controle, sem diferença estatisticamente significativa (Δ = 0,2%; IC95%: -0,4-0,8; *p* = 0,48).¹²

Ainda sobre os mecanismos e impactos da HPS, a capacidade funcional e os parâmetros de reabilitação no pós-transplante foram avaliados em dois estudos. Em um estudo de coorte prospectivo, pacientes transplantados com HPS permaneceram em ventilação mecânica por uma média de 19,5 \pm 4,3 horas, significativamente superior às 12,5 \pm 3,3 horas observadas em pacientes sem HPS. A sobrevida em 2 anos também foi inferior no grupo com HPS. Além disso, os pacientes com HPS apresentaram um pico de consumo de oxigênio (VO₂pico) reduzido pós-transplante (14,2 \pm 2,3 mL/kg/min) em comparação aos valores pré-transplante (17,6 \pm 2,6 mL/kg/min) e uma menor distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), com média de 340,8 \pm 50,9 metros após o LT, frente a 416,5 \pm 91,4 metros antes do procedimento.¹ De forma complementar, outro estudo observou que pacientes com HPS caminharam, em média, 29 metros a menos no TC6M em comparação com pacientes sem a síndrome, mesmo após ajuste para idade, sexo e escore MELD-Na, reforçando o impacto da síndrome na capacidade funcional, mesmo após o transplante.⁴

DISCUSSÃO

A HPS é uma condição caracterizada pela presença de dilatações vasculares intrapulmonares que levam à hipoxemia arterial em indivíduos com doença hepática crônica. Além dessas anormalidades vasculares, às quais a fisiopatologia tem sido atribuída, a inflamação sistêmica e a translocação bacteriana intestinal parecem desempenhar um papel igualmente fundamental na patogênese da HPS. O estudo de Yi et al.⁹ demonstrou que pacientes com HPS apresentavam níveis significativamente elevados de LPS, TNF- α , ET-1 e óxido nítrico [*nitric oxide* (NO)] antes do LT, sugerindo que a HPS não é apenas um fenômeno hemodinâmico, mas uma condição inflamatória mediada por resposta imune inata. A deterioração da barreira intestinal na cirrose permite a translocação de endotoxinas bacterianas para a circulação sistêmica, ativando os receptores TLR2 e TLR4 e desencadeando uma cascata inflamatória que resulta na superprodução de NO e vasodilatação pulmonar descontrolada. Esses achados são consistentes com outros estudos que demonstram que a HPS frequentemente melhora após o LT, uma vez que a recuperação da função hepática e intestinal reduz a inflamação e restaura a homeostase vascular pulmonar. Nesse cenário, o LT não apenas interrompe a progressão da doença hepática de base, mas também atua sobre os mecanismos fisiopatológicos da HPS, sendo atualmente a única intervenção com potencial curativo comprovado.⁹

A HPS está associada a um aumento do risco de mortalidade geral, especialmente entre aqueles que não recebem o LT. O estudo de Kawut et al.⁴ identificou que pacientes com HPS apresentaram maior risco de morte em comparação com aqueles sem a síndrome, independentemente do grau de hipoxemia. Essa relação reforça a importância da identificação precoce da HPS e da priorização adequada para o LT, uma vez que o procedimento pode reverter as anormalidades vasculares pulmonares e melhorar a sobrevida. A gravidade da HPS e a condição clínica pré-LT podem influenciar os desfechos pós-operatórios e são levados em consideração nos critérios de elegibilidade.⁴ Nesse sentido, em pacientes com doença hepática avançada, o sistema de classificação MELD é utilizado para avaliar a gravidade da insuficiência hepática, a fim de estimar o risco de morte no curto prazo e determinar a priorização de pacientes na lista de espera para LT. No entanto, o sistema pode não refletir completamente o risco de mortalidade de pacientes com HPS, pois não captura diretamente a presença ou a gravidade da síndrome pelos parâmetros utilizados, evidenciando que o MELD sozinho pode não garantir que o paciente receba a prioridade necessária para o transplante e que a revisão dos pontos de exceção para HPS no MELD pode ser crucial para otimizar os desfechos pós-transplante.⁵

No estudo de Jose et al.⁵ foi identificada uma forte associação entre a PaO₂ em ar ambiente antes do transplante e a mortalidade pós-transplante, com um risco aumentado para valores abaixo de 54 mmHg, e cada redução de 5 mmHg esteve associada a uma diminuição aproximada de 40% no tempo até o óbito após o procedimento. Esses dados vão de acordo com os achados de Goldberg et al. (2014, apud Jose et al.⁵), que constataram uma sobrevivência significativamente menor em pacientes com um valor de PaO₂ pré-transplante < 44 mmHg.¹⁰ O estudo de Kadry et al.¹⁰ aponta que as diferenças entre os grupos de PaO₂ são significativas para priorizar o transplante, mas não para morte pré-transplante ou remoção da lista de espera. A análise demonstrou que pacientes que apresentam PaO₂ < 45 mmHg em ar ambiente tiveram maior probabilidade de serem transplantados, sugerindo que os centros priorizaram casos de HPS avançada para evitar descompensações e agravamento da hipoxemia. Portanto, fica claro que os critérios MELD evitam a mortalidade na fila de espera, mas promovem uma intervenção tardia pela ausência dos parâmetros que valorizam a HPS, oferecendo menor sobrevida aos pacientes após o transplante.¹⁰

Em contrapartida, em relação aos pacientes pediátricos, de acordo com o estudo de Raza et al.³, o sistema de exceção PELD reduz a mortalidade na lista de espera para crianças com HPS. Os pacientes que atendem aos critérios para pontos de exceção apresentam boa sobrevida após o LT, mas inferior à sobrevida observada em crianças sem HPS. Esse padrão também foi identificado em adultos no estudo de Jose et al.⁵, que demonstrou uma sobrevida menor em pacientes com HPS.³ O estudo demonstrou que pacientes pediátricos com PaO₂ entre 60 e 69 mmHg apresentaram piores desfechos do que aqueles com PaO₂ ainda mais baixos, o que demonstra um funcionamento diferente entre pacientes adultos e pediátricos em relação à PaO₂ pré-LT e aos desfechos pós-LT.³

Seguindo a abordagem na pediatria, o estudo de Khositseth et al.¹¹ mostrou que 89% das crianças com HPS avaliadas para realização do LT apresentaram *shunt* intrapulmonar positivo no teste de solução salina com bolhas, indicando IPVD significativa antes do desenvolvimento clínico da HPS. Após o transplante, todos os testes de solução salina com bolhas foram negativos, sugerindo que a IPVD é totalmente reversível com a restauração da função hepática. Esse achado reforça a hipótese de que a IPVD pode ser um estágio inicial da HPS, sendo essencial seu reconhecimento precoce para a otimização da indicação do LT e a prevenção de complicações a longo prazo.¹¹

Al-Harbi et al.⁸ demonstraram que a maioria dos pacientes com HPS avaliados para realizar o LT apresentava formas leves a moderadas da síndrome, sem impacto significativo na sobrevida pós-transplante. Isso sugere que a HPS leve pode não comprometer a recuperação pós-LT, enquanto casos mais graves podem apresentar maior morbidade e pior prognóstico, o que demonstra que a falta de uma estratificação clara da HPS em muitos estudos limita a capacidade de avaliar com precisão seu impacto na sobrevida a longo prazo.⁸ A taxa de sobrevida dos pacientes com HPS após o LT indica que, embora seja uma opção

terapêutica crucial, os pacientes com HPS ainda enfrentam uma mortalidade considerável no período pós-operatório, o que também reforça a ideia de que a hipoxemia grave é um indicador importante de risco.^{2,10} Cabe destacar, ainda, que parece haver um declínio importante na sobrevida ao redor dos 3 anos após o LT.¹⁰

A análise da causa da morte revelou maior incidência de óbitos por causas cardiovasculares do que respiratórias em pacientes com $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg, sugerindo que a hipoxemia prolongada pré-transplante pode impactar a função cardíaca ao longo do tempo. Entende-se que a vasodilatação e o desvio intrapulmonar na HPS podem contribuir para a circulação hiperdinâmica, levando a um aumento no débito cardíaco e disfunção ventricular esquerda a longo prazo.¹⁰ Em contrapartida, para os receptores pediátricos com HPS, a análise dos dados de um estudo revelou que a hipoxemia, embora associada a uma condição clínica mais grave, não se traduz em piores resultados pós-transplante nessa população.³

Outro ponto relevante é a influência das doenças pulmonares concomitantes nos desfechos clínicos de pacientes com HPS submetidos ao LT. Embora não tenham afetado os desfechos imediatos, o impacto a longo prazo foi significativo. Koc et al.⁷ observaram que esses pacientes necessitaram de oxigenoterapia por períodos prolongados, sugerindo menor capacidade de resolução da hipoxemia. Além disso, apresentaram sobrevida inferior, reforçando a necessidade de manejo individualizado e monitoramento intensivo. Assim, a presença de doenças respiratórias deve ser considerada na abordagem terapêutica, incluindo ajustes na oxigenoterapia, acompanhamento da função pulmonar e estratégias específicas de transplante e imunossupressão para reduzir complicações pulmonares pós-transplante.⁷

Ainda, estudos anteriores exploraram o consumo de oxigênio de pico nos pacientes com cirrose, como o de Dharancy et al. (2008, apud Pereira et al.¹), que observou que a maioria dos pacientes transplantados tinha valores de VO_2 pico abaixo de um limite crítico, associados a maior mortalidade. Além disso, o estudo de Galant et al. (2013, apud Pereira et al.¹) relatou uma alta taxa de mortalidade em pacientes com cirrose alcoólica e consumo de oxigênio pico abaixo de 14 mL/kg, reforçando seu potencial valor como marcador clínico de gravidade.

A respeito dos níveis de HbCO, o estudo de Sabang et al.¹² demonstrou que o LT reduziu significativamente a fração de HbCO medida por co-oximetria arterial em uma amostra de pacientes não fumantes com doença hepática terminal, sem doença pulmonar crônica, de um único centro de transplante. Porém, quando os casos com e sem HPS foram comparados, não foram reveladas diferenças nos níveis de HbCO antes ou após o transplante, assim como na variação absoluta ou relativa desses níveis em cada paciente ao longo do processo. Ou seja, a mudança foi similar para ambos os grupos, independentemente da presença de HPS. Essa redução, observada em ambos os grupos, sugere que a menor produção de CO pode contribuir para a melhora do tônus vascular, resultando em aumento da pressão arterial sistêmica e na resolução da HPS. Apesar do pequeno tamanho da amostra, os achados do estudo podem indicar que a redução da HbCO após o transplante melhora a fidelidade da oximetria de pulso.¹²

A inatividade física e a perda de capacidade funcional, situações frequentes em pacientes com doença hepática avançada, podem ser agravadas pela HPS, comprometendo a recuperação pós-LT.⁶ Pereira et al.¹ reforçaram essa hipótese ao mostrar que pacientes com cirrose apresentam redução na capacidade funcional, exercício e força muscular respiratória, sendo o desempenho ainda pior no grupo com HPS. Nesse sentido, outro estudo de Pereira et al.⁶ demonstrou que pacientes com cirrose e com HPS tiveram maior tempo de ventilação mecânica, permanência prolongada na UTI e internação hospitalar pós-LT.⁶ Ademais, Pereira et al.¹ também observaram uma maior necessidade de ventilação não invasiva [*non-invasive ventilation* (NIV)] no grupo de pacientes com cirrose com HPS. Uma das explicações para esses achados é a dificuldade no diagnóstico da HPS, que pode levar à falta de conhecimento prévio da condição pelos profissionais de UTI. Assim, após a extubação, a menor oxigenação arterial pode resultar na decisão conservadora de manter o suporte ventilatório, retardando o desmame, na expectativa de uma normalização da oxigenação que não ocorre imediatamente. Além disso, esse atraso no desmame pode estar relacionado não apenas à hipoxemia, mas também ao comprometimento funcional e muscular. Desse modo, é notório que esses pacientes chegam para a realização do LT com piores condições físicas, o que pode causar mais complicações pós-operatórias.^{1,6}

CONCLUSÃO

O LT é a única abordagem terapêutica com potencial curativo comprovado, promovendo melhora significativa na oxigenação arterial, reversão das anormalidades vasculares pulmonares e restauração da homeostase inflamatória. A gravidade da hipoxemia se associa a piores desfechos pós-transplante, destacando a importância da estratificação da HPS na priorização dos candidatos ao LT. Na população pediátrica, entretanto, essa relação difere da observada em adultos.

O sistema MELD/PELD, embora eficaz na predição de mortalidade hepática, mostra-se limitado na avaliação da real gravidade da HPS. Adicionalmente, pacientes com HPS apresentam menor capacidade funcional pré-operatória e maior complexidade no manejo clínico pós-transplante, com aumento no tempo de internação e necessidade prolongada de suporte ventilatório.

Por fim, estratégias voltadas à identificação precoce da HPS, à priorização adequada dos pacientes na fila de transplante e ao manejo individualizado devem ser implementadas para otimizar os desfechos clínicos e melhorar os resultados pós-transplante, sobretudo diante das lacunas ainda existentes no conhecimento específico sobre a síndrome.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo: Santini MC, Lucena O; **Concepção e desenho:** Santini MC, Schwambach B, Barbosa L, Cardoso L, Ribeiro L, Andrade S, Lucena O; **Análise e interpretação dos dados:** Santini MC, Schwambach B, Barbosa L, Cardoso L, Ribeiro L, Andrade S; **Redação do artigo:** Santini MC, Schwambach B, Barbosa L, Cardoso L, Ribeiro L, Andrade S; **Revisão crítica:** Santini MC, Lucena O; **Aprovação final:** Santini MC.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram apresentados no artigo.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

1. Pereira JLF, Galant LH, Rosa LHT, Garcia E, Brandão ABM, Marroni CA, et al. Capacity of exercise and survival in patients with cirrhosis with and without hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Arq Gastroenterol Analg*, 2020 [acesso em 10 Jan 2025]; 57(3): 262-6. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/ydygpq8jLbfPxVRCCnKxTPC/?lang=en>
2. Orozco-Delgado M, López-Cantero M, Zampella V, Vicente R. Factores predictores de mortalidad y estrategias de detección precoz de síndrome hepatopulmonar en pacientes trasplantados hepáticos. *Rev Colomb Anestesiol*, 2016; 44(4): 311-6. <https://doi.org/10.1016/j.rca.2016.06.003>
3. Raza MH, Kwon Y, Kobierski P, Misra AC, Lim A, Goldbeck C, et al. Model for end-stage liver disease/pediatric end-stage liver disease exception policy and outcomes in pediatric patients with hepatopulmonary syndrome requiring liver transplantation. *Liver Transpl*, 2023; 29(2): 134-44. <https://doi.org/10.1002/lt.26548>
4. Kawut SM, Krowka MJ, Forde KA, Al-Naamani N, Krok KL, Patel M, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome in liver transplantation candidates and the role of angiogenesis. *Eur Respir J*, 2022; 60(2): 2102304. <https://doi.org/10.1183/13993003.02304-2021>
5. Jose A, Shah SA, Anwar N, Jones CR, McCormack FX, Sherman KE, et al. Predictors of outcomes following liver transplant in hepatopulmonary syndrome: an OPTN database analysis. *Respir Med*, 2021; 190:1 06683. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106683>
6. Pereira JLF, Galant LH, Garcia E, Rosa LHT, Brandão ABM, Marroni CA. Ventilatory support and hospital stay after liver transplant in cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome. *Einstein (São Paulo)*, 2017; 15(3): 322-6. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082017AO4081>
7. Koc ÖM, Aslan D, Kramer M, Verbeek J, Van Malenstein H, van der Merwe S, et al. Outcomes of liver transplantation for hepatopulmonary syndrome in patients with concomitant respiratory disease. *Clin Transplant*, 2023; 38(1): e15171. <https://doi.org/10.1111/ctr.15171>
8. Al-Harbi A, Abdullah K, Al-Abdulkareem A, Alghamdi A, Al-Jahdali H. Prevalence, severity, and prognostic effect of hepatopulmonary syndrome in liver transplant candidates. *Ann Transplant*, 2016; 21: 180-4. <https://doi.org/10.12659/AOT.896095>

9. Yi H, An Y, Lv H, Wei X, Yi X, Wang G, et al. The association of lipopolysaccharide and inflammatory factors with hepatopulmonary syndrome and their changes after orthotopic liver transplantation. *J Thorac Dis*, 2014; 6(10): 1469-75. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.10.05>
10. Kadry Z, Schaefer E, Krok K, Faust A, Stine JG, Schreiber IR, et al. Excellent outcomes with liver transplantation in hepatopulmonary syndrome across pre-transplant PaO₂ spectrum. *JHEP Rep*, 2021; 3(5): 100351. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100351>
11. Khositseth A, Treepongkaruna S, Khemakanok K, Teeraratkul S, Pansrimangkorn V, Thirapattaraphan C, et al. Intrapulmonary vascular dilation in children with chronic liver diseases: pre- and post-liver transplantation. *Ann Hepatol*, 2016; 15(1): 47-52. <https://doi.org/10.5604/16652681.1184207>
12. Sabang RL, Abu-Hishmeh M, Bodin R, Epelbaum O. Impact of liver transplantation on carbon monoxide production as measured by arterial carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Ann Transplant*, 2021; 26: e932009. <https://doi.org/10.12659/AOT.932009>